



RAPPORTI ISTISAN 22|17

ISSN: 1123-3117 (cartaceo) • 2384-8936 (online)

Screening neonatale uditivo e visivo: raccomandazioni

A cura di

D. Taruscio, L. Bubbico, P. Salerno

per il Gruppo di studio per lo screening neonatale uditivo e visivo



EPIDEMIOLOGIA
E SANITÀ PUBBLICA

ISTITUTO SUPERIORE DI SANITÀ

**Screening neonatale uditivo e visivo:
raccomandazioni**

A cura di
Domenica Taruscio (a), Luciano Bubbico (b), Paolo Salerno (a)
per il Gruppo di studio per lo screening neonatale uditivo e visivo

(a) Centro Nazionale Malattie Rare, Istituto Superiore di Sanità, Roma

*(b) Gruppo di ricerca disabilità neurosensoriali,
Istituto Nazionale per le Analisi delle Politiche Pubbliche, Roma*

ISSN: 1123-3117 (cartaceo) • 2384-8936 (online)

Rapporti ISTISAN
22/17

Istituto Superiore di Sanità

Screening neonatale uditivo e visivo: raccomandazioni.

A cura di Domenica Taruscio, Luciano Bubbico, Paolo Salerno per il Gruppo di studio per lo screening neonatale uditivo e visivo

2022, v, 115 p. Rapporti ISTISAN 22/17

I disturbi dell'udito e della vista nei neonati sono un grave problema sociale e di salute pubblica. Tuttavia, per migliorare l'efficacia e l'efficienza dei protocolli di screening è necessaria l'implementazione di procedure standardizzate nazionali. Questa è la prima serie di raccomandazioni pratiche nazionali per i professionisti coinvolti nella diagnosi, cura e gestione dello screening dell'udito e della vista che guideranno lo sviluppo di servizi multidisciplinari e politiche pubbliche per migliorare la vita dei neonati con queste disabilità. Il presente documento fa riferimento all'art. 38 del DPCM 12 gennaio 2017 di definizione dei Livelli Essenziali di Assistenza (LEA). Fornisce inoltre una panoramica, seppur non esaustiva, sulla attuale organizzazione del sistema screening nel suo insieme e sui potenziali ambiti di implementazione.

Parole chiave: Screening uditivo neonatale; Screening del riflesso rosso; Sordità; Difetti oculari congeniti

Istituto Superiore di Sanità

Newborn hearing and vision screening: recommendations.

Edited by Domenica Taruscio, Luciano Bubbico, Paolo Salerno on behalf of the Working Group for newborn hearing and vision screening

2022, v, 115 p. Rapporti ISTISAN 22/17 (in Italian)

Hearing and vision disorders in newborns are a serious social and public health problem. However, to improve of efficacy and efficiency screening protocols it needs to implementation of national standardized procedures. This is the first set of national, practice recommendations for professionals involved in the diagnosis, care, and management of hearing and vision screening that will guide the development of multidisciplinary services and public policy to improve the lives of newborns with these disabilities. This document refers to art. 38 of the Prime Ministerial Decree of 12 January 2017 defining the essential levels of care assistance. It also provides an overview, albeit not exhaustive, of the current organization of the screening system as a whole and the potential areas of implementation.

Key words: Newborn hearing screening; Red reflex screening; Hearing loss; Congenital eye defect

Documento prodotto nell'ambito della Azione Centrale CCM 2018 del Ministero della Salute "Sordità infantile e patologie oculari congenite. Analisi dell'efficacia ed efficienza dei protocolli di screening uditivo e visivo neonatale".

Per informazioni su questo documento scrivere a: paolo.salerno@iss.it e l.bubbico@inapp.org

Il rapporto è accessibile online dal sito di questo Istituto: www.iss.it.

Citare questo documento come segue:

Taruscio D, Bubbico L, Salerno P per il Gruppo di studio per lo screening neonatale uditivo e visivo (Ed.). *Screening neonatale uditivo e visivo: raccomandazioni*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2022. (Rapporti ISTISAN 22/17).

Legale rappresentante dell'Istituto Superiore di Sanità: *Silvio Brusaferrò*

Registro della Stampa - Tribunale di Roma n. 114 (cartaceo) e n. 115 (online) del 16 maggio 2014

Direttore responsabile della serie: *Paola De Castro*

Redazione: *Sandra Salinetti e Manuela Zazzara*

La responsabilità dei dati scientifici e tecnici è dei singoli autori, che dichiarano di non avere conflitti di interesse.



Gruppo di studio per lo screening neonatale uditivo e visivo

Domenica Taruscio	<i>Centro Nazionale Malattie Rare, Istituto Superiore di Sanità, Roma</i>
Luciano Bubbico	<i>Gruppo di ricerca disabilità neurosensoriali, Istituto Nazionale Per le Analisi delle Politiche Pubbliche, Roma</i>
Paolo Salerno	<i>Centro Nazionale Malattie Rare, Istituto Superiore di Sanità, Roma</i>
Orietta Granata	<i>Centro Nazionale Malattie Rare, Istituto Superiore di Sanità, Roma</i>
Adele Rocchetti	<i>Centro Nazionale Malattie Rare, Istituto Superiore di Sanità, Roma</i>
Paola Torreri	<i>Centro Nazionale Malattie Rare, Istituto Superiore di Sanità, Roma</i>
Alessandra Ceccarini	<i>Settore Documentazione, Istituto Superiore di Sanità, Roma</i>
Maria Grazia Privitera	<i>Direzione generale della prevenzione sanitaria, Ministero della Salute, Roma</i>
Giuseppina Rizzo	<i>Direzione generale della comunicazione e dei rapporti europei e internazionali, Ministero della Salute, Roma</i>
Gabriella Araimo	<i>Fondazione Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico Ca' Granda, Policlinico di Milano Ospedale Maggiore, Milano</i>
Salvatore Aversa	<i>Azienda Socio Sanitaria Territoriale Spedali Civili, Ospedale dei Bambini, Brescia</i>
Patrizia Ceccarani	<i>Fondazione Lega del filo d'oro, Osimo</i>
Filippo Cruciani	<i>Oftalmologia, Università Sapienza, Roma</i>
Francesca Forli	<i>Azienda Ospedaliero Universitaria Pisana, Pisa</i>
Elisabetta Genovese	<i>Otorinolaringoiatria, Policlinico di Modena, Modena</i>
Sara Ghiselli	<i>Azienda Unità Sanitaria Locale, Ospedale Guglielmo da Saliceto, Piacenza</i>
Alessandra Marchesi	<i>Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma</i>
Elio Marciano	<i>Università di Napoli Federico II, Napoli</i>
Carla Morando	<i>Azienda Unità Sanitaria Locale Socio Sanitaria 8, Ospedale San Bortolo, Vicenza</i>
Alessandra Murri	<i>Azienda Universitaria Ospedaliera Consorziata, Policlinico di Bari, Bari</i>
Eva Orzan	<i>Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico Materno Infantile Burlo Garofolo, Trieste</i>
Roberto Perilli	<i>Unità operativa Oculistica Territoriale, Azienda Unità Sanitaria Locale di Pescara, Pescara</i>
Antonio Ragusa	<i>Ospedale San Giovanni Calibita Fatebenefratelli, Roma</i>
Carlo Ricci	<i>Fondazione Lega del filo d'oro, Osimo; Università Pontificia Salesiana, Roma</i>
Lucia Ziccardi	<i>Fondazione Bietti, Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico, Roma</i>

INDICE

Introduzione	1
---------------------------	---

PARTE PRIMA

Raccomandazioni per lo screening uditivo neonatale

Background	5
Screening uditivo neonatale in Italia	7
Epidemiologia	9
Classificazione eziopatologica ed entità del danno	9
Eziologia	12
Cause ambientali esogene (acquisite).....	12
Ricovero in terapia intensiva neonatale	12
Infezione congenita da CMV come fattore di rischio per ipoacusia congenita progressiva o a esordio tardivo.....	14
Infezione congenita da altri componenti del complesso TORCH e altre infezioni congenite come fattore di rischio per ipoacusia congenita	15
Rosolia.....	15
Toxoplasmosi	16
Herpesvirus	16
Sifilide	16
Virus Zika.....	16
SARS-CoV-2	17
Ipoacusie genetiche	17
Forme genetiche non sindromiche.....	18
Ipoacusie congenite genetiche sindromiche	19
Fattori di rischio audiologico	22
Screening: strumenti e livelli operativi	23
Strumenti per lo screening audiologico neonatale.....	23
Emissioni otoacustiche	23
Potenziali evocati uditivi	25
Livelli operativi.....	26
I livello di screening	26
II livello di screening.....	29
III livello di screening.....	29
Altre attività connesse allo screening.....	30
Pediatria di libera scelta.....	30
Indicatori di qualità	30
Requisiti dei centri <i>Hub</i> di riferimento regionale.....	31
Conclusioni e raccomandazioni	31

Sorveglianza	36
Sorveglianza epidemiologica	36
Sistema di Sorveglianza audiologica.....	37
Programma di sorveglianza audiologica.....	38
Formazione degli operatori sanitari	40
Percorso di formazione a cascata rivolto ai formatori regionali	40
Sviluppo di corsi di formazione a distanza	41
Informazione alle famiglie	42
Ambiti di implementazione del sistema di screening uditivo neonatale	43
Punti di forza e ambiti di miglioramento del sistema di screening uditivo neonatale	45
Bibliografia della prima parte	48

PARTE SECONDA

Raccomandazioni per lo screening visivo neonatale

Background	63
Sviluppo della funzione visiva	63
Screening visivo neonatale in Italia	65
Epidemiologia	67
Classificazione eziopatologica ed entità del danno	68
Eziologia e fattori di rischio della cataratta congenita e dei disordini visivi del neonato	72
Cause ambientali esogene (acquisite).....	72
Infezione congenita da Citomegalovirus	72
Infezione congenita da altri componenti del complesso TORCH e altre infezioni congenite come fattore di rischio di deficit oculari congeniti.....	72
Toxoplasmosi	72
Rosolia.....	73
Herpesvirus.....	73
Virus della varicella zoster	73
Sifilide	73
Altre cause di infezione acquisite.....	74
Congiuntivite neonatale.....	74
Deficit visivi genetici.....	74
Anomalie oculari congenite genetiche sindromiche	74
Prematurità e altri fattori di rischio per neonati in terapia intensiva neonatale	76
Aspetti semeiologici nelle principali anomalie oculari congenite	77
Annessi oculari	78
Segmento anteriore e cristallino	79
Segmento posteriore	82
Fattori di rischio oftalmologico	84

Screening: strumenti e livelli operativi	86
Strumenti per lo screening neonatale visivo.....	86
Test del riflesso rosso	86
Visita oculistica complessiva.....	86
Fotografia digitale del fondo oculare.....	87
Procedura	88
Livelli operativi	91
Indicatori di qualità	95
Raccomandazioni internazionali	96
Procedure raccomandate	96
Formazione degli operatori sanitari	97
Percorso di formazione a cascata rivolto ai formatori regionali	97
Sviluppo di corsi di formazione a distanza	98
Informazione alle famiglie	99
Ambiti di implementazione del sistema di screening visivo neonatale	100
Punti di forza e ambiti di miglioramento del sistema di screening visivo neonatale.....	101
Bibliografia della seconda parte	104
Appendice A	
Informativa per i genitori.....	111

INTRODUZIONE

Domenica Taruscio (a), Luciano Bubbico (b), Paolo Salerno (a), Maria Grazia Privitera (c)

(a) Centro Nazionale Malattie Rare, Istituto Superiore di Sanità, Roma

(b) Gruppo di ricerca disabilità neurosensoriali, Istituto Nazionale per le Analisi delle Politiche Pubbliche, Roma

(c) Direzione generale della prevenzione sanitaria, Ministero della Salute, Roma

L'azione di Sanità Pubblica nella prevenzione, come specificatamente indicato nel Piano Nazionale Prevenzione (PNP) del Ministero della Salute 2020-2025:

“deve basarsi quanto più possibile su prove di efficacia e sulla misura dei risultati (valutazione di processo e di esito), avvalendosi dell'*Evidence Based Prevention* (EBP) attraverso le relative reti di strutture e professionisti a supporto. Esso investe sulla messa a sistema in tutte le Regioni dei programmi di prevenzione collettiva di provata efficacia (come vaccinazioni e screening oncologici) e di linee di azione (Programmi “Predefiniti”, vincolanti per tutte le Regioni) basate su evidenze di efficacia, buone pratiche consolidate e documentate, strategie raccomandate, nazionali e internazionali.”

Altro elemento che scaturisce dal Piano Nazionale della Prevenzione (PNP) 2020-2025 riguarda il raccordo tra salute ed equità, attraverso lo strumento dei Livelli Essenziali di Assistenza (LEA) nella prevenzione, quale elemento strategico per la pianificazione e realizzazione di interventi di sanità pubblica nel nostro sistema sanitario nazionale, coinvolgendo tutti i livelli di autorità sanitaria nel nostro Paese (<https://www.salute.gov.it/portale/lea/homeLea.jsp>).

In linea con questi atti di indirizzo, il DPCM del 12 gennaio 2017 relativo ai LEA include, all'interno di questo sistema di tutela:

“le prestazioni necessarie e appropriate per la diagnosi precoce delle malattie congenite previste dalla normativa vigente e dalla buona pratica clinica, incluse quelle per la diagnosi precoce della sordità congenita e della cataratta congenita, nonché quelle per la diagnosi precoce delle malattie metaboliche ereditarie” (art. 38).

La linea di azione indicata nel PNP 2020-2025 e l'impianto di politica sanitaria del DPCM del 12 gennaio 2017, in relazione alla diagnosi precoce della sordità congenita e della cataratta congenita, hanno trovato supporto tecnico-scientifico nell'Azione Centrale CCM 2018 del Ministero della Salute “Sordità infantile e patologie oculari congenite. Analisi dell'efficacia ed efficienza dei protocolli di screening uditivo e visivo neonatale”, coordinata dal Centro Nazionale Malattie Rare dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS), in collaborazione con l'Istituto Nazionale per l'Analisi delle Politiche Pubbliche (INAPP).

Il 20 febbraio 2020 la Conferenza Stato Regioni ha ratificato l'intesa sul documento “Investire presto in salute: azioni e strategie nei primi 1000 giorni di vita” del Ministero della Salute, che pone particolare attenzione anche agli screening neonatali uditivo e visivo basati sulla diagnosi precoce nel primo mese di vita, e alle azioni volte alla riduzione delle disuguaglianze di salute.

Il *primum movens* delle presenti “Raccomandazioni screening neonatale uditivo e visivo” è fornito infatti dall'affermazione di strategie di prevenzione basate sui principi di equità, di cui i LEA rappresentano uno strumento fondamentale, e sulla EBP.

Non solo da oggi, l'EBP ci informa e ci rende responsabili del fatto che una mancata identificazione e il conseguente trattamento precoce delle ipoacusie e delle ipovisioni, può

determinare gravi deficit fortemente invalidanti, che possono influire negativamente sui processi di apprendimento e inserimento sociale del bambino.

Da diversi anni la World Health Organization (WHO), insieme a numerosi organismi internazionali che si occupano del problema sordità e ipovisione infantile, visto il ruolo primario della prevenzione secondaria nella riduzione della disabilità e indirettamente nel miglioramento dell'inclusione sociale, invita e sollecita i vari Paesi europei ed extraeuropei a predisporre programmi specifici di screening neonatale universale della sordità e della ipovisione, raccomandando che “tutti i neonati abbiano accesso allo screening entro il primo mese di vita secondo protocolli standardizzati”.

Le presenti Raccomandazioni, in cui gli autori hanno con grande impegno riversato competenze maturate in anni di attività clinica e di sanità pubblica, hanno l'obiettivo di fornire uno strumento per tutti gli operatori sanitari impegnati nel settore, per ottenere il massimo beneficio di salute per i bambini, le loro famiglie e la società nel suo insieme.

Il documento si suddivide in due parti, la prima riguardante le Raccomandazioni per lo screening uditivo neonatale e la seconda le Raccomandazioni per lo screening visivo neonatale.

In data 9 dicembre 2019 il Servizio di Documentazione dell'ISS ha identificato una strategia di ricerca bibliografica interrogando banche dati internazionali tramite una ricerca bibliografica basata sulle evidenze scientifiche, eseguita da archivi Medline ed Embase, limitata agli anni di pubblicazione 2008-2020, tramite uno studio di parole chiave condiviso con alcuni esperti del gruppo di lavoro, relative allo screening neonatale uditivo e visivo, che includono trial clinici controllati e randomizzati, linee guida, malformazioni congenite e prematurità.

Da questa attività sono stati rilevati 450 articoli per area specifica uditivo e 420 per il visivo.

Le Unità Operative del Progetto Azione Centrale CCM 2018, in collaborazione con il Ministero della Salute e sulla base degli esperti proposti dalle Società scientifiche nazionali di riferimento, hanno identificato i componenti del Comitato Tecnico Scientifico (CTS).

Tutti i riferimenti bibliografici sono stati inseriti in condivisione online al fine di facilitare il reperimento e la consultazione da parte del CTS.

Le Raccomandazioni sono state realizzate da due gruppi distinti di lavoro, uno per l'udito e uno per la vista.

È stato definito un indice di argomenti, ognuno dei quali è stato trattato da gruppi ristretti del CTS che ha prodotto documenti di lavoro specifici.

In una prima fase sono stati completati i singoli capitoli e successivamente sono stati assemblati in un unico documento valutato, revisionato e approvato dal CTS.

Il presente documento finale rappresenta il prodotto di tale attività scientifica multidisciplinare.

PARTE PRIMA
Raccomandazioni per lo screening uditivo neonatale

BACKGROUND

L'udito è il senso con cui percepiamo i suoni che ci circondano e che ci aiuta a entrare in contatto con l'ambiente e a comunicare con gli altri. Avere delle buone capacità uditive è in particolar modo importante per la crescita di un bambino. Sentire bene favorisce l'inizio della relazione con i propri familiari; svolge un ruolo chiave per l'acquisizione della parola e il linguaggio; aiuta a esprimere i nostri pensieri; semplifica l'apprendimento; è indispensabile per apprezzare e apprezzare la musica (Gaucher *et al.*, 2013; Clark-Gambelunghes & Clark, 2015; King *et al.*, 2018).

Un deficit uditivo, se non identificato e corretto, può dunque rendersi responsabile di conseguenze di vasta portata e influenzare negativamente lo sviluppo del linguaggio, il benessere psicosociale, la qualità di vita, il livello di istruzione e anche la futura indipendenza economica di una persona (Olusanya *et al.*, 2014).

Le persone con disabilità uditive possono trarre grande beneficio dalle attuali possibilità e disponibilità di trattamento. L'attività medica e chirurgica, gli apparecchi acustici, gli impianti cocleari, una corretta presa in carico riabilitativa e l'eliminazione delle "barriere" all'ascolto (Zanobini, 2015), sono soluzioni che possono oggi garantire un completo accesso alla comunicazione e all'istruzione e, dunque, soddisfare il potenziale di ogni individuo con deficit uditivo.

È importante sottolineare che, in tutti gli studi, i tempi e l'appropriatezza di identificazione e presa in carico si sono sempre dimostrati dei fattori cruciali: prima si interviene in modo corretto, maggiore è la probabilità di evitare l'evoluzione in uno svantaggio comunicativo, linguistico, cognitivo e socio-emotivo legato alla sordità (Orzan, 2016).

L'importanza della precocità è ben documentata dalle evidenze che i neonati possono discriminare suoni linguistici e la voce della madre già poco dopo la nascita, in modo rapido e senza sforzo (May *et al.*, 2011). La capacità nel riconoscere e distinguere i suoni esterni, la parola e la musica è altamente dipendente dalla successiva esperienza uditiva che avvia un'elaborazione neurale a partenza dall'orecchio interno, attraverso una complessa sequenza di aree cerebrali subcorticali e corticali (Robinson, 1998; Sharma *et al.*, 2004; Gaucher *et al.*, 2013; Clark-Gambelunghes & Clark, 2015; King *et al.*, 2018). Proprio per l'importanza dell'udito e della comunicazione, il cervello dedica ampie risorse neuronali all'elaborazione del linguaggio (Hickok & Poeppel, 2007; Hickok, 2012), utilizzando circuiti complessi evolutivamente ottimizzati per estrarre segnali linguistici in modo molto efficiente e rapido.

Grazie alla rilevante plasticità cerebrale dei primissimi mesi e anni di vita, gli stimoli acustici permettono dunque la formazione di reti neurali responsabili del processo percettivo uditivo e dell'apprendimento del linguaggio: a tal fine il sistema uditivo deve essere integro ed essere sollecitato da un'adeguata stimolazione sonora.

Nel caso di bambini con sordità congenita vi sono importanti prove cliniche che indicano che c'è un periodo sensibile in cui deve essere ripristinato l'input uditivo per sviluppare un successivo efficace linguaggio orale (Sharma *et al.*, 2004). In definitiva, prima si interviene in modo appropriato, maggiori sono le probabilità di acquisire migliori risultati nell'apprendimento del linguaggio, nella sintassi, nella produzione linguistica, evitando l'evoluzione verso uno svantaggio comunicativo, cognitivo e socio-emotivo legato alla sordità (Kennedy *et al.*, 2006; Bubbico *et al.*, 2007; Vohr *et al.*, 2011; Ambrose *et al.*, 2014; Yoshinaga-Itano, 2003; Orzan, 2016; Yoshinaga-Itano *et al.*, 2017; ASHA, 2017).

Queste conoscenze hanno internazionalmente favorito lo sviluppo di programmi di screening uditivo neonatale e di sorveglianza audiologica nei primi anni di vita, con l'obiettivo di

identificare i deficit uditivi congeniti entro i primissimi mesi di vita e quelli a esordio successivo immediatamente dopo la loro manifestazione. Le Raccomandazioni internazionali considerano come lo screening dell'udito neonatale universale sia un fattore decisivo per una buona formazione scolastica e per maggiori capacità di inclusione sociale e lavorativa, in particolare quando associato a un intervento precoce (AAP, 1999; NIH, 1993; WHO, 2010; JCIH, 2007; JCIH, 2019).

La WHO e il Comitato delle Nazioni Unite sui diritti delle persone con disabilità raccomandano che tutti i bambini abbiano accesso allo screening entro il primo mese di vita secondo protocolli standardizzati e che gli Stati devono fornire diagnosi precoci e interventi appropriati per prevenire ulteriori disabilità (WHO, 2010).

Il Ministero della Salute attribuisce notevole importanza alla prevenzione delle diverse forme di limitazioni funzionali e disabilità in tutte le età e, in linea con il messaggio lanciato dalla WHO per la settima edizione del *World Hearing Day 2022* "To hear for life, listen with care!", le attività, concretizzate e in corso, evidenziano l'importanza di realizzare azioni tempestive e appropriate di prevenzione, diagnosi e assistenza, intese come interventi efficaci a vantaggio del singolo e della collettività.

In circa 190 Paesi nel mondo che hanno predisposto e attuato programmi di screening uditivo neonatale universale, la prevenzione e l'intervento precoce si sono dimostrati misure efficaci nel ridurre significativamente l'età media di identificazione della sordità a 6 mesi, rispetto ai Paesi dove non è attivo (età media di diagnosi 34,9 mesi) (CDC, 2009; Neumann, 2020).

Nel contempo, l'approccio è andato oltre l'attività di screening uditivo neonatale, ha subito un'evoluzione del concetto di screening nella direzione di una progettualità di identificazione e intervento precoce, che oggi comprende anche il processo diagnostico, il trattamento, la riabilitazione e il follow-up dei bambini a cui è stata identificata una ipoacusia (JCIH, 2007; JCIH, 2019), includendo anche i bambini con fattori di rischio audiologico o con ipoacusia insorta dopo il periodo neonatale (Orzan *et al.*, 2021).

SCREENING UDIVO NEONATALE IN ITALIA

Le condizioni di salute sono il prodotto di un intreccio complesso multifattoriale tra diverse componenti e la conoscenza dei fattori di rischio e delle azioni preventive realizzabili nei primi 1000 giorni rappresenta una priorità di salute pubblica. In Italia lo screening uditivo neonatale è stato introdotto nel 1997 in un ristretto numero di neonatologie e progressivamente esteso a intere regioni, che nel corso degli anni hanno emanato provvedimenti specifici in materia (Bubbico *et al.*, 2017). Dal 2003 il monitoraggio e l'analisi del programma di screening nazionale vengono effettuati a cadenza biennale dal Dipartimento di Scienze Biomediche dell'Istituto Italiano di Medicina Sociale, recentemente confluito nel Gruppo di Ricerca per la prevenzione delle disabilità neurosensoriali dell'INAPP. Dalle nove indagini nazionali effettuate negli ultimi 18 anni emerge un costante e progressivo aumento di copertura (29,3% di neonati sottoposti a screening nel 2003, 48,8% nel 2006, 60,6% nel 2008, 78,3% nel 2011, 80,1% nel 2013 e 93,2% nel 2015) (Bubbico *et al.*, 2005; Bubbico *et al.*, 2006; Bubbico *et al.*, 2017). Il DPCM 12 gennaio 2017 di definizione dei LEA ha stabilito che il Servizio Sanitario Nazionale (SSN) garantisca, nell'ambito del ricovero ordinario, le prestazioni assistenziali al neonato, nonché le prestazioni necessarie e appropriate per la diagnosi precoce delle malattie congenite previste dalla normativa vigente e dalla buona pratica clinica, incluse quelle per la diagnosi precoce della sordità congenita e della cataratta congenita (Ministero della Salute, 2017). I LEA sono le prestazioni che l'SSN deve fornire a tutti i cittadini, gratuitamente o con partecipazione al costo delle prestazioni (ticket), attraverso le risorse pubbliche raccolte con il sistema fiscale.

Tra le misure introdotte per la salute materna e infantile ci sono:

- la definizione di nuovi vaccini e di nuovi gruppi target in conformità con il nuovo Piano nazionale dei vaccini;
- l'aggiornamento delle prestazioni sanitarie che l'SSN offre gratuitamente (senza ticket) alle coppie e alle donne nel periodo preconcezionale, durante la gravidanza e dopo il parto in conformità con le Linee guida sulla gravidanza fisiologica redatte dall'ISS;
- l'introduzione dello screening neonatale per la sordità congenita, la cataratta congenita e per diverse malattie metaboliche ereditarie, per tutti i neonati.

In particolare, l'articolo 38 dei LEA "Ricovero ordinario per acuti", comma 2, recita:

"Nell'ambito dell'attività di ricovero ordinario sono garantite tutte le prestazioni cliniche, mediche e chirurgiche, ostetriche, farmaceutiche, strumentali e tecnologiche necessarie ai fini dell'inquadramento diagnostico, della terapia, inclusa la terapia del dolore e le cure palliative, o di specifici controlli clinici e strumentali; sono altresì garantite le prestazioni assistenziali al neonato, nonché le prestazioni necessarie e appropriate per la diagnosi precoce delle malattie congenite previste dalla normativa vigente e dalla buona pratica clinica, incluse quelle per la diagnosi precoce della sordità congenita e della cataratta congenita [...] nonché quelle per la diagnosi precoce delle malattie metaboliche ereditarie individuate con decreto del Ministro della salute in attuazione dell'art. 1, comma 229, della legge 147 del 27 dicembre 2013, nei limiti e con le modalità definite dallo stesso decreto".

I risultati di una recente indagine nazionale, avviata per verificare l'adeguatezza e l'appropriatezza dei servizi di prevenzione precoce delle disabilità neurosensoriali e ottemperare alle indicazioni della Convenzione dell'Organizzazione delle Nazioni Unite (ONU) sui diritti delle persone con disabilità, hanno dimostrato che lo screening uditivo neonatale ha raggiunto il traguardo della copertura del 95,3% dei neonati, obiettivo richiesto dagli standard qualitativi internazionali (Bubbico *et al.*, 2021).

Permangono tuttavia ancora disomogeneità di copertura tra le Regioni, così come tra screening di neonati senza rischio audiologico e pazienti che hanno subito un ricovero in Terapia intensiva neonatale.

In Italia, sulla base di studi del tipo costo-beneficio, la mancata identificazione e il mancato trattamento della sordità profonda insorta in epoca neonatale determinano un costo sociale e sanitario individuale per tutto il corso della vita stimato oltre € 750.000,00 € (Bubbico *et al.*, 2007). Nel caso in cui il bambino risulti positivo al primo livello di screening (*Refer*) il costo per un iter diagnostico completo con test *Auditory Brainstem Response* (ABR) è stimato in 417,75 € per singolo bambino (Bubbico, 2012). Se da un lato lo screening uditivo neonatale si conferma come uno degli interventi sanitari con un più favorevole rapporto costo/beneficio, risulta evidente che i costi complessivi del programma possono variare considerevolmente se aumenta il numero di neonati falsi positivi, che necessitano di iter diagnostico completo, che non deve superare gli standard qualitativi di riferimento (<4%) (Bubbico *et al.*, 2021). Studi recenti sull'efficacia dello screening hanno dimostrato che la mancanza di un sistema di monitoraggio attivo determina un'alta percentuale di neonati persi al follow-up e una minore percentuale di neonati *Refer* che effettuano l'iter diagnostico completo (Bubbico *et al.*, 2021). Invece attraverso l'implementazione di sistemi di raccolta dati e monitoraggio nazionali e regionali e l'inserimento delle informazioni di esito dello screening nel Fascicolo Sanitario Elettronico (FSE) del neonato, "tali attività permetterebbero di identificare con precisione un numero crescente di casi di ipoacusia unilaterale e forme lievi e moderate sottovalutate negli ultimi anni" (Genovese *et al.*, 2021). L'Italia, come altri Paesi europei, ha bisogno di un sistema nazionale per garantire la completezza del percorso di screening e il follow-up dei neonati positivi, fino alla diagnosi di ipoacusia e all'intervento terapeutico/riabilitativo. La standardizzazione dei dati provenienti dalle singole Regioni avrebbe importanti conseguenze sulle stime nazionali e sui costi sanitari.

Il *Joint Committee on Infant Hearing* (JCIH) ha recentemente riconosciuto la necessità di standardizzare e definire i dati e le pratiche di segnalazione (JCIH, 2007; JCIH, 2019).

L'implementazione di un sistema di raccolta dati centralizzato per ogni bambino migliorerebbe l'efficacia e l'efficienza del sistema screening nel suo insieme (Feresin *et al.*, 2019). Nel 2018, il Centro per il Controllo e la prevenzione delle Malattie (CCM) del Ministero della Salute ha finanziato il Progetto esecutivo Azione Centrale "Sordità infantile e patologie oculari congenite. Analisi dell'efficacia ed efficienza dei protocolli di screening uditivo e visivo neonatale", coordinato dal Centro Nazionale Malattie Rare dell'ISS e realizzato in collaborazione con l'INAPP, con l'obiettivo di effettuare una ricognizione dei protocolli esistenti a livello nazionale, di rilasciare Raccomandazioni/buone pratiche per i professionisti della salute, di contribuire alla diffusione di informazioni utili alle famiglie e alla popolazione generale.

Il 20 febbraio 2020 la Conferenza Stato Regioni ha ratificato l'intesa sul documento "Investire presto in salute: azioni e strategie nei primi 1000 giorni di vita", elaborato dal *Tavolo tecnico sulla tutela e promozione della salute nei primi 1000 giorni di vita: dal concepimento ai due anni di età* del Ministero della Salute, che pone particolare attenzione anche agli screening neonatali basati sulla diagnosi precoce nel primo mese di vita.

Il documento è stato realizzato per sistematizzare le principali conoscenze e gli interventi a oggi disponibili relativi ai primi 1000 giorni di vita, in linea con la Dichiarazione di Minsk (WHO/Europe, 2015), con gli Obiettivi delle Nazioni Unite per lo sviluppo sostenibile (Agenda 2030) e con il recente documento "Curare lo sviluppo della prima infanzia: un quadro d'azione globale", prodotto da WHO, United Nations Children's Fund (UNICEF) e Banca Mondiale; inoltre, è coerente con l'attenzione che il Ministero della Salute ha mostrato negli anni al tema delle disuguaglianze di salute in Italia.

EPIDEMIOLOGIA

La disabilità uditiva è frequente nei bambini e può verificarsi in caso di un deficit o di un'alterazione della funzionalità di qualsiasi parte del sistema uditivo (orecchio esterno, medio, interno, nervo acustico e sistema uditivo centrale).

Attualmente, nei Paesi industrializzati, il deficit uditivo permanente si riscontra in circa 1-2 neonati su 1000 sottoposti a test di screening alla nascita. Il numero dei difetti uditivi permanenti aumenta con l'età e la prevalenza raggiunge i 2-3 per mille a 5 anni, e infine i 3-4 per mille in adolescenza (Morton & Nance, 2006; Fortnum *et al.*, 2001; Watkin & Baldwin, 2012).

Numerosi sono i fattori di rischio per lo sviluppo di ipoacusia. Vi sono delle condizioni mediche che pongono il bambino a maggiore rischio di sviluppare un'ipoacusia permanente, come ad esempio la prematurità, l'ipossia o l'asfissia, la somministrazione di terapie con effetto ototossico, la meningite e altre infezioni virali e batteriche sistemiche come il Citomegalovirus (CMV) o la sifilide, oppure ancora una familiarità per deficit neurosensoriali in età pediatrica: questi fattori sono responsabili di una maggiore prevalenza di deficit uditivi permanenti che raggiunge la quota di 1-4 bambini su cento, anziché su mille (Driscoll *et al.*, 2015; Van Dommelen *et al.*, 2015; Van Dommelen *et al.*, 2010).

Nei Paesi poveri o in via di sviluppo la proporzione dei neonati e dei bambini con ipoacusia è maggiore, variando dai 19 per 1.000 nati nell'Africa sub-Sahariana fino a 24 per 1.000 in Sud Asia.

La WHO stima che fino al 10% dei bambini sotto i 5 anni sia affetto da ipoacusia: questo tasso così elevato riflette la conseguenza delle condizioni socio-economiche e della inadeguatezza dei servizi sanitari, a partire dalla mancanza di trattamenti preventivi durante la gravidanza e il parto. Difatti, la maggior parte delle ipoacusie nei Paesi con insufficiente disponibilità di cure mediche è probabilmente legata a complicanze dell'otite media cronica e al fatto che in molti Paesi la campagna di vaccinazione non può raggiungere tutta la popolazione pediatrica; quindi, i bambini sono esposti a malattie infettive che possono portare a ipoacusia permanente (come il morbillo). Inoltre, nella cultura di alcuni popoli è frequente il matrimonio tra consanguinei, e tale condizione aumenta la probabilità di avere figli affetti da forme di ipoacusia a carattere ereditario. In estese regioni del mondo è infine presente l'infezione congenita da *Treponema Pallidum*, che si associa a rischio di ipoacusia congenita.

Grazie anche al miglioramento delle cure neonatali e alla diffusione dei programmi di immunizzazione, l'incidenza dell'ipoacusia neurosensoriale acquisita dei bambini che vivono nei Paesi industrializzati è oggi diminuita rispetto al passato. Questa complessiva riduzione è stata accompagnata da un relativo aumento della proporzione delle ipoacusie genetiche ereditarie (Smith *et al.*, 2005; Mathers *et al.*, 2000).

In Italia la prevalenza delle forme di sordità ad alto impatto sociale, ovvero le perdite da gravi a profonde, colpiscono lo 0,72 per 1000, rappresentando dal 20 al 30% di tutti i casi di perdita dell'udito e sono poco correggibili con un'amplificazione acustica tradizionale, necessitando spesso di impianto cocleare (Bubbico *et al.*, 2007).

Variazioni significative si riscontrano su base regionale, con un incremento in alcune comunità rurali delle regioni del Sud, probabilmente legate a fattori genetici presenti nella popolazione.

Classificazione eziopatologica ed entità del danno

Nel linguaggio comune il termine sordità viene frequentemente utilizzato per tutti i tipi di disabilità uditiva, con significati diversi. Si pensi per esempio all'eziologia, al trattamento e alle

prognosi totalmente diverse in caso di “sordità” da otite media (ipoacusia quasi sempre temporanea e di grado lieve, associata a versamento endotimpanico) o di sordità congenita (ipoacusia bilaterale di grado profondo presente alla nascita). Esistono diverse tipologie di classificazione dell’ipoacusia. Una tra queste è la classificazione basata sul grado della perdita uditiva. Il grado di ipoacusia viene misurato in decibel (dB). Una soglia uditiva contrassegnata con 0 dB HL (*Hearing Level*) rappresenta il livello minimo al quale un giovane adulto normale percepisce i suoni. L’udito viene considerato ancora entro i limiti di norma se la soglia media di un individuo si situa entro i 20-25 dB. Purtroppo, non vi è completa uniformità su come quantificare la gravità di un’ipoacusia: esistono infatti diversi sistemi di classificazione utilizzati a tale scopo (Tabella 1). Tenendo tuttavia presente che l’intensità di voce di conversazione si situa approssimativamente tra i 30 e i 60 dB HL, vi è accordo sul fatto che un’ipoacusia di grado moderato può essere responsabile di disabilità uditiva e comunicativa, in particolare se le informazioni giungono acusticamente incomplete durante il periodo di acquisizione linguistica.

Tabella 1. Classificazione dell’ipoacusia secondo diverse istituzioni internazionali

Grado perdita uditiva	WHO	ASHA	BIAP
Lieve	26-<35	26-40	21-40
Media (moderata)	35-<50 (moderata)	41-55 (moderata)	41-55 (I grado)
	50-<65 (moderata-severa)	56-70 (moderata-severa)	56-70 (II grado)
Grave (severa)	66-<80	71-90	71-80 (I grado)
			81-90 (II grado)
			>90-100 (I grado)
Profonda	80-<95	>90	>100-110 (II grado)
			>110-119 (III grado)
Totale	da 95		120

WHO, World Health Organization; **ASHA**, American Speech-language-Hearing Association; **BIAP**, Bureau International d’Audiophonologie

Oltre alla classificazione basata sul grado di perdita uditiva, il deficit uditivo può essere descritto nelle seguenti forme. L’ipoacusia può compromettere un solo orecchio o entrambi (ipoacusia monolaterale o bilaterale), può manifestarsi come isolata o in associazione con altri sintomi o segni, e può essere descritta in base alla sede di lesione in trasmissiva, neurosensoriale o mista. Il deficit uditivo di tipo trasmissivo è causato da ostacoli o alterazioni dell’orecchio esterno, della membrana timpanica o della catena degli ossicini dell’orecchio medio che rendono difficoltosa la trasmissione del suono che deve giungere all’orecchio interno. L’ipoacusia neurosensoriale è causata da un’alterata funzione delle strutture dell’orecchio interno: la coclea (l’organo sensoriale) e il nervo acustico, o talvolta anche entrambi. La forma mista è una combinazione di ipoacusia trasmissiva e neurosensoriale. Un’ipoacusia può essere descritta anche in base alle frequenze audiometriche danneggiate o in base alla morfologia della soglia audiometrica misurata. Il deficit uditivo in cui le frequenze più compromesse sono quelle medie e acute provoca in genere maggiore disabilità comunicativa, perché molte consonanti che nel parlato vengono emesse a intensità inferiori si collocano in quest’area frequenziale. Il deficit uditivo è asimmetrico quando il difetto di soglia è bilaterale ma vi è una differenza tra i due lati superiore a 10 dB (per almeno 2 frequenze).

L'andamento può essere progressivo quando si evidenzia un deterioramento della soglia superiore a 15 dB come media delle frequenze 500, 1000 e 2000 Hz nell'arco di un periodo uguale o inferiore a 10 anni. Se la progressione insorge in poche ore o giorni l'ipoacusia viene detta improvvisa. Il deficit uditivo viene definito "fluttuante" quando l'andamento è caratterizzato da periodiche variazioni di soglia che peggiorano o migliorano in misura superiore a 10 dB.

Le ipoacusie infantili permanenti possono essere suddivise anche in base al momento di esordio in congenite o post-natali. Le prime sono già presenti alla nascita e possono essere causate da fattori esogeni o endogeni; le seconde insorgono dopo la nascita e sono maggiormente riferibili a fattori esogeni, anche se una piccola quota dipende da fattori genetici a esordio tardivo. Le conseguenze e il successo riabilitativo di un'ipoacusia possono variare a seconda del livello di sviluppo linguistico orale che ha un bambino nel momento in cui è insorto il deficit.

Una suddivisione alternativa, sempre in base al momento di esordio, è quella che distingue le ipoacusie in pre-linguali e post-linguali a seconda se l'ipoacusia si è manifestata prima o dopo i periodi di normale sviluppo linguistico orale. Tutte le ipoacusie congenite sono pre-linguali, ma non tutte le ipoacusie pre-linguali sono necessariamente congenite. Talvolta le definizioni relative alle cause e all'esordio dell'ipoacusia infantile possono generare ambiguità: per esempio i termini "congenito" ed "ereditario" vengono spesso utilizzati come sinonimi, ma corrispondono a due condizioni diverse. Le infezioni da Citomegalovirus, ad esempio, pur essendo spesso congenite e cioè presenti alla nascita, possono anche determinare un'ipoacusia che si manifesterà dopo la nascita con un andamento progressivo.

Un'ipoacusia può essere isolata quando è l'unico sintomo presente o può essere associata a malattie extra-uditive. Se l'origine è genetica, la presenza o meno di sintomi o segni associati ci permette di definire forme sindromiche e non sindromiche, intendendo nel primo caso un complesso di disordini o segni che interessano altri organi o apparati e che riconoscono un'origine genetica comune al difetto uditivo. Una condivisa modalità di descrizione delle caratteristiche di un'ipoacusia può essere ripresa dal lavoro del gruppo di studio GENDEAF che si è occupato della descrizione del fenotipo audiologico delle ipoacusie non-sindromiche (Mazzoli *et al.*, 2009).

La neuropatia uditiva, oggi denominata ANSD (*Auditory Neuropathy Spectrum Disorder*), è una varietà rara di ipoacusia neurosensoriale in cui le cellule ciliate esterne della coclea sono intatte e funzionanti, ma le informazioni sonore non vengono trasmesse fedelmente dal nervo uditivo al cervello. Questo disturbo di alterata codifica dell'informazione uditiva è causato da lesioni che coinvolgono il nervo uditivo (ANSD postsinaptica), oppure le cellule ciliate interne e/o le sinapsi con i terminali nervosi uditivi (ANSD presinaptica). Anche la neuropatia uditiva può manifestarsi in associazione con specifiche condizioni (es. estrema prematurità, iperbilirubinemia, idrocefalo) nell'ambito di un coinvolgimento multisistemico (comprese le neuropatie periferiche e ottiche), o può presentarsi senza che venga identificato un chiaro fattore causale. In generale, i soggetti affetti presentano una compromissione della percezione verbale maggiore di quella prevista dalla soglia uditiva. L'ANSD si evidenzia con un'anormalità delle risposte dei potenziali uditivi del tronco cerebrale in presenza di normale attività delle cellule ciliate esterne (evidenziata da normali risposte al test delle otoemissioni). Il disturbo è tipicamente caratterizzato da fluttuazione e abbassamento della soglia uditiva che può variare da lieve a profonda. La disfunzione uditiva centrale deriva infine da un danno organico o funzionale a livello delle vie uditive del tronco encefalico o della corteccia cerebrale. Quest'ultima forma di disabilità uditiva non si manifesta quasi mai come una riduzione di sensibilità (in dB) e va preferibilmente descritta in base alle specifiche delle diverse abilità uditive alterate (localizzazione sonora, discriminazione nel rumore etc.), o ad altre difficoltà di processamento del segnale sonoro (Santarelli, 2010; Kim *et al.*, 2018; Hood, 2015; Attias & Raveh, 2007).

EZIOLOGIA

L'eziologia del danno uditivo permanente riconosce cause di origine genetica in circa il 50-60% dei casi. Si stima che gli agenti esogeni siano implicati nel 25-30% dei casi. In circa un quarto dei pazienti l'eziologia resta ancora oggi non identificabile.

Cause ambientali esogene (acquisite)

Circa il 25% delle ipoacusie riconosce agenti eziologici acquisiti o esogeni. I più frequenti sono il ricovero in Terapia intensiva neonatale, la sepsi e/o la meningite, l'infezione congenita da CMV o da altri virus che possono colpire il sistema uditivo.

Ricovero in terapia intensiva neonatale

I neonati ricoverati in Terapia Intensiva Neonatale (TIN) incorrono in un rischio di sviluppare ipoacusia circa 7-10 volte maggiore rispetto a quello della popolazione generale (Driscoll *et al.*, 2015; Van Dommelen *et al.*, 2015; Van Dommelen *et al.*, 2010). Il ricovero in TIN implica l'esposizione a una serie di fattori di rischio per lo sviluppo di deficit uditivo, quali la prematurità, il basso peso neonatale, l'utilizzo di più farmaci ototossici, la sepsi e/o la meningite, l'insulto ipossico-ischemico, l'iperbilirubinemia severa con necessità di exsanguinotrasfusione. Nella maggior parte dei casi l'ipoacusia è associata alla coesistenza di più di una delle condizioni suddette, in quanto queste sono spesso correlate e verosimilmente sinergiche nel causare danno uditivo. Accanto alla paralisi cerebrale, al deficit cognitivo e ai difetti della refrazione, l'ipoacusia rappresenta una delle quattro principali sequele della prematurità. Studi effettuati su popolazioni di neonati pretermine rilevano numerosi fattori di rischio indipendenti correlati con lo sviluppo di deficit uditivo: il basso peso neonatale, l'ossigeno dipendenza dopo le 36 settimane post-natali, l'emorragia intracranica di III e IV grado (stadiazione secondo Papile), gli interventi chirurgici sull'apparato gastroenterico, quelli eseguiti per la legatura del dotto arterioso di Botallo e per il trattamento della retinopatia della prematurità, il basso livello socioeconomico della famiglia, l'asfissia neonatale (Indice di Apgar < 5 al 1° minuto o < 7 al 5° minuto di vita), la ventilazione assistita per un periodo ≥ 5 giorni e l'ossigenazione extracorporea a membrana (*ExtraCorporeal Membrane Oxygenation*, ECMO) (Fligor *et al.*, 2005; Hille *et al.*, 2007; Robertson *et al.*, 2009; Murray *et al.*, 2011; Jarjour *et al.*, 2015).

Per quel che riguarda il peso neonatale e l'età gestazionale, in particolare, è segnalato un maggior rischio di sviluppo di ipoacusia nelle femmine nate prima di 28 settimane di età gestazionale e nei maschi prima di 30 settimane, così come in coloro che hanno basso peso per età gestazionale (Van Dommelen *et al.*, 2015). Si deve considerare tuttavia che tali neonati sono a rischio di numerose condizioni morbose. Mancando studi che considerano tali variabili confondenti nell'analisi multivariata, la forza dell'associazione con il solo peso neonatale rimane debole. Anche per quanto riguarda l'indice di Apgar quale indicatore di insulto ipossico perinatale e di conseguente deficit uditivo, la qualità dell'evidenza rimane bassa, in quanto gli studi analizzati non adottano una definizione univoca di asfissia neonatale (Borg, 1997; Hille *et al.*, 2007).

Analogamente, l'iperbilirubinemia neonatale viene considerata un fattore di rischio con bassa evidenza. Data la frequenza dell'ittero nella popolazione neonatale, è necessario distinguere le popolazioni affette per comprendere quali soggetti sono maggiormente a rischio di sequele neurologiche. La tossicità della bilirubina non coniugata sul sistema nervoso centrale è influenzata da numerose condizioni cliniche presenti nei pazienti ricoverati in TIN (prematurità, sepsi, ipossia, acidosi metabolica, ecc.). La prematurità in particolare è caratterizzata da ridotta espressione del gene UGT1A1, ipoalbuminemia, aumentato circolo enteroepatico, e altri fattori che predispongono al danno neurologico da bilirubina indiretta (Olds *et al.*, 2016). L'iperbilirubinemia può avere effetti nocivi sul sistema nervoso centrale (paralisi cerebrale, epilessia, deficit cognitivi), in particolare il sistema uditivo è uno degli organi più suscettibili all'insulto degli agenti tossici. L'ittero neonatale associato a definite condizioni cliniche può concorrere sia allo sviluppo di ipoacusia neurosensoriale sia a disturbi dello spettro della neuropatia uditiva (Amin *et al.*, 2017; Xu *et al.*, 2019).

Per quel che riguarda il supporto ventilatorio dei neonati non vi è correlazione diretta tra la ventilazione meccanica invasiva o meno e lo sviluppo di ipoacusia neurosensoriale (Rastogi *et al.*, 2013). Nonostante ciò, la ventilazione meccanica di durata superiore alle 24 ore viene considerata fattore di rischio per gli stati morbosi che caratterizzano i neonati che necessitano di supporto ventilatorio (Vos *et al.*, 2015). In alcuni casi ci può essere una predisposizione del soggetto a sviluppare deficit uditivo in seguito a esposizione ad alcuni fattori di rischio audiologici, un esempio è dato dalla suscettibilità al danno ototossico da aminoglicosidi. Si tratta degli antibiotici maggiormente utilizzati per il trattamento empirico della sepsi neonatale (Polin *et al.*, 2012). Il loro ruolo sulla genesi del danno uditivo, ampiamente studiato e dibattuto, è stato ripreso negli anni alla luce del suo rapporto con la genetica mitocondriale (Marlow *et al.*, 2000; Cristobal & Oghalai, 2008; Loughnan, 2006). È noto che l'utilizzo di gentamicina a dosaggi raccomandati somministrata in *short course* (3 giorni) o per periodi più lunghi, non presenti da solo una correlazione con lo sviluppo di ipoacusia neppure nella popolazione dei neonati di peso alla nascita molto basso (Fuchs *et al.*, 2016; El-Barbary *et al.*, 2015). Tuttavia, in alcuni casi, ci può essere una predisposizione del soggetto a sviluppare deficit uditivo in seguito a esposizione a tali farmaci: determinate mutazioni a carico del DNA mitocondriale (mtDNA) infatti aumentano la suscettibilità all'azione ototossica degli aminoglicosidi, tra queste la più frequente è la mutazione m.1555A>G (Usami, 2018).

I neonati pretermine ricoverati in TIN sono spesso esposti a continui rumori di notevole intensità (De Barbieri *et al.*, 2018). L'esposizione a un rumore eccessivo e prolungato come quello prodotto dal supporto ventilatorio, dal monitor, dall'incubatrice e dall'ambiente della terapia intensiva, sembra presentare un aumentato rischio di deficit uditivo e di alterazioni dello sviluppo neurologico, a causa soprattutto di una interferenza con le capacità di apprendimento sensoriale. L'*American Academy of Pediatrics* raccomanda di contenere i livelli di rumorosità in TIN entro i 45 dB (Almadhoob & Ohlsson, 2020). Oggigiorno sono in atto diverse strategie quali l'utilizzo di coperte copri-incubatrici, l'allontanamento di apparecchiature rumorose dalle postazioni e dalle culle, l'installazione di barriere acustiche, l'educazione e la sensibilizzazione del personale e dei genitori per rispettare tale soglia del rumore. Appare difficile attribuire un significato eziopatogenetico a ogni singola condizione clinica sia per la carenza di analisi multivariate effettuate con sistematicità sia perché la maggioranza degli studi definiscono l'ipoacusia sulla base dello screening uditivo e non sulle valutazioni audiologiche successive. Si può quindi affermare che il ricovero in TIN superiore a 5 giorni oppure, indipendentemente dalla durata del ricovero, l'utilizzo di ECMO, la necessità di ventilazione assistita, l'esposizione a farmaci ototossici quali aminoglicosidi e diuretici dell'ansa, il raggiungimento di livelli di iperbilirubinemia tali da richiedere exsanguinotrasfusione, siano fattori di rischio per ipoacusia a esordio precoce e tardivo.

Non sempre i neonati affetti da anomalie minori del massiccio facciale richiedono ricovero in TIN; tuttavia, quando presentano malformazioni complesse del padiglione auricolare associate o meno a quelle del condotto uditivo esterno, necessitano di valutazione per rischio elevato di ipoacusia neurosensoriale o trasmissiva. La letteratura ne ha recentemente ridiscusso il ruolo come fattori di rischio audiologici (Wu *et al.*, 2017). Malformazioni del massiccio craniofaciale possono sottendere anomalie anatomiche cocleari (es. malformazione di Mondini) così come del canale uditivo e far parte di sindromi polimalformative (*Ocul Auricular Vertebrals Syndrome*) di cui verrà discusso nei paragrafi successivi.

Per quanto riguarda l'associazione tra abuso di sostanze tossiche in gravidanza e ipoacusia congenita, non vi è evidenza relativamente all'uso di droghe quali cocaina, eroina e metadone (Cone-Wesson, 2005), mentre la sindrome feto-alcolica rappresenta un rischio di deficit uditivo simile a quello dei neonati affetti da malformazioni cranio-facciali (Church & Abel, 1998).

Infezione congenita da CMV come fattore di rischio per ipoacusia congenita progressiva o a esordio tardivo

Il CMV, virus a doppio filamento di DNA appartenente alla famiglia degli Herpesvirus, costituisce la più frequente causa di infezione congenita del neonato e la prima causa non genetica di ipoacusia infantile nei Paesi occidentali (Fowler *et al.*, 2017; Berrettini *et al.*, 2017; Diener *et al.*, 2017). Il deficit uditivo da infezione congenita da CMV (cCMV) è di tipo neurosensoriale, legato nella maggior parte dei casi a un danno cocleare. Una delle caratteristiche peculiari del danno uditivo da cCMV è la possibilità di un esordio tardivo dell'ipoacusia (*late onset*) e di tendenza alla progressione e talora a fluttuazioni della soglia uditiva (Lanzieri *et al.*, 2018; Foulon *et al.*, 2019). La frequenza dell'infezione cCMV è stimata a livello mondiale intorno allo 0.2-2% dei nati vivi, con variabilità nei diversi Paesi (Fowler *et al.*, 2017). Tuttavia, circa l'84% dei neonati con cCMV non presenta segni o sintomi specifici alla nascita (Boppana *et al.*, 1992). Si stima che la possibilità di sviluppare ipoacusia neurosensoriale permanente sia pari a una percentuale variabile tra il 22% e il 65% nei neonati sintomatici alla nascita e tra il 6% e il 23% in quelli asintomatici (Fowler & Boppana, 2006). Se si considera quindi la popolazione di neonati con infezione cCMV, si può affermare che lo screening uditivo neonatale riesce a riconoscere circa il 57% dei casi di ipoacusia (Fowler *et al.*, 2017). Il neonato affetto può quindi risultare *Pass* allo screening uditivo neonatale ma sviluppare ipoacusia tardiva nel corso dell'infanzia. Per quanto riguarda la prevenzione dell'infezione verticale da CMV, pur essendovi alcune pubblicazioni promettenti sull'uso del Valganciclovir in donne con sieroconversione peri o postnatale precoce (Seidel *et al.*, 2017; Shahar-Nissan *et al.*, 2020), non vi sono attualmente dati che possano supportare incontrovertibilmente tale trattamento. In attesa di ulteriori studi randomizzati, si ritiene che l'unico provvedimento efficace sia lo screening universale per il CMV congenito. Tale intervento permetterebbe di individuare più del 90% dei neonati con infezione, di definirne l'eleggibilità al trattamento farmacologico e la necessità a distanza di monitoraggio delle abilità neurosensoriali attraverso un adeguato follow-up. Nel caso in cui tale intervento non fosse attuabile vi è forte raccomandazione a sottoporre i neonati risultati positivi allo screening uditivo neonatale alla ricerca di CMV DNA in campioni di urine o saliva entro 2-3 settimane di vita (Diener *et al.*, 2017; Fowler *et al.*, 2017). L'analisi del rapporto costo/beneficio dell'intervento è favorevole (Williams *et al.*, 2015) poiché questi neonati possono beneficiare di un trattamento farmacologico tempestivo. Lo screening selettivo per CMV congenito, se incardinato nello screening audiologico universale, potrebbe rappresentare un'opportunità di salute e un risparmio

di risorse in termini di miglior rapporto costo/beneficio dello screening uditivo universale (Bergevin *et al.*, 2015). Fattibilità e compliance si sono dimostrati buoni in un recente studio, nel quale il 90% delle diagnosi è stato completato entro i primi 30 giorni di vita dei pazienti (Fowler *et al.*, 2017). Possibili alternative, che garantirebbero ugualmente un importante vantaggio in termini di costi economici e organizzativi, potrebbero essere offerte anche dalla disponibilità di CMV-IgG test al parto o ancor meglio dallo screening con tampone salivare alla nascita per ricerca di CMV-DNA che, se negativi, permetterebbero di non eseguire ulteriori test diagnostici per CMV congenito ai neonati risultati *Refer* allo screening (Spinoni *et al.*, 2017). Allo stato attuale, considerando la stimata prevalenza dell'infezione congenita da CMV e la non remota possibilità di forme di ipoacusia a esordio tardivo, resta cruciale l'attenzione dello sviluppo comunicativo del bambino da parte dei genitori e degli educatori, così come quella del Pediatra di libera scelta in occasione dei bilanci di salute. Il JCIH ha individuato il cCMV come una condizione ad alto rischio di sviluppare ipoacusia late onset o a esordio tardivo, sia nel *Position Statement* del 2007 (JCIH, 2007), sia in quella recente del 2019 (JCIH, 2019). Quest'ultima suggerisce di eseguire la prima valutazione audiologica nei casi affetti intorno ai 3 mesi di vita e di eseguire le valutazioni successive a intervalli di 6 mesi, lasciando la possibilità di valutazioni più ravvicinate nel caso di sospetto di peggioramento uditivo. Non vi è aggiornamento riguardo alla durata delle valutazioni, la letteratura conferma l'indicazione di proseguire le valutazioni almeno fino all'età scolare (Gantt *et al.*, 2017; Goderis *et al.*, 2014).

Infezione congenita da altri componenti del complesso TORCH e altre infezioni congenite come fattore di rischio per ipoacusia congenita

Rosolia

Nei Paesi in via di sviluppo, tra le infezioni congenite da altri componenti del complesso TORCH (Toxoplasmosi, Rosolia, CMV, Herpesvirus), l'infezione congenita da Rubivirus è da considerarsi una causa importante di ipoacusia neurosensoriale presente alla nascita. Oggi, grazie all'introduzione della vaccinazione, la Rosolia è considerata una malattia rara in Europa. Tuttavia, negli ultimi anni, anche nei Paesi industrializzati vi è stata una ripresa dei casi di infezione congenita da rosolia legata a una caduta della fiducia nei vaccini oltre che alle ondate migratorie di popolazioni provenienti da Paesi in cui non vi è una copertura vaccinale adeguata (Gruppo multidisciplinare "Malattie infettive in ostetricia-ginecologia e neonatologia", 2012). In Italia, storiche difficoltà nel raggiungimento di coperture sufficienti e omogenee sull'intero territorio nazionale fanno sì che la Rosolia congenita resti un problema irrisolto (Giambi *et al.*, 2015; Buffolano *et al.*, 2011). L'ipoacusia neurosensoriale è la conseguenza più frequente dell'infezione congenita da Rubivirus, colpendo circa il 58% dei neonati affetti (Cohen *et al.*, 2014), si manifesta nei primi mesi di vita e può progredire nel tempo (Toizumi *et al.*, 2019); è dovuta a un'azione diretta del virus sull'organo di Corti e sulla *stria vascularis* (Lee & Bowden, 2000). La letteratura riporta che la funzione vestibolare viene risparmiata (Webster, 1998).

Toxoplasmosi

Dall'analisi di studi recenti emerge che vi sono moderate evidenze di possibili rischi di disturbi dell'udito nei casi di toxoplasmosi congenita (Corrêa *et al.*, 2018).

Herpesvirus

L'infezione congenita neonatale da herpesvirus (HSV-1 e HSV-2) è una condizione severa contratta nella quasi totalità dei casi durante il parto (Cohen *et al.*, 2014). La prevalenza dell'infezione genitale da Herpes (HSV) non è nota, si stima che solo il 5-15% delle persone infette riconosca l'infezione (ACOG, 2020), il 30% delle gestanti con anamnesi muta per pregresse infezioni da HSV2 può avere sierologia positiva. Le donne asintomatiche eliminano la carica virale con le urine rappresentando quindi una fonte di contagio per il neonato (Cohen *et al.*, 2014). Le manifestazioni cliniche dell'infezione congenita si riassumono principalmente in 3 quadri: infezione cutanea, encefalite e infezione sistemica multiorgano. L'ipoacusia conseguente all'infezione da HSV1 è relativamente rara e si associa a sequele neurologiche severe (Cohen, 2014). L'infezione da HSV1 è molto più frequentemente associata a encefalite e perdita dell'udito a seguito di infezione nei neonati rispetto a HSV2 (Al Muhaimed & Zakzouk, 1997).

Tuttavia, la perdita dell'udito in seguito all'infezione da HSV1 è relativamente rara e tipicamente associata a gravi complicanze neurologiche concomitanti. La letteratura, tuttavia, non è concorde nel definire le caratteristiche del deficit uditivo causato da infezione congenita da HSV per la mancanza di studi effettuati su popolazione estesa (Westerberg *et al.*, 2008).

Sifilide

La precoce e adeguata somministrazione della profilassi per la sifilide, durante la gravidanza e alla nascita, sembra avere drasticamente ridotto, se non annullato, il rischio di danno uditivo, che può persistere invece per neonati con trattamento intempestivo o inadeguato, o insorgere tardivamente (Chau *et al.*, 2009).

Virus Zika

La possibile relazione tra ipoacusia e infezione congenita da virus Zika (ZIKV) è diventata oggetto di interesse per la comunità scientifica dopo l'importante epidemia che colpì l'America latina nel 2015. Considerato il neurotropismo di tale virus e l'allarmante aumento dei casi di microcefalia congenita attribuita all'infezione congenita (Melo *et al.*, 2016), è stato ipotizzato che anche le vie uditive potessero essere coinvolte nel quadro malformativo a carico del Sistema Nervoso Centrale (SNC) (Racicot *et al.*, 2017). Alcune indagini preliminari hanno identificato quadri di deficit uditivo nei soggetti microcefalici con infezione congenita da ZIKV (Leal *et al.*, 2016; Microcephaly Epidemic Research Group, 2015; Satterfield-Nash *et al.*, 2017) sostenendo l'ipotesi suddetta. Tuttavia, studi successivi (Leite *et al.*, 2018; Fandiño-Cárdenas *et al.*, 2018; de Carvalho Leal *et al.*, 2019; Marques Abramov *et al.*, 2018) non hanno potuto confermare tali supposizioni sia tra coloro che presentavano segni neurologici che tra gli asintomatici.

Vi è attualmente scarsa evidenza sull'ipoacusia dovuta a infezione congenita da ZIKV. I dati attualmente disponibili non permettono di conoscere il coinvolgimento delle vie uditive, né di confermare un nesso causale tra infezione congenita e deficit uditivo, neppure di escludere una possibile progressione o un esordio tardivo dell'ipoacusia. In particolare, non vi sono dati che confermino un coinvolgimento del sistema uditivo nei soggetti con malformazioni a carico del SNC (de Magalhaes *et al.*, 2019). Le linee guida internazionali (JCIH, 2019) e nazionali (Ministero della Salute, 2017) considerano l'infezione congenita da ZIKV come fattore di rischio per sviluppo di ipoacusia congenita e a esordio tardivo.

SARS-CoV-2

Nell'adulto l'infezione da SARS-CoV-2 può determinare manifestazioni otologiche, tra cui sordità improvvisa o fluttuante (pienezza auricolare), vertigini ed emorragia intra labirintica. La ricorrenza di questa patologia è estremamente rara e la sua incidenza rimane sconosciuta.

La letteratura è in espansione, ma al momento attuale vi sono solamente tre *case report* e due studi caso-controllo nella popolazione adulta. Una potenziale relazione tra COVID-19 e danno cocleare è stata riportata e pertanto sarà importante indagare ulteriormente su questo aspetto (Chern *et al.*, 2021; Koumpa *et al.*, 2020).

Per quanto riguarda il neonato non vi sono dati sufficienti per sostenere un aumentato rischio di ipoacusia nei figli di madri positive al SARS-CoV-2 in gravidanza. La letteratura non segnala un decorso più aggressivo dell'infezione durante la gestazione; tuttavia, l'infezione contratta nel terzo trimestre e l'associazione con altre patologie ne caratterizza un decorso più severo (Turan *et al.*, 2020). Attualmente non si può definire il rischio di trasmissione verticale, di mortalità, di parto pretermine nelle donne che vengono contagiate in gravidanza così come non è dato conoscere i possibili effetti sul feto e sul neonato (Ozcan *et al.*, 2020). A nostra conoscenza, è stato pubblicato un unico studio effettuato su una popolazione esigua di neonati (n=37) figli di donne infettate nel secondo e terzo trimestre di gravidanza che hanno seguito il protocollo di cura non necessitando di ricovero (Celik *et al.*, 2021). Tale studio ha ipotizzato che i neonati potessero presentare un danno a carico del sistema efferente olivo cocleare senza tuttavia sottoporre gli arruolati ai potenziali evocati uditivi (ABR) del tronco. Al contrario, un recente studio che ha valutato 63 bambini nati da madri che hanno contratto l'infezione da SARS-CoV-2 durante la gravidanza, ha individuato un solo bambino con problematiche uditive a un mese dalla nascita (Ghiselli *et al.*, 2022).

Nel contesto della pandemia da SARS-CoV-2, è stato importante il richiamo dell'*American Academy of Audiology* (<https://www.audiology.org/audiology-today-mayjune-2020/online-feature-newborn-hearing-screenings-and-follow-essential-during>) alla corretta esecuzione dello screening uditivo neonatale, nonostante la situazione emergenziale. Il National Health Service (NHS), sistema sanitario inglese, ha previsto specifiche indicazioni per effettuare lo screening ai neonati figli di madre positiva sintomatica (NHS, 2020). È di fondamentale importanza riorganizzare le modalità di esecuzione dello screening uditivo neonatale dei figli di madre SARS-CoV-2 positiva per garantire in sicurezza la copertura dell'intera popolazione neonatale.

In conclusione, pur non essendo provato un aumentato rischio di ipoacusia nei nati da madre che ha contratto l'infezione SARS-CoV-2 in gravidanza, in attesa di indicazioni basate sull'evidenza, si ritiene opportuno seguire tali neonati attraverso un follow-up multidisciplinare.

Ipoacusie genetiche

Attualmente alla genetica vengono attribuite più del 50% delle forme di ipoacusia congenita o a esordio precoce (Kochhar *et al.*, 2007). Tra queste, circa il 30% è incluso in una sindrome nota, mentre il restante 70% si manifesta in modo isolato. Con il veloce sviluppo di nuove tecnologie di indagine genetica molecolare (*Next Generation Sequencing*), come ad esempio il sequenziamento dell'intera porzione codificante del DNA o esoma (WES, *Whole Exome Sequencing*), potremo presto disporre di test rapidi e approfonditi per l'analisi dei geni già noti come responsabili di ipoacusia ereditaria e, allo stesso tempo, assisteremo anche all'identificazione di nuovi geni associati alla funzione uditiva. Attualmente si stima che una diagnosi genetica certa possa essere ottenuta in circa il 70% delle ipoacusie ereditarie (Sommen *et al.*, 2017). La diagnosi genetica di un'ipoacusia o una sordità è un'attività prettamente

multidisciplinare e interdisciplinare. È importante sottolineare che, nell'interpretazione dei dati derivanti da un sequenziamento genomico, la designazione di patogenicità per una particolare variante da parte di un laboratorio genetico non rappresenta – automaticamente – una diagnosi di malattia (Biesecker *et al.*, 2018). Il modo ideale per giungere a una corretta interpretazione dei risultati dell'analisi è combinare il dato genetico con l'anamnesi familiare e personale e il fenotipo audiologico e clinico nell'ambito di una consulenza genetica esperta (Parker & Bitner-Glindzicz, 2015), ricordando che un esito negativo alle indagini genetiche di laboratorio non significa che l'ipoacusia non possa avere comunque un'origine genetica (Alford *et al.*, 2014).

In quest'ottica, per test genetici risultati "negativi" o non conclusivi nel passato, è opportuno ricandidare i pazienti risultati affetti (probandi) molti anni prima. Inoltre, vale oggi la pena di aggiornare sia l'approccio clinico, sia le nuove tecniche di indagine molecolare e bioinformatica per l'identificazione delle varianti, che potrebbero essere riclassificate sulla base delle più recenti evidenze.

Forme genetiche non sindromiche

Le ipoacusie ereditarie non sindromiche dei bambini sono più spesso causate da varianti patogenetiche in un singolo gene (Azaiez *et al.*, 2018), ma vi è un'estrema eterogeneità genetica. A partire dal 1994, anno in cui è stato scoperto il primo locus genetico associato a ipoacusia non sindromica, si sono moltiplicate le ricerche e le pratiche cliniche dedicate alla genetica della sordità, con più di 6.000 varianti causali identificate, in più di 110 geni (Sloan-Heggen *et al.*, 2016). Per convenzione, la posizione del gene all'interno di un cromosoma associato a un'ipoacusia non sindromica di tipo neurosensoriale viene indicato con la sigla DFN (*DeaFNess*), seguita da una lettera che denota la modalità di trasmissione ereditaria, seguita da un numero che indica l'ordine della mappatura genica e/o della scoperta: DFNA per autosomica dominante, DFNB per autosomica recessiva, e DFNX o DFNY se il locus genico si trova all'interno di un cromosoma sessuale. All'iniziale nomenclatura si è negli ultimi anni aggiunta la sigla AUN (*AUditoryNeuropathy*) che differenzia i loci genici associati a spettro di neuropatia uditiva (<https://hereditaryhearingloss.org/citing>).

L'ipoacusia non sindromica autosomica recessiva (DFNB) rappresenta più del 70% delle ipoacusie non sindromiche ed è associata a più di 100 loci e a più di 80 geni oggi noti. Il fenotipo audiologico delle ipoacusie DFNB viene più spesso descritto come congenito (e dunque identificabile allo screening uditivo neonatale), di grado severo o profondo, stabile nel tempo e di tipo neurosensoriale (Sloan-Heggen *et al.*, 2016). Queste caratteristiche rispecchiano la più comune presentazione fenotipica associata a mutazioni del gene della connessina 26 (o GJB2, DFNB1), responsabile di circa il 20% di tutti i deficit uditivi congeniti isolati nella popolazione caucasica (Del Castillo & Del Castillo, 2017). Vi sono tuttavia condizioni per le quali è possibile anche conseguire un risultato "Pass" allo screening neonatale come, ad esempio, per alcuni geni DFNB associati a ipoacusia progressiva e con esordio ritardato nell'infanzia (Bitner-Glindzicz, 2002; Dahmanin *et al.*, 2015). Ne è ulteriore esempio il gene OTOF, che codifica una proteina transmembrana chiamata otoferlina, le cui mutazioni causano una sinaptopatia uditiva (con emissioni otoacustiche evocabili) e con ampio spettro fenotipico: ipoacusia da lieve a profonda, progressiva o sensibile alla temperatura (Vona *et al.*, 2020). Negli anni gli studi sui geni alla base delle ipoacusie hanno scoperto che le relazioni tra genotipo e fenotipo non sono sempre univoche, e possono presentare frequentemente degli effetti pleiotropici, nei quali un singolo gene manifesta effetti fenotipici distinti e apparentemente non correlati. Alcuni loci DFNB sono stati associati anche a ipoacusia sindromica, come la sindrome di Usher (Cesca *et al.*, 2020) o la sindrome di Pendred (Albert *et al.*, 2006). La soglia uditiva riscontrata nelle ipoacusie non sindromiche autosomiche dominanti (DFNA) è variabile ma, in generale, meno severa che nelle forme

autosomiche recessive (Taylor *et al.*, 2013; Schrijver, 2004). L'insorgenza è più tipicamente post-linguale e progressiva e, per questo motivo, la maggioranza dei neonati con una forma DFNA non viene identificata attraverso lo screening uditivo neonatale (Arnett *et al.*, 2011). Tuttavia, anche nelle forme DFNA vi sono delle eccezioni, come ad esempio quelle caratterizzate da insorgenza congenita o pre-linguale, stabile o lentamente progressiva (es. DFNA 6/14/38), o alcune rare varianti del gene GJB2 che possono presentarsi in forma autosomica dominante o sindromica (DeMille *et al.*, 2018). Nelle ipoacusie ereditarie legate al cromosoma X (DFNX) non vi sono morfologie audiometriche tipiche, ma il fenotipo uditivo è in genere più severo nei maschi rispetto alle femmine. La forma DFNX2, causata da mutazioni del gene POU3F4, è sicuramente la forma più comune (Zong *et al.*, 2015; Li *et al.*, 2010). Il danno è associato a una malformazione dell'orecchio interno con immagine dirimente alla tomografia computerizzata dell'osso temporale (TC) (Cremers & Huygen, 1983; Phelps *et al.*, 1991). Le modalità con cui vengono ereditate le ipoacusie non seguono sempre uno schema mendeliano. Vi sono ad esempio le rare ipoacusie non sindromiche mitocondriali, in cui il deficit uditivo è causato da una mutazione nei geni mitocondriali che si trasmettono lungo la linea materna. La più conosciuta tra le non sindromiche è la mutazione mitocondriale nota come m.1555A>G, coinvolta anche in un'ereditarietà multifattoriale: gli individui presentano suscettibilità genetica, ma non esprimono l'ipoacusia finché non sono esposti a un particolare fattore ambientale scatenante, rappresentato in questo caso dall'assunzione di un amminoglicoside (Usami, 2018; Zhang *et al.*, 2013).

Ipoacusie congenite genetiche sindromiche

Viene indicato come sindromico un deficit uditivo che si associa a ulteriori manifestazioni cliniche o di laboratorio. Tra queste si includono: anomalie degli occhi, dei reni, della tiroide, del cuore, del sistema muscolo-scheletrico e nervoso, della pigmentazione, del massiccio facciale e anomalie strutturali dell'orecchio esterno, medio e interno. Ad oggi sono descritte più di 400 sindromi genetiche associate a ipoacusia permanente (Skvorak Giersch *et al.*, 1999; Smith *et al.*, 2005). È importante avere familiarità con l'ampia gamma di sindromi che coinvolgono il deficit uditivo di un bambino così da favorire una diagnosi precoce, indispensabile ai fini di un mirato trattamento, sia preventivo che di supporto (Gettelfinger & Dahl, 2018). L'identificazione di queste forme permetterebbe inoltre a questi pazienti e alle loro famiglie un rapido accesso alla rete nazionale malattie rare per l'ottimizzazione della cura e l'esenzione dalla partecipazione al costo delle spese sanitarie (Italia, 2001; Italia, 2017, v. Allegato 7).

In Italia esiste il Registro Nazionale Malattie Rare presso il Centro Nazionale Malattie Rare dell'ISS per la sorveglianza epidemiologica delle malattie rare e, sempre all'ISS, un sistema di rilevazione delle malformazioni congenite (DPCM 3 marzo 2017) relativo alla rete dei Registri regionali e al Registro nazionale malformazioni congenite dell'ISS, istituito allo scopo di raccogliere i dati epidemiologici relativi alle malformazioni congenite. Questo sistema è in collegamento con EUROCAT (*European Concerted Action on Congenital Anomalies and Twins*) rete europea basata su registri di popolazione per la sorveglianza epidemiologica delle anomalie congenite).

La Tabella 2 descrive le principali caratteristiche cliniche e la genetica di alcune delle più comuni sindromi associate a ipoacusia permanente congenita o dei primi anni di vita (Kochhar *et al.*, 2007).

Tabella 2. Caratteristiche cliniche e genetiche di alcune sindromi associate a ipoacusia

Sindrome	Ereditarietà	Incidenza	Quadro clinico	Tipo ipoacusia	Gene
Waardenburg	AD	1-2/8400 (15/16)	Ipoacusia neurosensoriale e assenza di melanociti in occhi, capelli e cute (ciuffo bianco, leucodermia, anomala pigmentazione dell'iride) 4 forme: WS1: distopia dei canti; WS2: senza distopia dei canti; WS3: Klein-Waardenburg anomalie muscolo-scheletriche; WS4: Waardenburg-Hirschsprung (megacolon congenito agangliare)	neurosensoriale congenita, mono o bilaterale, di qualsiasi grado, non progressiva	PAX3 (WS1 e 2); MITF, SNA12 (WS2); EDNRB, EDN3, SOX10 (WS4)
Branchio-otorenale (BOR)	AD	2/40.000 nati 1/50 bambini con sordità profonda	Anomalie del sistema dell'arco branchiale (cisti, fistole.), del sistema renale (displasia/ipoplasia fino all'agenesia renale), dell'orecchio medio e interno	neurosensoriale trasmissiva o mista	EYA1, SIX1, SIX5
Stickler	AD/AR		Schisi del palato, miopia congenita, displasia spondiloepifisaria congenita	neurosensoriale	COL2A1 COL11A1 COL11A2 COL9A1; A2
Treacher Collins	AD/AR	1/50.000 nati	Ipoplasia dei padiglioni auricolari, atresia del condotto uditivo esterno, anomalie della catena ossiculare e sordità trasmissiva, ipoplasia osso malare e zigomatico con occasionale palatoschisi, coloboma della palpebra inferiore, assenza ciglia 1/3 inferiore	trasmissiva	TCOF1, POLR1, POLR1C
CHARGE	AD		Coloboma, cardiopatia, atresia delle coane, ritardo di crescita, anomalie genitali e anomalie auricolari, tra cui malformazioni dell'orecchio esterno, medio e/o interno	neurosensoriale o mista di grado variabile, progressiva	CHD7, SEMA3E
Pendred	AR	7,5-10 / 100000	Gozzo frequentemente eutiroideo, alterazioni vestibolari, malformazioni dell'orecchio interno: acquedotto vestibolare allargato, partizione incompleta di tipo 2 (Mondini)	bilaterale neurosensoriale o mista di grado variabile (moderato/profondo), progressiva, spesso asimmetrica	SLC26A4, FOXI1, KCNJ10
Jervell e Lange-Nielsen	AR	0,5% bambini con sordità	prolungamento dell'intervallo QT (QTc>440 ms), attacchi sincopali multipli indotti dall'esercizio o dall'emozione	neurosensoriale congenita bilaterale di grado severo-profondo	KCNQ1, KCNE1
Sindrome di Usher	AR	1/6000	Ipoacusia neurosensoriale, disfunzione vestibolare, e retinite pigmentosa. Vi sono 3 tipi clinici differenziati da: gravità di ipoacusia neurosensoriale, presenza/assenza di disfunzione vestibolare e età di insorgenza del deficit visivo	USH1 sordità profonda congenita USH2 Ipoacusia generalmente di grado moderato USH3 ipoacusia progressiva	YO7A, USH1C CDH23, PCDH15 SANS, USH1G, USH2A

AD-autosomica dominante; AR-autosomica recessiva (Kochhard *et al.*, 2007; Read *et al.*, 1997; Nayak & Isaacson, 2003; Lindau, 2014; Abdelhak *et al.*, 1997; Acke *et al.*, 2012; Alserian, 2019; Blake & Prasad, 2006; Mey *et al.*, 2019; Reardon *et al.*, 1997; Öcal *et al.*, 1997; Nakano *et al.*, 2016)

In Italia esiste il Registro Nazionale Malattie Rare presso il Centro Nazionale Malattie Rare dell'ISS per la sorveglianza epidemiologica delle malattie rare e, sempre all'ISS, un sistema di rilevazione delle malformazioni congenite (DPCM 3 marzo 2017), relativo alla rete dei Registri regionali e al Registro nazionale malformazioni congenite dell'ISS, istituito allo scopo di raccogliere i dati epidemiologici relativi alle malformazioni congenite. Questo sistema è in collegamento con EUROCAT (rete europea basata su registri di popolazione per la sorveglianza epidemiologica delle anomalie congenite).

È importante inoltre essere consapevoli che alcuni tipi di ipoacusia sindromica possono inizialmente presentarsi come isolati, non sindromici.

Tra le sindromi associate a ipoacusia post-linguale e progressiva vanno segnalate: la sindrome di Alport (AD o AR o dominante legata all'X), malattia congenita delle membrane basali, caratterizzata da ematuria, anomalie oculari, lenticolo anteriore, degenerazione maculare ed evoluzione verso l'insufficienza renale (Pedrosa *et al.*, 2021); la Neurofibromatosi di tipo 2 (AD), che si può manifestare con ipoacusia neurosensoriale tipicamente della giovane età adulta secondaria a schwannoma vestibolare (Dinh *et al.*, 2020; Asthagiri *et al.*, 2009). L'ipoacusia è generalmente monolaterale e a insorgenza graduale ma può diventare bilaterale e improvvisa; i soggetti affetti sono anche a rischio per una varietà di altri tumori tra i quali meningiomi, astrocitomi, ependimomi; il deficit di Biotinidasi (AR), difetto del metabolismo della biotina con clinica caratterizzata da convulsioni, disturbi respiratori, ipotonia, rash cutaneo, alopecia e ritardo di sviluppo; la sindrome di Refsum (AR), retinite pigmentosa, neuropatia periferica, atassia cerebellare, da deficit del metabolismo lipidico (Tsang & Sharma, 2018); la sindrome di Mohr-Tranebjaerg, deficit visivo, distonia, fratture e ritardo mentale. Infine, molte mutazioni nel DNA mitocondriale possono portare a disturbi multisistemici, come ad esempio la sindrome di Kearns-Sayre e le sindromi NARP, MELAS o MERRF (Fischel-Ghodsian, 2003), la cui presentazione può includere la perdita dell'udito, che si presenta solitamente periferica cocleare o neurale, anche se nei pazienti con un disturbo mitocondriale multisistemico il sistema uditivo può essere colpito anche a livello del tronco cerebrale, del mesencefalo o della corteccia uditiva.

Il percorso genetico non si conclude con l'identificazione della causa molecolare alla base dell'ipoacusia: comprende anche un'approfondita correlazione tra genotipo e fenotipo, una presa in carico mirata in termini di sorveglianza (es. nelle ipoacusie sindromiche, i cui segni/sintomi possono presentarsi in tempi diversi) e un *counselling* personalizzato, che affianchi la famiglia nelle scelte terapeutiche, abilitative e riproduttive. Una consulenza genetica approfondita rappresenta, infine, uno strumento fondamentale utile a valutare il rischio di ricorrenza familiare.

FATTORI DI RISCHIO AUDIOLOGICO

Alla luce di quanto riportato in letteratura, delle raccomandazioni delle principali linee guida internazionali citate e delle considerazioni effettuate nel presente capitolo, si riconoscono i seguenti indicatori di rischio per ipoacusia a esordio precoce o tardivo che per semplicità vengono riportati nella Tabella 3.

Tabella 3. Fattori di rischio per ipoacusia a esordio precoce o tardivo

Ipoacusia	Fattori di rischio
Congenita	
	<ul style="list-style-type: none"> • Storia familiare positiva per ipoacusia infantile permanente e consanguineità dei genitori • Ricovero in TIN per più di 5 giorni oppure presenza di uno dei seguenti fattori, indipendentemente dalla durata del ricovero in TIN: ECMO; necessità di ventilazione assistita; esposizione a farmaci ototossici (gentamicina e tobramicina) o diuretici dell'ansa (furosemide o altri); iperbilirubinemia tale da richiedere exsanguinotrasfusione • Infezione intrauterina da CMV • Altre infezioni intrauterine: herpes, rosolia, sifilide e toxoplasmosi, Zika virus, infezione SARS-CoV-2 • Anomalie cranio-facciali che interessano il padiglione auricolare, il condotto uditivo esterno, l'orecchio medio e l'osso temporale escluse le appendici/fistole preauricolari isolate • Segni obiettivi (es. piebaldismo), indicativi di sindromi nelle quali è presente ipoacusia neurosensoriale o trasmissiva permanente
A esordio tardivo	
	<ul style="list-style-type: none"> • Sospetto da parte di familiari/educatori/curante circa l'udito e lo sviluppo del linguaggio, o più in generale circa lo sviluppo psicomotorio del bambino • Storia familiare positiva per disordini neurodegenerativi, quali la sindrome di Hunter, o neuropatie sensitive-motorie, come l'atassia di Friedreich e la sindrome di Charcot-Marie-Tooth • Infezione intrauterina da CMV • Sindromi associate a ipoacusia neurosensoriale a esordio tardivo, quali la neurofibromatosi, l'osteopetrosi, la sindrome di Usher, la sindrome di Alport, la sindrome di Pendred, la sindrome di Jervell-Lange-Nielson, la sindrome di Down • Infezioni post-natali (confermate da colture positive) associate a rischio di ipoacusia neurosensoriale, incluse le meningiti batteriche e virali (in particolare da herpes o varicella) • Patologie neurodegenerative, quali la sindrome di Hunter, l'atassia di Friedreich o la neuropatia di Charcot-Marie-Tooth • Traumi cranici, specialmente quelli a carico della base cranica e che richiedono un ricovero • Chemioterapia • Condizioni di ipotiroidismo che richiedano trattamento sostitutivo

SCREENING: STRUMENTI E LIVELLI OPERATIVI

Strumenti per lo screening audiologico neonatale

Gli strumenti utilizzati nello screening audiologico neonatale devono essere in grado di individuare in maniera oggettiva le risposte della via uditiva dei neonati allo scopo di identificare la presenza di una problematica uditiva (Cone-Wesson *et al.*, 2000; Gravel *et al.*, 2005; Norton *et al.*, 2000).

Gli strumenti principali sono la registrazione delle Emissioni Otoacustiche (*OtoAcousticEmissions*, OAE) e i potenziali evocati uditivi (ABR) del tronco: entrambi consentono di valutare la funzione uditiva in modo non invasivo riflettendo un ottimo equilibrio tra specificità e sensibilità tenendo conto della prevalenza della perdita uditiva nell'età infantile (Gorga *et al.*, 2006).

Oltre alla forma diagnostica sono disponibili versioni automatiche, che saranno indicate con a-OAE e a-ABR (*Automatic OAE* o ABR) per distinguerle dalle prime, cui verrà riservato l'acronimo OAE e ABR; queste ultime sono di facile utilizzo perché le attrezzature forniscono automaticamente risultati *Pass* o *Refer*, che indicano rispettivamente un risultato negativo o positivo al test. Pertanto, possono essere eseguite anche da personale sanitario, preferenzialmente del nido, purché adeguatamente formato.

Il vantaggio principale del sistema automatico di risposta è la riduzione del *bias* conseguente alla valutazione da parte dell'esecutore del test.

I parametri della strumentazione automatica sono precedentemente impostati dal costruttore per raggiungere un alto grado di sensibilità e specificità; questi possono cambiare da una casa produttrice all'altra incidendo sui risultati.

OAE e a-ABR vanno eseguiti su entrambi gli orecchi mentre il neonato è addormentato, in sonno spontaneo, o tranquillo in braccio alla mamma o sul lettino, per ridurre l'artefatto da contrazione muscolare; nel caso in cui ciò non fosse possibile perché il neonato è troppo irrequieto si può fare ricorso a sedazione o anestesia, quest'ultima solo per un ABR diagnostico, previa richiesta del consenso ai genitori. Infatti, l'ABR può essere influenzato dallo stato di veglia del bambino.

Altro fattore disturbante che può compromettere l'esito di questi esami è la presenza di rumore di fondo; pertanto, si raccomanda di eseguire il test in un ambiente poco rumoroso.

Inoltre, entrambi gli esami possono essere alterati dalla presenza di ostruzione del Condotto Uditivo Esterno (CUE), ad esempio per la presenza di vernice caseosa o cerume nel condotto.

Emissioni otoacustiche

Le emissioni otoacustiche (*OtoAcoustic Emissions*, OAE) sono una misura diretta della funzione delle cellule ciliate esterne e della funzione cocleare in risposta a uno stimolo acustico. Ciò consente una stima indiretta della sensibilità uditiva periferica.

Le OAE possono essere evocate da:

- a) stimoli transienti (*Transient Evoked OtoAcoustic Emissions*, TEOAE);
- b) prodotti di distorsione (*Distortion Product OtoAcousticEmissions*, DPOAE).

Le TEOAE sono la modalità maggiormente utilizzata negli screening uditivi; per queste lo stimolo inviato è di norma un click con un'intensità approssimativamente pari a 80 dB SPL (*Sound Pressure Level*: livelli di pressione sonora); differentemente le DPOAE utilizzano due

stimoli di frequenza ed intensità differente (f1: frequenza primaria; f2: frequenza secondaria); Abdala *et al.*, 2008).

Durante il test delle TEOAE sono valutate almeno 3 frequenze da 1 a 5 KHz, mentre nelle DPOAE vengono indagate le frequenze comprese tra 0,5 e 10 KHz e l'intensità degli stimoli f1 e f2 varia tra i 55 dB SPL e i 65 dB SPL.

Durante l'esecuzione del test è importante avere un rapporto segnale/rumore favorevole per ottenere una risposta affidabile su tutte le frequenze.

Normalmente per la registrazione delle TEOAE il rapporto segnale rumore (*Signal Noise Ratio/SNR*) deve essere almeno di 6 dB SPL ma a seconda delle case produttrici può variare da 1-2 dB SPL fino a 20 dB SPL.

I parametri normalmente impostati nelle TEOAE prevedono un numero minimo di 50 ripetizioni prima che il test sia terminato, mentre la registrazione delle DPOAE normalmente termina in base al SNR, con un tempo minimo di durata del test piuttosto che un numero di ripetizioni.

La presenza delle otoemissioni (sia TEOAE che DPOAE) è indicativa di una soglia uditiva pari o migliore di 30-35 dB HL.

L'assenza delle OAE, oltre a essere causata da elevati livelli di rumore ambientale durante l'esecuzione del test e alla presenza di vernice caseosa o cerume nel condotto uditivo esterno, può essere dovuta a:

- a) perdita uditiva pari o superiore ai 30-35 dB;
- b) presenza di alterazioni a carico dell'orecchio medio o esterno;
- c) disfunzione delle cellule ciliate esterne della coclea.

L'intensità e l'ampiezza delle OAE nel bambino è maggiore di quelle nell'adulto ed è quindi un test che presenta maggiore sensibilità nella popolazione pediatrica.

Lo stimolo delle emissioni acustiche viene inviato attraverso una sonda-microfono posta nel condotto uditivo esterno del neonato; pertanto, l'esecutore deve ispezionarlo preventivamente per assicurarsi che il condotto uditivo sia pervio e libero da detriti.

È importante inoltre scegliere la misura del tappino della sonda più idonea al tipo di condotto uditivo.

La pratica clinica suggerisce di effettuare un massaggio a livello del trago per facilitare l'apertura di un condotto uditivo esterno collabito.

L'esecuzione del test TEOAE su entrambi gli orecchi richiede in media circa 10-15 minuti complessivi, includendo la preparazione; mentre per la registrazione delle DPOAE il tempo impiegato è leggermente maggiore a causa del differente algoritmo utilizzato.

In assenza di risposta, si raccomanda di ispezionare la sonda per valutare che non sia ostruita. In tal caso la sonda deve essere pulita e il test deve essere ripetuto utilizzando un nuovo tappino. È necessaria una periodica calibrazione degli strumenti come stabilito dalle norme ISO e la sostituzione degli inserti usa e getta per ogni neonato esaminato (<http://www.iso.org/iso/home/standards.htm>).

I vantaggi delle OAE:

- a) sono una metodica non invasiva, di facile e veloce esecuzione;
- b) sono presenti nella quasi totalità dei neonati;
- c) hanno buona sensibilità e specificità nell'individuare perdite uditive neurosensoriali >di 35 dB.

I limiti delle OAE:

- a) non possono individuare deficit uditivi causati da disordini neurali come la dissincronia o neuropatia uditiva: infatti in presenza di tali disturbi le OAE risultano presenti;
- b) non possono individuare deficit uditivi lievi (<30-35 dB);
- c) nel caso delle TEOAE, possono non evidenziare deficit sensoriali centrali.

Potenziali evocati uditivi

La registrazione ABR misura la risposta elettrofisiologica generata dall'attivazione delle strutture neurali della via uditiva (dalla coclea, lungo l'VIII nervo cranico fino al ponte), dopo una stimolazione sonora. In seguito all'invio di uno stimolo acustico, si evidenzia un tracciato con diverse onde o componenti: nello specifico tale esame prevede la valutazione delle caratteristiche di ampiezza e latenza della V onda, identificativa del corretto funzionamento della via acustica centrale.

Le risposte della V onda correlano con la capacità uditiva alle medie e alte frequenze (la V onda risulta replicabile a 2-4 KHz) e sono sensibili ai disturbi uditivi neurali (es. dissincronia/neuropatia uditiva), problematiche presenti con maggior frequenza nei bambini prematuri o degenti nelle terapie intensive neonatali rispetto ai bambini nati a termine (D'Agostino & Austin, 2004). È utile ricordare che la presenza di prematurità e l'età del neonato sono fattori che incidono sulla morfologia del tracciato dell'esame ABR. È perciò necessario eseguire l'esame a bambini di almeno 35 settimane di età corretta.

Rispetto alla modalità di esecuzione automatica (a-ABR), l'ABR diagnostico rappresenta il "gold standard" per un'accurata stima della soglia uditiva.

Per stimare l'abilità uditiva dei neonati viene utilizzato l'esame a-ABR evocato da click in quanto è affidabile per la stima della soglia uditiva alle medie e alte frequenze a un'intensità di 35 dB in modalità alternata per ridurre gli artefatti da stimolo.

Quindi, la presenza delle risposte a-ABR è indicativa di una soglia uditiva pari o migliore di 35-40 dB HL. L'assenza delle a-ABR, oltre a elevati livelli di rumore ambientale durante l'esecuzione del test e alla presenza di vernice caseosa o cerume nel condotto uditivo esterno, può essere dovuta a:

- a) perdita uditiva pari o superiore ai 35-40 dB;
- b) presenza di una disfunzione neurale.

Anche in questi casi, la pratica clinica suggerisce di effettuare un massaggio prima di procedere all'esame.

Per l'esecuzione di a-ABR, che avviene attraverso una sonda come nelle OAE, si deve prima ispezionare la parte esterna del canale uditivo per assicurarsi che il condotto uditivo sia pervio e libero da detriti.

L'esecuzione di ABR diagnostico, invece, prevede l'utilizzo di inserti (del tipo ER-3A) o di cuffie e deve essere sempre preceduto da un esame otoscopico eseguito dallo specialista (Audiologo o Otorinolaringoiatra-ORL).

La sonda o l'inserto devono essere posti all'interno del condotto uditivo esterno, mentre le cuffie vengono appoggiate sul padiglione auricolare. A prescindere dal presidio usato per l'invio dello stimolo acustico vengono posizionati 3 elettrodi:

- a) positivo a livello alto frontale quanto più vicino al vertice, evitando la zona delle fontanelle;
- b) negativo a livello della mastoide omolaterale;
- c) di terra e a livello della mastoide controlaterale.

In assenza di risposta a-ABR, si raccomanda di ispezionare la sonda per valutare che non sia ostruita. In tal caso la sonda deve essere pulita, il tappino sostituito e il test deve essere ripetuto. Si raccomanda inoltre la sostituzione degli inserti usa e getta per ogni neonato esaminato e una periodica calibrazione degli strumenti come stabilito dalle norme ISO (<http://www.iso.org/iso/home/standards.htm>).

Rispetto all'esame con OAE, l'esame ABR prevede una maggior durata (15-20 minuti per a-ABR e 20-30 minuti per ABR diagnostico), e maggiori costi della strumentazione e del materiale necessario per il test.

Livelli operativi

Da un punto di vista generale, il successo di un programma di screening è una sfida di grande complessità: essa investe le capacità delle Regioni, dei professionisti, del sistema sanitario nel suo insieme e nella sua integrazione col territorio che si integra con la consapevolezza acquisita dai cittadini tramite la comunicazione della prevenzione; in questi scenari è cruciale l'organizzazione dei programmi di screening e l'individuazione del percorso con strumenti atti a garantire la valutazione (Federici, 2007).

Lo screening audiologico universale volto all'identificazione precoce dell'ipoacusia infantile prevede un approccio diagnostico-assistenziale articolato su tre livelli di complessità che si svolge in centri adeguatamente attrezzati (Martini *et al*, 2013):

1. *primo livello assistenziale* è rappresentato da tutti i Punti nascita pubblici e privati, accreditati con l'SSN; anche nei Punti Nascita allocati in strutture private non accreditate dovrebbe essere comunque garantito lo screening audiologico dei neonati, in soluzione solvente o mediante specifiche convenzioni con enti pubblici;
2. *secondo livello* è rappresentato dai Servizi di Audiologia e Foniatria, autonomi o aggregati alle Unità Operative di Otorinolaringoiatria dell'SSN;
3. *terzo livello assistenziale* è rappresentato dal Centro o dai centri di Riferimento Regionali.

Questa articolazione tradizionale non consente di distinguere adeguatamente i diversi livelli dello screening, che possono essere meglio rappresentati da un modello organizzativo *Hub & Spoke* (letteralmente “mozzo e raggi”), che prevede la costituzione di una rete i cui vari nodi, rappresentati dalle diverse articolazioni delle strutture sanitarie nelle quali viene effettuato lo screening audiologico, esprimono livelli di crescente intensità di assistenza e sono tra loro interconnessi.

Il modello *Hub & Spoke* su cui già si conformano il Decreto ministeriale 70/2015 di “riorganizzazione della rete ospedaliera”, oltre che, ad esempio, la rete cardiologica, la rete dei Punti nascita, la rete delle breast Unit ecc, è, pertanto, un modello organizzativo che prevede la concentrazione delle attività sanitarie più complesse in un limitato numero di sedi *Hub* (centri di eccellenza) e una serie di centri periferici *Spoke*, collegati in rete ai centri *Hub*.

Il sistema *Hub & Spoke* parte, dunque, dall'assunto secondo il quale il percorso diagnostico-assistenziale ha raggiunto un tale livello di complessità per cui è necessario disporre di:

- elevate competenze specialistiche;
- apparecchiature specifiche.

Entrambi questi fattori possono essere assicurati solo in alcuni presidi e non in modo diffuso su tutto il territorio nazionale: nello specifico, con il termine “Hub” si fa riferimento ai centri “specializzati”, mentre “Spoke” sono le strutture dedicate alla prima diagnosi in quanto non adeguate ad affrontare livelli di complessità maggiori. Il modello *Hub & Spoke* applicato allo screening audiologico è descritto brevemente in seguito.

I livello di screening

Il I livello di screening su tutti i neonati avviene nei centri *Spoke* che includono i Punti nascita pubblici e privati, accreditati, e i reparti di Terapia intensiva neonatale.

Anche in caso di parto programmato a domicilio deve essere garantita l'esecuzione del test di screening, pertanto l'organizzazione dello screening audiologico presso il Punto nascita di riferimento è a carico del professionista che ha praticato l'assistenza al parto.

Attualmente esistono diversi protocolli per il primo livello dello screening uditivo la cui scelta è influenzata da molteplici fattori quali:

- l'età dei neonati;
- il tipo di popolazione che deve effettuare lo screening: neonati dei nidi, delle patologie neonatali o delle terapie intensive;
- il personale sanitario specificatamente formato che deve eseguire lo screening;
- la numerosità della popolazione da valutare;
- il tempo a disposizione per eseguire i test;
- i costi della strumentazione e del personale;
- la conformazione geografica dell'area nella quale si svilupperà lo screening e la qualità dei collegamenti.

Per questo motivo il JCIH suggerisce che ogni nazione adotti il protocollo più opportuno in base alla propria organizzazione, alle decisioni governative e al budget a disposizione.

I diversi protocolli per il test di primo livello di screening sono i seguenti:

- *Metodo 1: solo OAE*

Questo metodo viene utilizzato nello screening neonatale nella forma automatica e solo per i nati a termine sani e in assenza di fattori di rischio.

I vantaggi sono:

- la sua facilità di esecuzione anche per il personale non tecnico;
- il breve tempo di esecuzione;
- il suo costo, che è inferiore a quello dell'a-ABR (Berg *et al.*, 2011).
- A fronte di questi vantaggi, i limiti principali sono:
- l'impossibilità di individuare forme di neuropatia/dissincronia uditiva: in presenza di tale condizione patologica, infatti, il test può identificare dei falsi negativi, risultando *Pass* (ovvero negativo) laddove dovrebbe risultare *Refer* (ovvero positivo per problematica uditiva);
- le OAE possono essere ridotte o assenti in presenza di liquido amniotico o altro materiale nel condotto uditivo esterno, determinando un elevato tasso di falsi positivi ovvero casi che in realtà dovrebbero risultare negativi.

È ormai abitudine, a livello internazionale e nella maggioranza delle regioni italiane, prevedere due step con l'utilizzo di OAE del tipo *test-retest* nel modo seguente:

- a) il primo test viene somministrato dal personale del nido durante il ricovero e deve essere eseguito nei primi giorni di vita;
- b) il *retest*, che consiste nella ripetizione delle OAE, è previsto quando il neonato viene dimesso dal nido come *Refer* in uno o entrambi gli orecchi. Deve essere eseguito entro le tre settimane successive al primo test presso lo stesso reparto di neonatologia.

Il *retest* è di fondamentale importanza perché rappresenta un'efficace procedura per abbattere in modo significativo la quota di falsi positivi che si ottengono con una sola somministrazione dell'esame.

Se da una parte la procedura di ripetizione del test provoca un maggior costo, dall'altra si ottengono:

- un risparmio nei costi che si determinerebbero per gli approfondimenti collegati ai falsi positivi;
- una riduzione dei tempi di attesa necessari per giungere a una diagnosi definitiva, sempre dovuti ai falsi positivi.

Pertanto, questa procedura *test-retest* oltre a essere più efficace è anche più efficiente sotto il profilo costi-benefici della singola somministrazione.

- *Metodo 2: solo ABR*

Come le OAE, anche questo test viene utilizzato nello screening nella forma automatica (a-ABR), prevedendo il protocollo a due step (*test-retest*).

Rispetto al test precedente ha una sensibilità lievemente inferiore relativamente alla capacità di identificare le ipoacusie lievi. Inoltre, richiede un maggior tempo di esecuzione e un maggior costo per i dispositivi.

Presenta però un duplice vantaggio nel ridurre:

- falsi negativi, grazie all'identificazione sia delle ipoacusie di origine neurale che in parte di origine cocleare;
- falsi positivi, in caso di presenza di liquido amniotico o altro materiale nel condotto uditivo esterno.

Anche con le a-ABR resta la possibilità che si verifichino dei falsi positivi nel caso di neonati prematuri poiché la non completa maturazione del sistema neurologico può determinare alterazioni delle componenti del tracciato.

I due metodi successivi prevedono la somministrazione di entrambi i test, OAE e a-ABR, e non solo di uno di essi, apportando miglioramenti in termini di efficacia ed efficienza. Per questo motivo sono raccomandati a livello internazionale per i programmi di screening. OAE e a-ABR possono essere combinati prevedendo l'esecuzione dei due test in modo sequenziale o contemporaneo.

- *Metodo 3: OAE in entrambi gli orecchi seguito da a-ABR, in uno o entrambi gli orecchi, solo quando il primo esame risulta Refer*

Sebbene questo processo di screening sequenziale richieda un pò più di tempo e abbia un costo più elevato, il principale vantaggio è dato dall'ulteriore riduzione nel numero di *Refer* rispetto all'uso di un protocollo con sole OAE o a-ABR, anche se previste con protocollo test-retest (Lin *et al.*, 2005), e dall'identificazione di forme lievi (White KR *et al.*, 2005). Ormai non è più indispensabile l'uso di una doppia strumentazione essendo disponibile un unico strumento automatico che consente di effettuare entrambi i test. Resta la necessità di dover formare il personale per l'esecuzione di due test invece di uno.

- *Metodo 4: contemporaneo utilizzo al primo step sia di a-ABR che di OAE in entrambi gli orecchi*

Rispetto al metodo precedente, l'utilizzo contemporaneo di entrambi i test consente di individuare anche i neonati *Pass* al test OAE che sono invece affetti da patologia retrococleare. Si tratta quindi di falsi negativi che non sarebbero stati sottoposti all'a-ABR, ovvero al test in grado di identificare questi casi positivi. Pertanto, si può ritenere utile il tempo aggiuntivo impiegato per la somministrazione di entrambi i test.

Come è già stato sottolineato il JCIH lascia liberi gli Stati di iniziare lo screening con uno qualunque di questi metodi: questo perché, sebbene la prevenzione sia ritenuta una priorità sanitaria, le risorse disponibili in ciascuna realtà non permettono sempre di sostenere i costi del percorso più completo con l'effettuazione di entrambi i test, che resta la procedura raccomandata.

Infatti, i risultati della letteratura internazionale hanno dimostrato la superiorità dei metodi 3-4: la combinazione dei due test rispetto alle sole OAE ha dimostrato una significativa riduzione del tasso di *Refer*, dal 5,8% all'1,8% (Verkleij *et al.*, 2021; Shang *et al.*, 2016).

L'uso combinato dei due test è particolarmente importante per le Terapie intensive neonatali; un recente studio in Italia nelle sole TIN ha dimostrato che il mancato uso della doppia tecnologia determina tassi di *Refer* del 9,3%, ben superiore agli standard qualitativi di riferimento (<4%) (Bubbico *et al.*, 2021).

La raccomandazione è pertanto quella di eseguire entrambi i test con uno dei metodi 3 e 4 (meglio quest'ultimo) a partire dai reparti di Patologia Neonatale e di Terapia intensiva neonatale, per proseguire in tutti i Punti nascita.

Indipendentemente dal metodo adottato, l'avvenuta esecuzione del test di primo livello dello screening deve essere registrata nella cartella clinica e nella lettera di dimissione del neonato, che dovranno riferire:

- metodo di procedura;
- esito *Pass* o *Refer* per ciascun lato;
- eventuale presenza di fattori di rischio audiologico.

Se non ancora previsto, tale procedura dovrebbe essere inserita anche in un Sistema informativo nazionale per il monitoraggio degli screening neonatali uditivo e visivo.

Nel caso di neonati riospedalizzati entro il primo mese di vita per un qualsiasi motivo, l'ospedale accettante deve sempre verificare se il neonato abbia già eseguito lo screening o meno, al fine di provvedere alla eventuale mancata esecuzione.

In caso di parto programmato a domicilio l'organizzazione dello screening uditivo presso il Punto nascita di riferimento è a carico del professionista che ha praticato l'assistenza al parto.

II livello di screening

Una volta terminato il I livello di screening, il percorso diagnostico continua prevedendo diverse alternative a seconda dell'esito ma anche di altri fattori:

- a) i neonati negativi (*Pass*):
 - se non hanno ulteriori indicazioni escono dal percorso di screening e vengono inviati alla sorveglianza da parte del Pediatra di libera scelta;
 - se sono stati individuati specifici fattori di rischio per ipoacusia vengono inviati a un Centro *Hub* per effettuare uno specifico follow-up audiologico in relazione al fattore di rischio cui risultano esposti;
- b) i neonati positivi (*Refer*) al I livello di screening:
 - vengono inviati a un Centro *Hub* per gli accertamenti audiologici successivi (Lin *et al.*, 2007);
 - prima del trasferimento il Neonatologo/Pediatra esegue, entro 2-3 settimane di vita, il test per la ricerca del CMV (ricerca CMV-DNA su saliva o urine) per l'identificazione di una eventuale infezione congenita.

I neonati che accedono all'*Hub* per un risultato *Refer* o con risultato *Pass* in presenza di fattori di rischio vengono sottoposti ad accertamenti per la conferma del risultato. Questa deve avvenire di norma entro il secondo mese di vita (JCIH, 2019) da parte di un Otorinolaringoiatra o un Audiologo.

A tal fine i test raccomandati, secondo le necessità dei singoli casi sono:

- visita clinica iniziale per la definizione dell'iter diagnostico;
- ABR automatico o diagnostico;
- OAE automatiche o diagnostiche;
- impedenzometria (timpanometria con studio dei riflessi cocleo-stapediali);
- potenziali uditivi di stato stazionario (*Auditory Steady State Response*, ASSR);
- audiometria comportamentale;
- consulenza genetica;
- eventuali ulteriori approfondimenti clinici mediante il coinvolgimento di *équipe* multidisciplinari;
- visita clinica conclusiva, per la conferma della diagnosi eziologica dell'ipoacusia.

III livello di screening

Completata la fase di inquadramento diagnostico prosegue, sempre nel Centro *Hub*, l'intervento terapeutico specifico per il bambino. Non essendo pertinente alla fase diagnostica,

qui si accenna brevemente al III Livello di screening consistente negli interventi terapeutici, ovvero:

- nella valutazione ed eventuale protesizzazione acustica personalizzata o intervento per un impianto cocleare;
- in interventi abilitativi multidisciplinari relativi agli aspetti comunicativi e linguistici.

Altre attività connesse allo screening

Oltre a queste procedure, i centri *Hub* dovrebbero assicurare:

- il counselling alla famiglia per fornire tutte le informazioni necessarie;
- la formazione continua del personale che opera presso i centri *Hub & Spoke*;
- la valutazione mensile degli approfondimenti diagnostici in tutti i neonati;
- l'attività di sorveglianza attiva audiologica dei neonati con test di screening negativo ma con fattori di rischio per ipoacusia;
- l'inserimento dei dati nei Sistemi informativi regionali;
- il controllo periodico degli standard qualitativi dell'andamento dello screening per eventuali correttivi;
- l'integrazione con la Rete dei servizi territoriali, compresa la pediatria di libera scelta.

A livello amministrativo questi centri dovrebbero:

- trasmettere il referto al reparto inviante, al Pediatra, e alla famiglia;
- registrare o trasmettere i dati al Sistema informativo nazionale per il monitoraggio degli screening neonatali uditivo e visivo;
- verificare mensilmente l'avvenuta valutazione di tutti i neonati inviati per approfondimento.

Pediatra di libera scelta

Indipendentemente dall'età e dalla presenza di fattori di rischio il Pediatra di libera scelta svolge un'opera essenziale per garantire la salute dei bambini, in termini di prevenzione e qualità assistenziale, anche individuando i casi di ipoacusia progressiva o a esordio tardivo, non identificati allo screening neonatale, per la successiva presa in carico.

Indicatori di qualità

La *American Academy of Pediatrics* e il *Joint Committee on Infant Hearing* (2007 e 2019) raccomandano il controllo periodico degli indicatori di qualità nel programma di screening neonatale. Questi ultimi altro non sono che il monitoraggio dei requisiti minimi che ogni programma di screening deve rispettare per poter essere considerato efficace. Il monitoraggio periodico consente di evidenziare immediatamente le problematiche e di intervenire con azioni correttive. I dati raccolti devono essere registrati in sistemi che consentano la condivisione con tutti gli attori coinvolti sia a livello regionale che nazionale. Affinché le informazioni raccolte siano accurate e complete, è necessario definire in maniera chiara ogni indicatore raccolto sia per il numeratore che per il denominatore. Una descrizione particolareggiata degli indicatori di qualità dello screening è riportata in Tabella 4.

Tabella 4. Indicatori di qualità dello screening audiologico neonatale**I LIVELLO – Indicatori di adesione allo screening**

Percentuale di neonati che completano lo screening entro il 1° mese di età (tasso di adesione) > 95% (si accetta la correzione dell'età per i neonati prematuri)

Percentuale di neonati positivi (*Refer*) < 4%

Percentuale di neonati persi al follow-up < 2%.

Sono composti da neonati:

- che non hanno una diagnosi documentata
- che si sono trasferiti in un altro stato o regione
- i cui genitori hanno rifiutato lo screening o non hanno risposto al follow-up.

II LIVELLO - Indicatori di qualità per la conferma di sordità

Percentuale di bambini che completano la valutazione audiologica diagnostica entro i 3 mesi di età >90%

Percentuale di bambini con ipoacusia bilaterale confermata che ricevono dispositivi di amplificazione entro 1° mese dalla conferma della diagnosi >95%

III LIVELLO - Indicatori di qualità di intervento precoce

Percentuale di bambini con diagnosi di ipoacusia che ricevono un intervento entro 6 mesi >90%

Percentuale di bambini con diagnosi di ipoacusia acquisita o tardiva che ricevono un intervento entro 45 giorni dalla diagnosi > 90%

Percentuale di bambini con perdita dell'udito confermata che ricevono la prima valutazione dello sviluppo delle abilità uditive-percettive, linguistiche e cognitive non verbali entro il 12° mese di età >90%.

Requisiti dei centri *Hub* di riferimento regionale

Per svolgere le proprie attività secondo criteri di appropriatezza, qualità e sicurezza, nonché *best practice*, i centri *Hub* dovrebbero possedere i seguenti requisiti:

- personale qualificato nel settore audiologico: otochirurgo o audiologo, logopedista, audiometrista o audioprotesista;
- *équipe* chirurgica abilitata per:
 - interventi otologici in età pediatrica (esecuzione di circa 10 impianti cocleari/anno);
 - controllo tecnico della funzionalità dell'impianto cocleare durante l'intervento chirurgico;
 - attivazione dell'impianto cocleare ed esecuzione del primo e dei successivi mappaggi nei tempi indicati;
- disponibilità di altro personale specialistico, anche in qualità di consulente: Neuropsichiatra infantile, Psicologo, Pediatra, Genetista, Neuroradiologo;
- tecnologie e strumentazione adeguata al setting assistenziale;
- sala operatoria e servizio di anesthesiologia; quest'ultima deve prevedere la presenza di professionisti con specifica formazione/esperienza in anesthesiologia pediatrica, con possibilità di valutazione radiologica intra e post-operatoria.

Conclusioni e raccomandazioni

La disomogeneità nelle procedure di screening ancora esistente tra le varie regioni italiane, che certamente necessita di indicazioni specifiche, coerenti e condivise, ha favorito in alcune realtà locali la formazione di un livello diagnostico intermedio tra il II e il III livello. In questo livello intermedio, l'eterogeneità delle figure professionali coinvolte e la variabilità delle attrezzature disponibili (OAE automatiche o diagnostiche, ABR automatici o diagnostici,

impedenzometria, ecc.), può determinare la replicazione dei test eseguiti al I livello, oppure un approfondimento diagnostico parziale che non garantisce il pervenire alla diagnosi definitiva.

Questa condizione ha da un lato permesso di colmare alcune lacune nel percorso di screening, non rispettando però i *timing* qualitativi internazionali, dall'altro presenta lo svantaggio di ritardare l'identificazione e il trattamento dei casi di ipoacusia e non esclude la possibile dispersione dei neonati *Refer* (JCIH, 2019). Le Figure 1 e 2 riportano le procedure di screening per i neonati senza e con fattori di rischio per ipoacusia a esordio tardivo o progressiva.

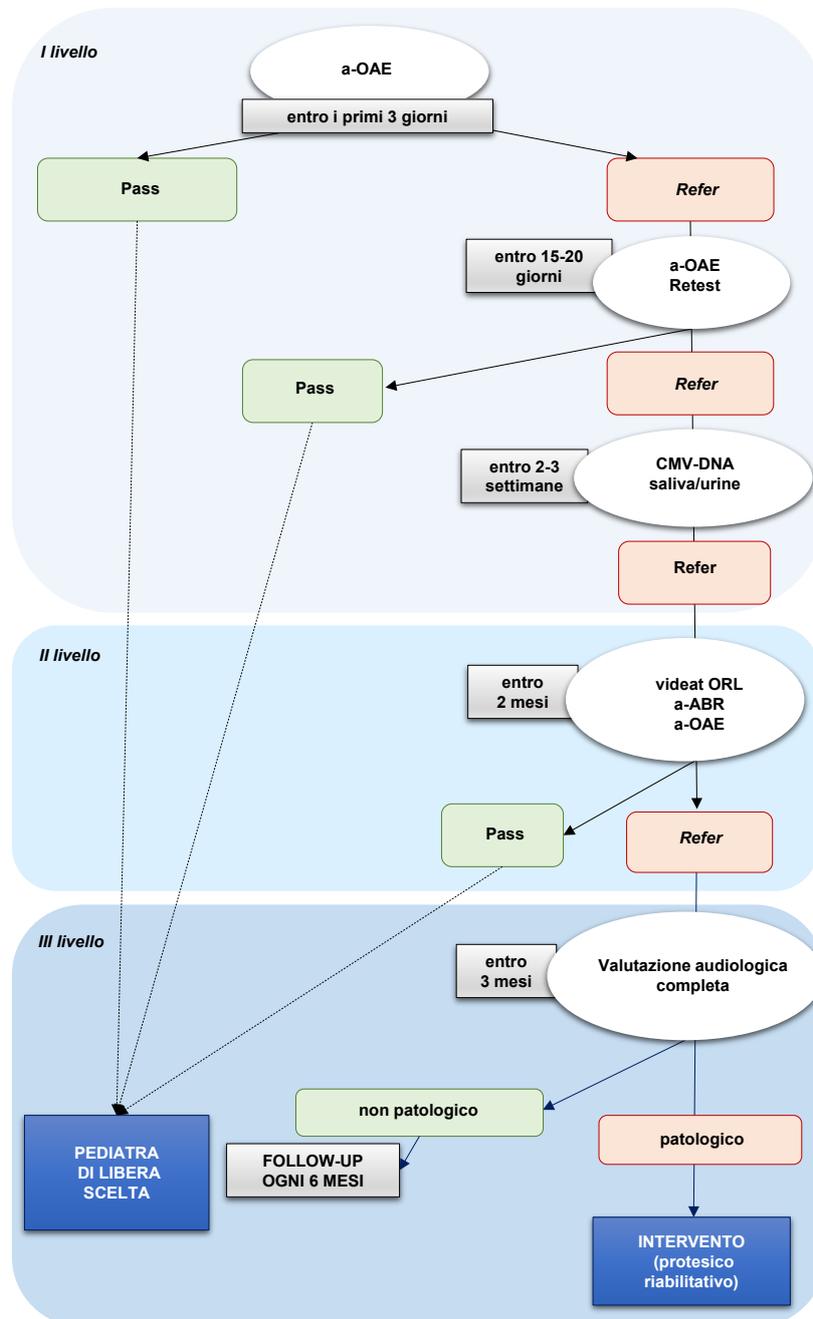


Figura 1. Procedure di screening per neonati senza fattori di rischio per ipoacusia a esordio tardivo o progressiva

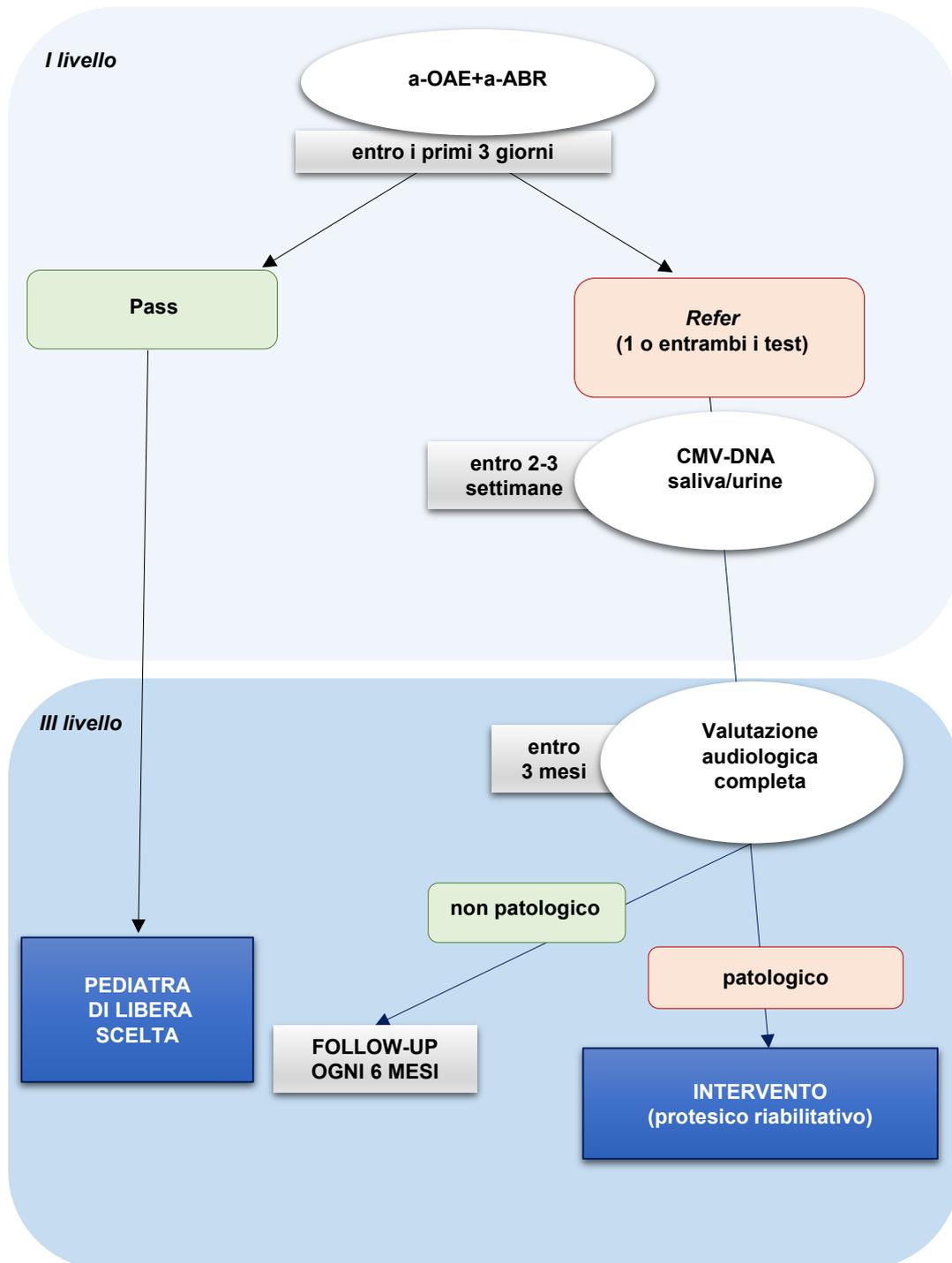


Figura 2. Procedure di screening per neonati con fattori di rischio per ipoacusia a esordio tardivo o progressiva. In caso di esito *Refer* allo screening, il Neonatologo/Pediatra provvederà all'esecuzione del test per la ricerca del CMV (ricerca CMV-DNA su saliva o urine) entro 2-3 settimane di vita per l'identificazione di eventuale infezione congenita

È auspicabile, dunque, che vi sia un progressivo adeguamento agli standard di qualità da parte dei livelli operativi considerati al fine di migliorare l'efficacia e l'efficienza del programma di screening nazionale nel suo insieme, anche attraverso una migliore allocazione delle risorse economiche, finanziarie e umane.

La Figura 3 propone un modello organizzativo dello screening neonatale uditivo.

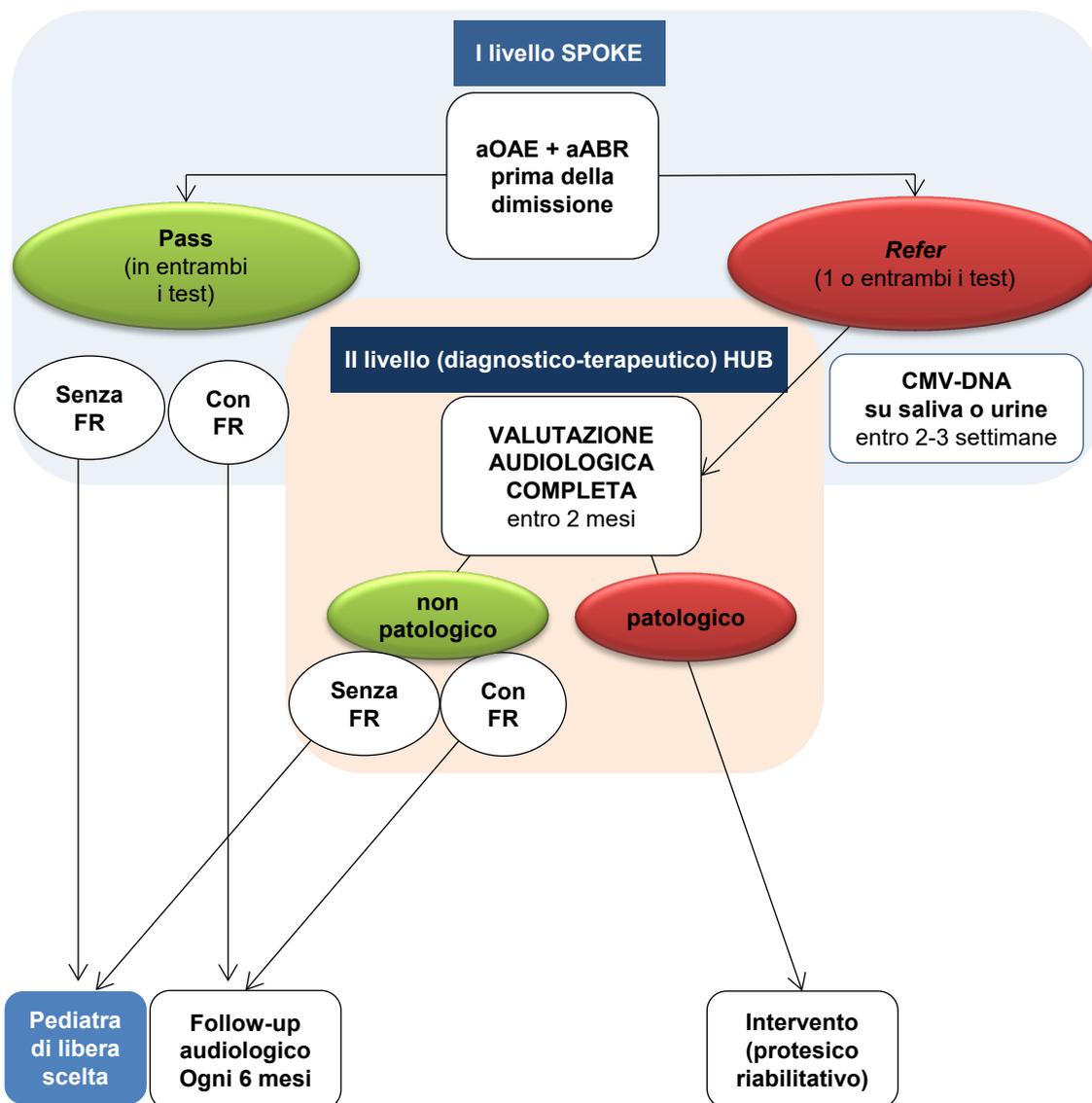


Figura 3. Prospettive organizzative del sistema screening auditivo

Il Riquadro 1 riporta in modo analitico le raccomandazioni per lo screening uditivo suddivise nei tre livelli operativi.

RIQUADRO 1. Raccomandazioni per lo screening uditivo**I LIVELLO DI SCREENING**

1. Il Metodo 1 con l'utilizzo solo di a-OAE va eseguito in due step del tipo *test-retest*

2. Il Metodo 3 che prevede l'utilizzo di a-OAE seguito da a-ABR per tutti i neonati, minimizza il numero di *Refer*. Inoltre, è quello maggiormente utilizzato a livello internazionale e il più applicabile nella realtà italiana

3. L'uso esclusivo della metodica a-ABR presenta limitazioni nell'identificare ipoacusie lievi poiché viene utilizzato uno stimolo di intensità pari a 35 dB HL e quindi si raccomanda la sorveglianza audiologica per escludere l'eventuale insorgenza di queste forme lievi

4. Nel caso di a-OAE *Refer* (positive) e a-ABR PASS (negative), si raccomanda la sorveglianza audiologica attiva per escludere l'eventuale presenza o insorgenza di forme lievi

5. Nel caso di neonati riospedalizzati entro il primo mese di vita per un qualsiasi motivo, si raccomanda che l'ospedale accettante verifichi se il neonato abbia già eseguito lo screening; nel caso in cui ciò non sia avvenuto, deve provvedere a colmare questa carenza

6. Nel caso di parto a domicilio sarà cura del professionista che ha assistito al parto, o del Pediatra di libera scelta, provvedere alla segnalazione del neonato entro il primo mese di vita per eseguire lo screening uditivo neonatale secondo protocollo

II LIVELLO DI SCREENING

1. In caso di esito *Refer* al I livello si suggerisce che il Neonatologo (o il Pediatra) provveda all'esecuzione del test per la ricerca del CMV (ricerca CMV-DNA su saliva o urine) entro 2-3 settimane di vita, per l'identificazione di una eventuale infezione congenita

2. Eseguire una visita clinica iniziale per la definizione dell'iter diagnostico da parte di un Otorinolaringoiatra o un Audiologo, che comprenda ABR automatico o diagnostico; OAE automatiche o diagnostiche

3. Eseguire altri test a seconda delle necessità dei singoli casi (impedenzometria, potenziali uditivi di stato stazionario, audiometria comportamentale, consulenza genetica, eventuali ulteriori approfondimenti clinici mediante il coinvolgimento di équipe multidisciplinari)

III LIVELLO DI SCREENING

1. Sulla base della diagnosi eziologica dell'ipoacusia eseguire l'intervento di protesizzazione acustica personalizzata o di un impianto cocleare

2. Prevedere interventi abilitativi multidisciplinari sugli aspetti comunicativi e linguistici

TUTTI I LIVELLI DI SCREENING

1. Porre attenzione alle pratiche amministrative e alla registrazione dei dati nei Sistemi informativi regionali e nazionali per il monitoraggio degli screening neonatali uditivo e visivo

2. Calcolare gli indicatori di qualità e confrontarli con i parametri internazionali per gli opportuni miglioramenti

SORVEGLIANZA

Sorveglianza epidemiologica

Strettamente collegata allo screening neonatale è la Sorveglianza Epidemiologica da attuarsi mediante la realizzazione di un Sistema informativo nazionale per il monitoraggio dello screening uditivo neonatale.

La più grande opportunità offerta da un Sistema informativo sanitario innovativo è la disponibilità di dati e la conseguente generazione di informazioni attraverso la loro elaborazione statistica. La disponibilità di dati validati, aggiornati e tempestivi, infatti, rappresenta uno strumento indispensabile per costruire un quadro epidemiologico dei bisogni ed effettuare una programmazione sanitaria adeguata a soddisfarli, nonché per il controllo del Sistema sanitario regionale e per il governo e la gestione della spesa, con particolare riferimento ai sistemi degli screening neonatali, quale azione di prevenzione e intercettazione precoce dei casi.

Le varie realtà coinvolte nel processo di screening opererebbero quindi all'interno di un unico sistema, permettendo così il coordinamento dello scambio di dati e delle informazioni tra i vari livelli in una piattaforma unica, accessibile agli operatori dei diversi centri, in modo tale da assicurare il corretto flusso dei dati. Un esempio del flusso informativo nell'ambito dello screening neonatale uditivo è riportato in Figura 4.

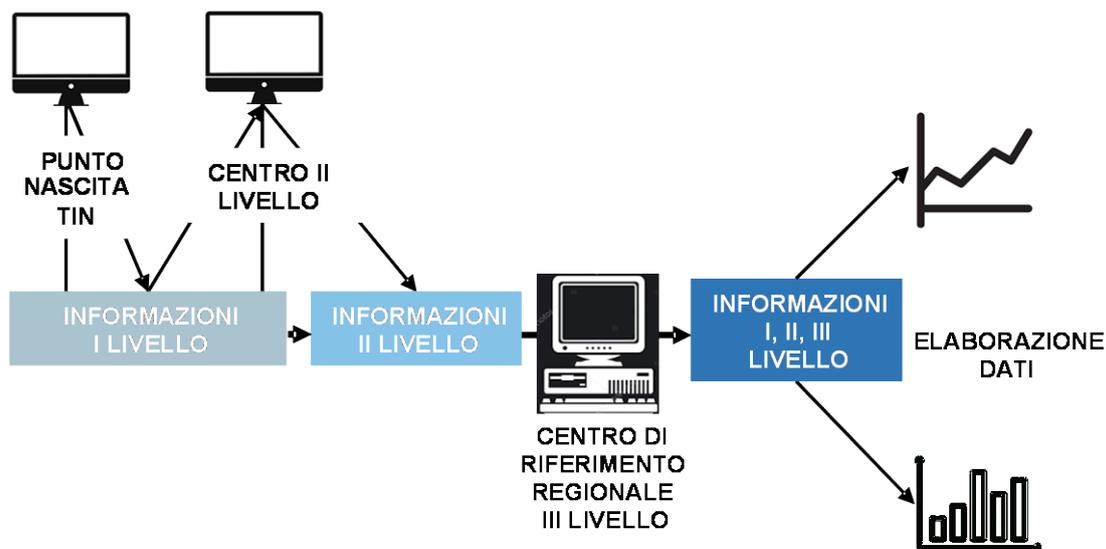


Figura 4. Esempio di passaggio di informazioni, all'interno del sistema, tra gli operatori coinvolti nello screening neonatale nei diversi livelli operativi

In un sistema informativo così costituito, gli operatori dei Punti nascita e TIN inseriscono le informazioni anagrafiche e anamnestiche, nonché quelle relative ai fattori di rischio e ai test audiologici effettuati alla nascita del paziente.

In caso di test audiologico positivo o in presenza di determinati fattori di rischio, il sistema provvede, con una procedura guidata, a effettuare una richiesta di prenotazione presso un centro di II livello.

Tale centro, sempre all'interno della stessa piattaforma, inserirà le nuove informazioni relative al paziente e ai nuovi test effettuati. Così come al I livello, anche in questo caso, in base all'esito dei controlli effettuati, verrà effettuato o meno il follow-up con invio al III livello. Il valore aggiunto principale dell'informatizzazione del percorso di screening consiste nella accessibilità ai dati e nel monitoraggio del passaggio del paziente da un livello all'altro.

Centralizzando la procedura e gestendo le prenotazioni e l'interazione tra i vari centri, è possibile ridurre al minimo la perdita di pazienti nei follow-up tra i diversi livelli.

Uno dei principali problemi dello screening in generale è costituito dalla perdita di pazienti all'interno del flusso tra i vari livelli o all'interno di uno stesso livello. Sono numerose, infatti, le occasioni in cui il paziente può sfuggire al percorso di screening o semplicemente non completarlo.

In quanto Centro di Riferimento Regionale, inoltre, il III livello può utilizzare le informazioni di ogni livello anche per elaborazioni epidemiologiche e statistiche, disponendo di dati di vario tipo, sia per i pazienti patologici che non. Esempi possono essere l'elaborazione della distribuzione dei pazienti ipoacusici per anno, per grado di ipoacusia, per cluster geografici, etc, nonché l'analisi di significatività dei vari fattori di rischio.

Infine, andrebbe sottolineato che superare la dimensione regionale porterebbe a notevoli vantaggi. Infatti, avere un Sistema informativo nazionale per il monitoraggio dello screening udivo neonatale fornirebbe soprattutto una base notevolmente più ampia e coordinata per le elaborazioni statistiche ed epidemiologiche.

Sistema di sorveglianza audiologica

Lo screening uditivo neonatale ha dato l'opportunità ai bambini sordi di essere identificati poco dopo la nascita. In Italia l'età di identificazione per la maggior parte dei bambini è diminuita da 2 anni e mezzo a 2-3 mesi di età.

Evidenze scientifiche recenti hanno messo in luce che oltre il 95% di neonati ha ricevuto nel 2017 in Italia uno screening dell'udito, di solito prima della dimissione dal Punto nascita (Bubbico *et al.*, 2021).

Pochi sono i dati documentati relativi al numero effettivo di bambini risultati *Refer* al primo livello e, tra questi, i dati relativi ai bambini che non hanno ricevuto il follow-up, definiti "persi al follow-up" o "persi per mancata documentazione". Inoltre, sono ancora molte le regioni dove i bambini vengono persi al follow-up per la mancanza di sistemi di sorveglianza o per la mancanza di standardizzazione delle procedure nella segnalazione dei dati.

Come accennato in precedenza attualmente il deficit uditivo permanente si riscontra in circa 1-2 neonati su 1000 con un aumento a 2-3 per mille a 5 anni, raggiungendo i 3-4 per mille in adolescenza, e che tale aumento sia dovuto all'insorgenza in epoca post-natale di forme di ipoacusie tardive o all'identificazione successiva alla nascita di forme di ipoacusia congenite ma sfuggite ai programmi di screening uditivo neonatali per limiti intrinseci di questi (Morton e Nance, 2006; Fortnum *et al.*, 2001; Watkin & Baldwin, 2012).

Non sono disponibili dati italiani sull'incidenza di queste forme di ipoacusia, ma stime eseguite in altri Paesi suggeriscono che la percentuale di ipoacusie che si sviluppano dopo il periodo neonatale e, che non possono pertanto essere identificate con il test di screening, possa rappresentare fino al 25% del totale. Si stima, inoltre, che il 16-51% dei disturbi uditivi

permanenti a 9 anni di età sono a insorgenza postnatale, e il 7-25% di essi risultava *Pass* ai programmi di screening alla nascita.

La variabilità statistica di questi dati è ampia poiché sono pochi gli studi sistematici con campioni sufficientemente ampi e perché il sistema di follow-up è meno standardizzato rispetto al protocollo di screening uditivo neonatale.

Pertanto, le principali società scientifiche audiologiche (JCIH, ASHA), raccomandano che un ideale programma di identificazione e trattamento precoce dei disturbi permanenti dell'udito attivi un corretto percorso post-screening, con la programmazione di un follow-up audiologico su tutti i neonati *Pass* ma con fattori di rischio per ipoacusie tardive/progressive e acquisite, oltre a una sorveglianza audiologica su tutti i bambini, anche in assenza di fattori di rischio, al fine di identificare precocemente una eventuale ipoacusia, evitando ritardi diagnostici e terapeutici.

Come è stato esposto nel capitolo dedicato ai protocolli, i recenti programmi di screening uditivo neonatale, con la tecnologia di ultima generazione, pur avendo una altissima sensibilità, possono presentare delle criticità e in alcuni casi non identificare i neonati ipoacusici. Anche il JCIH nel *Position Statement* del 2019 sottolinea l'importanza della sorveglianza audiologica su tutti i bambini *Pass* allo screening uditivo, indipendentemente dal fatto che presentino o meno fattori di rischio.

Viene promossa l'attuazione di una sorveglianza audiologica e di monitoraggio delle principali tappe dello sviluppo comunicativo-linguistico a partire dai due mesi di età, da parte dei Pediatri di libera scelta in occasione delle visite di controllo programmate (AAP, 2017; JCIH, 2019). Infatti, il Pediatra di libera scelta è riconosciuto come la figura chiave per il monitoraggio dello sviluppo del bambino nelle diverse fasi della crescita.

Tutti i bambini che non raggiungono gli standard di sviluppo o per i quali ci sono dubbi da parte dei genitori o *caregiver* riguardo la funzione uditiva e lo sviluppo comunicativo-linguistico devono essere sottoposti a una valutazione audiologica. Questo al fine di identificare le ipoacusie non identificate mediante lo screening uditivo neonatale, indipendentemente dalla presenza o meno di fattori di rischio noti (JCIH, 2019).

Oltre ai bambini con fattori di rischio per ipoacusia progressiva o a esordio tardivo, meritano attenzione anche quei neonati che alla procedura di screening uditivo neonatale risultano *Refer* alle otoemissioni (OAE) e *Pass* agli a-ABR. Anche per tali casi, che potrebbero essere a rischio di ipoacusia progressiva o *late-onset*, è quindi molto importante la messa a punto di programmi di sorveglianza audiologica ed eventualmente di protocolli di follow-up per l'identificazione precoce di una eventuale ipoacusia.

Programma di sorveglianza audiologica

Il programma di sorveglianza attiva audiologica nei neonati *Pass* ma con fattori di rischio per ipoacusia tardiva, progressiva e acquisita segue le raccomandazioni del *Position Statement* del JCIH del 2019. La lista dei fattori di rischio che richiedono l'attivazione di questo programma è descritta nella tabella fattori di rischio (*vedi* Tabella 3).

Si raccomanda quindi il seguente protocollo di valutazioni audiologiche sui tempi da rispettare per i neonati con fattori di rischio e sulla metodologia da seguire per fasce di età:

- 1) valutazione audiologica presso il Centro di III livello (*Hub* specializzati) ogni 6 mesi fino all'età di 3 anni e successivi controlli annuali fino all'età di 6 anni, in presenza di fattori di rischio quali:
 - infezioni intrauterine da CMV e rosolia;
 - sindromi associate a ipoacusie progressive o a esordio tardivo, come sindrome di Pendred, acidosi renale tubulare distale (dRTA), sindrome di Waardenburg (tipo II), sindrome

- branchio-otorenale (BOR), sindrome di Usher (tipo II e III), sindrome di Stickler, sindrome CHARGE, sindrome di Down, sindrome di Turner, sindrome di Alport, ecc.;
- disordini neurodegenerativi, quali la sindrome di Hunter, neuropatie sensitive-motorie come la atassia di Friedreich e la sindrome di Charcot-Marie-Tooth.
- 2) valutazione audiologica presso il Centro di III livello ogni 6 mesi fino all'età di 3 anni in caso di anamnesi positiva per storia familiare di ipoacusia infantile permanente progressiva;
 - 3) valutazione audiologica presso il Centro di III livello dai 9 mesi in caso di:
 - infezioni intrauterine da toxoplasmosi, sifilide, SARS-CoV-2;
 - ricovero in TIN per più di 5 giorni o presenza di ECMO, iperbilirubinemia che ha richiesto exsanguinotrasfusione, somministrazione di aminoglicosidi per più di 5 giorni, asfissia o encefalopatia ipossico-ischemica, ventilazione meccanica assistita superiore ai 5 giorni;
 - anomalie cranio-facciali, in particolare quelle che interessano il padiglione auricolare, il condotto uditivo esterno, l'orecchio medio e l'osso temporale, escluse le appendici/fistole preauricolari isolate;
 - microcefalia congenita, palatoschisi, idrocefalo congenito o acquisito.
 - 4) valutazione audiologica immediata presso il Centro di III livello in ogni fase dell'infanzia o adolescenza in caso di:
 - traumi cranici, soprattutto fratture a carico del basicranio e dell'osso temporale che richiedono ricovero in ospedale;
 - infezioni post-natali associate a emocultura positiva, incluse le meningiti batteriche e virali;
 - chemioterapia, farmaci ototossici;
 - segnalazioni pervenute da parte dei Pediatri di libera scelta o di altri operatori sanitari ed educatori.

Le metodiche di valutazione audiologica applicata differiscono in relazione alla fascia di età dei bambini secondo il seguente *assessment*:

- 1) Batteria di test a 3-9 mesi:
 - Click-ABR
 - TEOAE (1-1,5-4 KHz)
 - Timpanometria (226 Hz)
- 2) Batteria di test a 9-12 mesi:
 - TEOAE (1-1,5-4 KHz)
 - Timpanometria
 - VRA (*Visual Reinforcement Audiometry*)

FORMAZIONE DEGLI OPERATORI SANITARI

In Italia l'articolo 38, comma 2, dei nuovi LEA (DPCM 12 gennaio 2017) in vigore dal 19 marzo 2017, garantisce a tutti i neonati "le prestazioni necessarie e appropriate per la diagnosi precoce delle malattie congenite previste dalla normativa vigente e dalla buona pratica clinica, incluse quelle per la diagnosi precoce della sordità congenita e della cataratta congenita, nonché quelle per la diagnosi precoce delle malattie metaboliche ereditarie".

Attualmente, nel nostro Paese, lo screening uditivo e visivo, pur essendo effettuato nella maggior parte delle regioni, non ha ancora i caratteri di universalità e di standardizzazione delle metodologie di attuazione, obiettivo che dovrebbe essere raggiunto in ottemperanza alla normativa e per contrastare le disuguaglianze presenti sul territorio nazionale.

Esistono criticità nell'adesione al percorso di screening nelle diverse fasi, compresa l'evenienza rischiosa di dispersione dei bambini *Refer* al follow-up. Per superare tale criticità è opportuno considerare tra i temi dei piani formativi anche l'informazione alla popolazione, necessaria per focalizzare l'attenzione dei genitori sull'importanza degli screening neonatali in generale, e dello screening uditivo e visivo in particolare, per conoscere i benefici della prevenzione precoce di patologie congenite, croniche, invalidanti e ad alto impatto socio-economico.

A questo scopo è necessario organizzare programmi formativi dedicati alle figure professionali coinvolte nel percorso nascita, e direttamente nel percorso di screening neonatale, al fine di fornire ai genitori informazioni corrette ed esaustive, sin dalle sue fasi iniziali, in particolare in occasione dei Corsi di Accompagnamento alla Nascita (CAN), per accrescere la consapevolezza, la cultura della prevenzione e dell'*health literacy* in generale, utili ad accogliere l'offerta del diritto alla salute, garantito dai LEA a tutti i nuovi nati.

In considerazione di quanto detto si ravvisa l'opportunità di fornire indicazioni generali per organizzare una formazione regionale coerente con l'offerta formativa nazionale, nel rispetto delle esigenze specifiche delle singole regioni. Quindi, nella fase pre-organizzativa, è auspicabile che vengano individuati i bisogni formativi specifici del territorio regionale di appartenenza degli operatori sanitari, attraverso lo sviluppo di apposite *survey* mirate alla individuazione di criticità relative ai percorsi di screening neonatali.

Percorso di formazione a cascata rivolto ai formatori regionali

Lo screening neonatale è un programma complesso, integrato e multidisciplinare di prevenzione sanitaria secondaria, che necessita di formazione continua e specifica sull'intero percorso: dalla informazione ai futuri genitori, al test di screening neonatale, alla presa in carico e al trattamento del neonato, alla informatizzazione e gestione dei dati, alla conoscenza delle buone pratiche, anche internazionali.

Certamente *gold standard* e buone pratiche costituiscono un modello di riferimento per un corso centralizzato, rivolto ai formatori regionali, che possono a loro volta formare le figure professionali facenti parte dei Punti nascita in cui si effettua lo screening uditivo neonatale e visivo, coinvolgendo anche i Pediatri di libera scelta che seguono i neonati dopo la nascita, in ogni Regione e Provincia Autonoma.

Per il raggiungimento di tale modello si raccomandano alcuni principi generali di riferimento, considerato che gli obiettivi del percorso formativo dovrebbero essere basati sul miglioramento delle conoscenze relative agli aspetti tecnici e organizzativi, connessi al sistema degli screening neonatali, e sulla condivisione delle esperienze e buone pratiche fra le diverse Regioni e Province Autonome sulla organizzazione e la realizzazione dei programmi di tali screening.

In particolare gli obiettivi formativi dovrebbero: potenziare le capacità di identificazione dei soggetti a rischio, mirati a una diagnosi precoce e per realizzare interventi tempestivi, contemplando anche i casi a insorgenza tardiva; approfondire la conoscenza dei ruoli e dei soggetti istituzionali regionali e nazionali relativamente alle varie fasi del percorso di screening e ai flussi informativi ed epidemiologici; saper valutare e utilizzare i dati relativi alle attività del programma di screening; conoscere gli interventi educativi e riabilitativi precoci e di stimolazione sensoriale, differenziati per medici neonatologi e pediatri di libera scelta, e per le altre discipline sanitarie non mediche, anche riguardo alle possibilità offerte dalle strutture territoriali e/o associative presenti nel territorio; acquisire modalità di comunicazione efficace rivolta alle famiglie, ai *caregiver* e al personale sanitario, contemplando anche approfondimenti relativi al *parent training*.

Sviluppo di corsi di formazione a distanza

La formazione a distanza (FAD) su queste tematiche rappresenta un ulteriore straordinario strumento per raggiungere efficacemente grandi numeri (corsi FAD a bassa interazione) e gruppi più contenuti (corsi FAD a media-alta interazione) di professionisti sanitari, con costi ragionevoli e senza oneri, a carico di docenti e discenti fruitori, in termini di tempi e costi, da sostenere per partecipare a eventi di formazione in modalità residenziale.

Negli ultimi anni la formazione a distanza ha raggiunto alti livelli qualitativi anche relativamente alle metodologie didattiche applicate. Ne è dimostrazione la Piattaforma per la Formazione a Distanza dell'ISS (EDUISS - www.eduiss.it) dove da anni il Gruppo di lavoro Tecniche e metodologie per la FAD del Servizio di formazione - ISS sviluppa e eroga corsi FAD ispirati metodologicamente ai principi del *Problem-based Learning* (PBL), cioè una modalità didattica di apprendimento attivo applicata efficacemente in ambito sanitario e basata:

- su un problema iniziale ispirato al contesto lavorativo dei partecipanti per stimolare la definizione da parte dei discenti dei propri obiettivi specifici di apprendimento;
- sull'attivazione di conoscenze pregresse (*experience-embedded learning*);
- sull'orientamento alla responsabilizzazione del partecipante per il proprio apprendimento (*self-direct learning*);
- sull'impegno alla rielaborazione delle conoscenze acquisite, nell'ottica del *learning by doing* (Barrows & Tambly, 1980; Barbina *et al.* 2016).

INFORMAZIONE ALLE FAMIGLIE

Esistono alcune criticità nell'adesione alle diverse fasi del percorso di screening neonatale e, allo scopo di migliorare la situazione, anche l'informazione alla popolazione sui temi inerenti l'importanza dello screening udivo neonatale e visivo garantito dai LEA, in termini di prevenzione di patologie croniche e invalidanti, potrebbe giovare di una campagna informativa rivolta alla popolazione generale e di specifiche informazioni rivolte al target dei genitori/*caregiver* sui due screening garantiti dai LEA.

In questa ottica è stato redatto il modello "Informativa Screening neonatale universale udito e vista"; prodotto nell'ambito dell'Azione Centrale – Progetto esecutivo CCM 2018 "Sordità infantile e patologie oculari congenite. Analisi dell'efficacia ed efficienza dei protocolli di screening uditivo e visivo neonatale" e disponibile, in Appendice A, allegata alle presenti Raccomandazioni.

Possibili adattamenti del testo potranno essere effettuati al fine di aumentare l'efficacia della comunicazione, in considerazione della popolazione destinataria o delle eventuali informative già in uso, ma la struttura e il contenuto del modello nazionale offerto dovranno essere rispettati il più possibile, al fine di garantire una modalità di comunicazione uniforme e coerente sul territorio nazionale. In particolare, si raccomanda di presentare il modello in una forma facilmente consultabile (es. *dépliant*, opuscolo), possibilmente a colori e con delle immagini.

Tale materiale dovrà essere reso disponibile sia su supporto cartaceo che elettronico, consultabile sui siti/app/spazi social informativi delle strutture sanitarie e delle Regioni/Province Autonome. Il testo dovrà essere disponibile in italiano, in inglese e nelle lingue più diffuse tra la popolazione locale, tenendo conto anche delle etnie presenti tra le fasce di popolazione straniera.

Inoltre, per essere accessibile a tutti dovrà essere stampato in format diversi, ad esempio in Braille per le persone non vedenti, con caratteri ingranditi per gli ipovedenti, integrato con immagini per le persone sorde.

Le Regioni/Province Autonome, dopo aver predisposto le proprie informative sulla base delle presenti indicazioni e successivi aggiornamenti, sono invitate a trasmetterle al Centro Nazionale Malattie Rare dell'ISS, che provvederà a pubblicarle sul proprio sito istituzionale e a inoltrarle al Ministero della Salute, per opportuna condivisione.

L'Informativa dovrà essere offerta ai futuri genitori già nel corso della gravidanza, durante il percorso nascita, nei Consultori familiari, nei Punti nascita, in particolare in occasione dei corsi di accompagnamento alla nascita, dei controlli ostetrici, così che, quando sarà nuovamente offerta in occasione dell'evento nascita, essa risulti già il più possibile nota e compresa.

Infatti, offrire l'Informativa esclusivamente nel momento subito dopo il parto, potrebbe determinare qualche criticità in termini di adesione allo screening da parte dei genitori.

Occorre attivare un processo di conoscenza e consapevolezza nei genitori fin dal periodo precedente la nascita, affinché possano riconoscere con serenità il diritto alla salute rappresentato dallo screening udivo neonatale e visivo, garantito dai LEA a tutti i nuovi nati.

A questo scopo si rende necessario il coinvolgimento di tutti gli operatori del settore materno-infantile che, con il loro operato, possono essere determinanti nel favorire l'aderenza allo screening da parte dei genitori, offrendo informazioni coerenti, corrette ed esaustive.

Come già detto, esistono alcune criticità nell'adesione alle diverse fasi del percorso di screening neonatale e, in particolare, può accadere che, dopo l'esecuzione del test di screening neonatale, vi sia una dispersione al follow-up dei neonati con risultato *Refer*, cioè risultati positivi al primo livello di screening.

AMBITI DI IMPLEMENTAZIONE DEL SISTEMA DI SCREENING UDITIVO NEONATALE

Sin dalla nascita ogni persona manifesta bisogni che richiedono risposte diversificate, non solo in rapporto alle condizioni di salute, ma soprattutto in relazione allo sviluppo motorio, psichico, relazionale, emotivo e sociale.

Azioni quali ad esempio l'attenzione ai primi 1000 giorni di vita, la promozione delle vaccinazioni, degli screening neonatali, degli stili di vita salutari, si sono rivelate determinanti per evitare patologie responsabili anche di considerevoli ripercussioni per la salute e decisive per il benessere della popolazione.

L'ascolto è espressione di vita partecipata, di emozioni, sin da prima della nascita, e il senso dell'udito, che lo permette, è prezioso in tutte le fasi della vita.

È noto che la tutela globale della salute rappresenta un obiettivo raggiungibile attraverso prestazioni rivolte direttamente al bambino che, in Italia, l'SSN offre sin dall'epoca preconcezionale, per poi proseguire durante la gravidanza e dopo la nascita. In linea con una prospettiva di tutela della salute del nascituro prima e del futuro adulto poi, come confermato anche dalle prestazioni incluse nei LEA (DPCM del 12 gennaio 2017), il Ministero della Salute, ribadendo il valore strategico della fase dei “primi 1000 giorni di vita: dal concepimento ai due anni di età”, considera prioritarie le azioni a favore della salute preconcezionale e di sostegno alla coppia prima e dopo la nascita (art. 24 “Assistenza sociosanitaria ai minori, alle donne, alle coppie, alle famiglie”), della tutela della gravidanza e della maternità (art. 59 “Assistenza specialistica ambulatoriale per le donne in stato di gravidanza e a tutela della maternità”), delle vaccinazioni (art. 4 “Assistenza sanitaria di base”), nonché della diagnosi precoce di malattie congenite, delle malattie metaboliche ereditarie, della sordità e dell'ipovisione (art. 38 “Ricovero ordinario per acuti”), senza tralasciare la garanzia di equità nelle prestazioni anche per i minori stranieri presenti sul territorio nazionale (art. 62 “Cittadini di Stati non appartenenti all'Unione europea iscritti al Servizio sanitario nazionale”).

In particolare, il citato articolo 38 “Ricovero ordinario per acuti”, comma 2, recita:

“Nell'ambito dell'attività di ricovero ordinario sono garantite tutte le prestazioni cliniche, mediche e chirurgiche, ostetriche, farmaceutiche, strumentali e tecnologiche necessarie ai fini dell'inquadramento diagnostico, della terapia, inclusa la terapia del dolore e le cure palliative, o di specifici controlli clinici e strumentali; sono altresì garantite le prestazioni assistenziali al neonato, nonché le prestazioni necessarie e appropriate per la diagnosi precoce delle malattie congenite previste dalla normativa vigente e dalla buona pratica clinica, incluse quelle per la diagnosi precoce della sordità congenita e della cataratta congenita, nonché quelle per la diagnosi precoce delle malattie metaboliche ereditarie individuate con decreto del Ministro della salute in attuazione dell'art. 1, comma 229, della Legge 27 dicembre 2013, n. 147, nei limiti e con le modalità definite dallo stesso decreto”.

Con l'applicazione del DPCM di definizione dei LEA si prevede che il *sistema screening* vada a regime su tutto il territorio nazionale e che quindi sia implementato il processo utile a garantire il raggiungimento della massima omogeneità nell'applicazione della diagnosi precoce neonatale, di idonei standard qualitativi, per ridurre il numero di richiami dei nati esaminati, ottimizzare i tempi di intervento per la presa in carico clinica e riabilitativa e favorire l'uso efficiente delle risorse. L'attuale scenario relativo al sistema screening, considerato nel suo complesso, richiede una migliore realizzazione dei percorsi sanitari, educativi, formativi, informativi e di sensibilizzazione, una maggiore attenzione ai bisogni delle famiglie e dei *caregiver* e alla

sostenibilità, affinché si possa realizzare un'equa, effettiva ed efficace presa in carico e inclusione delle persone con disabilità uditiva di qualsiasi grado.

Evidenze scientifiche hanno dimostrato che un numero significativo di bambini con un disturbo clinico dell'udito accede in ritardo alle cure o non riceve un adeguato follow-up, talvolta causato anche da una mancata consapevolezza nei genitori circa il significato più profondo della diagnosi ricevuta (Grandpierre, 2017).

La letteratura scientifica e le esperienze internazionali indicano che è importante concentrare gli sforzi principalmente nelle aree di attività relative a formazione professionale, informazione alle famiglie, sin dalle fasi iniziali del percorso nascita (CAN), promozione nei diversi *setting* dell'importanza di un intervento precoce e tempestivo, organizzazione dei servizi di audiologia pediatrica, supporto alle famiglie dopo la diagnosi e durante il percorso di presa in carico, comunicazione e collaborazione interdisciplinare. Tra gli ambiti che meritano maggiore attenzione per la buona riuscita del sistema di screening neonatale emerge primariamente la necessità di sviluppare e sostenere un'organizzazione sanitaria in rete, innovativa ed efficiente.

In linea con quanto detto si raccomanda l'impegno di promuovere l'importanza della diagnosi precoce della perdita dell'udito basata sulle migliori pratiche e il valore degli standard di implementazione dei sistemi di informazione, ponendo come obiettivo il riconoscimento della frequenza e dell'impatto della perdita dell'udito a insorgenza tardiva e/o progressiva e quindi la necessità di un monitoraggio dello sviluppo uditivo e del linguaggio in tutti i neonati, indipendentemente dall'esito dello screening dell'udito neonatale.

Sulla base delle evidenze scientifiche recenti il 20-30% dei problemi di udito infantile è rappresentato da ipoacusia progressiva o tardiva, pertanto lo screening neonatale, in questo caso, non è sufficiente per identificare il deficit uditivo. È necessario dunque stabilire un programma di follow-up audiologico, soprattutto nei bambini a rischio (Ghirri, 2011) e, in generale, realizzare un sistema sinergico di organizzazione, sorveglianza e *governance* in collaborazione tra Ospedale e territorio, attraverso i centri di I, II e III livello (Orzan *et al.*, 2016).

Bisogna realizzare un migliore sistema di collaborazione tra gli Ospedali e i Pediatri di libera scelta, garantire la adeguata comunicazione dei risultati alla famiglia e l'offerta dei servizi socio sanitari di presa in carico, definire l'organizzazione dei referenti, utile a favorire l'accesso ai centri di II e III livello, attraverso la facilitazione delle procedure di accesso, che includono la condivisione dei contatti tra i professionisti in modo corretto ed efficiente, l'organizzazione del trattamento dei dati all'interno del programma regionale.

La presenza delle associazioni dei pazienti a livello territoriale, fornendo ascolto e informazioni alle famiglie/*caregiver*, può ulteriormente supportare il Centro di riferimento di III livello. È bene considerare che, talvolta, la mancanza di comunicazione tra i servizi (es. ospedali, programmi di intervento riabilitativo, scuole, servizi di audioprotesi), è causa di frustrazione per i genitori, in termini di gestione dell'assistenza sanitaria dei propri figli, caratterizzando in modo fortemente impegnativo il loro ruolo di *caregiver*. Lo screening uditivo neonatale costituisce uno degli interventi sanitari con un più favorevole rapporto costo/beneficio.

È noto il costo della mancata identificazione della sordità profonda insorta in epoca neonatale che, in Italia, viene stimata in oltre 750.000,00€, relativamente a costi sociali e sanitari individuali per tutto il corso della vita (Bubbico L *et al.*, 2007).

Per contro, il costo per il primo livello dello screening con TEOAE per ogni neonato sano ammonta a circa 13 €, comprensivo di costo del personale, costo del re-screening, costo dei materiali di consumo e di gestione, che si riducono a 10 € dopo l'ammortamento dell'apparecchiatura, confermando lo screening uditivo neonatale come uno degli interventi sanitari preventivi con un più favorevole rapporto costo/beneficio (Bubbico *et al.*, 2009).

Inoltre, il costo complessivo per effettuare un completo iter diagnostico con test ABR, nel caso il bambino risulti *Refer* al primo livello di screening, è stimato in 417,75€ (Bubbico, 2012).

Risulta evidente che i costi complessivi del programma di screening possono variare considerevolmente se aumentano i neonati falsi positivi che necessitano di iter diagnostico completo e, in generale, il vantaggio dello screening uditivo neonatale si realizza solo quando il sistema è implementato e sostenuto nel suo insieme.

L'Italia, come altri Paesi europei, ha bisogno di un migliore sistema nazionale utile a garantire la completezza del percorso di screening, il follow-up dei neonati positivi, fino alla diagnosi di ipoacusia e all'intervento terapeutico/riabilitativo.

Punti di forza e ambiti di miglioramento del sistema di screening uditivo neonatale

In Italia la prevenzione realizzata tramite l'inserimento dello screening uditivo nei LEA è espressione di garanzia del diritto alla salute sin dall'epoca neonatale e per tutto il corso della vita.

L'auspicio che il sistema migliori sempre più, espresso dalla comunità scientifica, dai cittadini e dalle associazioni dei pazienti e dei loro familiari, è condiviso e sostenuto dal lavoro sinergico tra istituzioni, esperti, società scientifiche, cittadini, associazioni.

Quali ambiti di miglioramento è possibile considerare:

- *Sistema informativo nazionale per il monitoraggio degli screening neonatali uditivo e visivo*
Il JCIH raccomanda che tutte le agenzie statali di sanità pubblica operino una standardizzazione dei dati per una maggiore qualità e affidabilità degli stessi (JCIH, 2007). Anche i Centers for Disease Control and Prevention (CDC) hanno auspicato che i sistemi, la sanità pubblica e i servizi clinici e informatici sanitari nazionali possano raccogliere e scambiare dati, aiutando la connessione tra le diverse attività.

La mancanza di dati standardizzati rende difficile l'acquisizione del numero reale di bambini che presentano sordità e che necessitano di servizi e di intervento tempestivo.

Per garantire la migliore realizzazione dello screening una specifica proposta normativa dovrebbe istituire un Sistema informativo nazionale per il monitoraggio degli screening neonatali uditivo e visivo, collegato a tutti i Punti nascita e ai rispettivi sistemi informativi regionali.

La creazione di una rete digitale di coordinamento e controllo dei programmi di screening permetterebbe il monitoraggio centrale di tutti i neonati sottoposti a screening nei Punti nascita regionali, in un unico Sistema, in un formato standard. La possibilità di accesso al Sistema faciliterebbe il processo degli screening neonatali nel suo insieme, riducendo i casi *Refer*, le dispersioni, favorendo la presa in carico, dalla diagnosi al follow-up, contrastando i ritardi, l'ansia dei genitori e i relativi costi, in termini umani ed economici.

Il Gruppo di Ricerca per la prevenzione delle disabilità neurosensoriali dell'INAPP ha progettato un Sistema di monitoraggio nazionale per lo screening uditivo neonatale, implementato anche per lo screening visivo, che potrebbe essere utilizzato in stretta collaborazione con l'ISS, che risulterebbe utile anche per migliorare, a livello nazionale, la programmazione di politiche sanitarie, l'uso adeguato delle risorse economiche, professionali e umane, anche a livello locale e sostenere così il progetto terapeutico e riabilitativo individuale, con la partecipazione del paziente, la sua famiglia e la comunità.

Un approccio innovativo alla registrazione dei dati fornirebbe una analisi statistica automatizzata, per un controllo trasparente di efficacia ed efficienza della strategia operativa "in itinere". Inoltre, i dati raccolti risulterebbero utili per le attività di ricerca sulle disabilità neurosensoriali.

- *Fascicolo sanitario elettronico*

Il Fascicolo Sanitario Elettronico (FSE) rappresenta per l'Italia uno strumento tecnologico unico e innovativo in grado di permettere l'interazione tra i professionisti della salute e tra il cittadino e il medico, con un approccio *life-course*. È lo strumento attraverso il quale il cittadino può tracciare e consultare tutta la storia della propria vita sanitaria, condividendola con i professionisti sanitari per garantire un servizio più efficace ed efficiente. L'alimentazione del Fascicolo tramite l'inserimento dei documenti socio-sanitari garantisce la tracciabilità della storia clinica del cittadino in qualunque momento e in qualunque luogo egli si trovi, in totale sicurezza. Anche in caso di mobilità, il medico che prenderà in cura il paziente potrà accedere ai dati e ai documenti necessari per le finalità di cura, evitando che il paziente debba avere con sé tutti i documenti cartacei. Il Medico di Medicina Generale (MMG) o il Pediatra di libera scelta (PLS) rivestono un ruolo fondamentale per l'attivazione e il popolamento del FSE che, a maggior ragione, coinvolge tutti i professionisti del Servizio sanitario che, quando necessario e previa autorizzazione da parte dell'assistito, possono consultare i dati e la documentazione relativa alla sua storia clinica. Tutto ciò riveste particolare importanza anche per l'implementazione del sistema screening neonatale e in particolare per la possibile condivisione tra i professionisti sanitari delle informazioni relative ai singoli neonati, sin dalla nascita.

- *Rapporto sul Certificato di Assistenza al Parto*

Il Rapporto sul Certificato di Assistenza al Parto (CeDAP), a cura dell'Ufficio di Statistica della Direzione generale della digitalizzazione, del sistema informativo sanitario e della statistica del Ministero della Salute, illustra le analisi dei dati rilevati annualmente dal flusso informativo del CeDAP, relativi all'evento nascita su tutto il territorio nazionale. La rilevazione, istituita dal Decreto del Ministro della Sanità del 16 luglio 2001, n. 349, Regolamento recante "Modificazioni al certificato di assistenza al parto, per la rilevazione dei dati di sanità pubblica e statistici di base relativi agli eventi di nascita, alla natimortalità e ai nati affetti da malformazioni", costituisce a livello nazionale la più ricca fonte di informazioni sanitarie, epidemiologiche e socio-demografiche relative all'evento nascita, rappresentando uno strumento essenziale per la programmazione sanitaria nazionale e regionale. Tale strumento fornisce informazioni di carattere sanitario, epidemiologico e sociodemografico, molto importanti ai fini della sanità pubblica e della statistica sanitaria e indispensabili per la programmazione sanitaria nazionale e regionale. Il Rapporto nazionale CeDAP evidenzia che la disponibilità di dati attendibili e accurati risulta essenziale per supportare le politiche di sanità pubblica (www.salute.gov.it). Attualmente sta proseguendo l'iter istituzionale di aggiornamento del certificato CeDAP e, durante la realizzazione delle attività progettuali dell'Azione Centrale CCM, è stata avviata una riflessione circa l'opportunità di proporre al Ministero della Salute l'inserimento della raccolta relativa ai risultati dell'esecuzione dei test di screening neonatali uditivo e visivo.

- *Formazione dedicata agli operatori sanitari*

Considerato che lo screening neonatale rappresenta uno strumento strategico della pediatria preventiva, i corsi di formazione e aggiornamento in materia di audiologia pediatrica, rivolti ai professionisti della salute, devono vertere in particolare sui rischi e sulle azioni protettive realizzabili sin dalla fase pre-concezionale e utili a prevenire la perdita dell'udito, sul significato di un risultato positivo allo screening uditivo neonatale, sui percorsi per la presa in carico, sugli aspetti clinici relativi alle ipoacusie e sulle forme di perdita dell'udito tardive o progressive, sull'importanza dei processi riabilitativi e comunicativo-relazionali, anche a garanzia della qualità delle informazioni offerte dagli operatori sanitari ai genitori/*caregiver* coinvolti.

È importante considerare la correlazione funzionale tra le diverse reti, tra cui quella delle malattie rare, attualmente impegnate nelle attività di prevenzione secondaria, in particolare la connessione con i Registri Regionali e il Registro Nazionale Malattie Rare dell'ISS.

In seguito all'istituzione del programma di screening udivo neonatale, l'età di identificazione e la durata del tempo intercorso prima di ricevere gli interventi sono state ridotte in senso positivo. In generale, in un programma nazionale di screening uditivo neonatale il costo-efficacia dipende da tanti fattori e, in particolare, risulta strategico garantire il follow-up dei neonati che non superano il test di screening uditivo e le prove successive.

Come ribadito più volte, per prevenire la disabilità linguistica, è necessario che il trattamento protesico, la presa in carico, il supporto familiare e gli adattamenti al contesto ambientale, educativo e sociale siano precoci, basati su prove di efficacia, tecnologicamente attuali e soprattutto individualizzati, in base alle caratteristiche mediche, audiologiche, neuropsicologiche, familiari e ambientali di ogni bambino affetto da danno uditivo permanente.

Una completa e autonoma partecipazione sociale dei bambini con disabilità uditiva sarà infine favorita dalle soluzioni, in gran parte tecnologiche, che rendono possibile l'accesso ai contenuti e alla forma del linguaggio parlato.

Le organizzazioni sanitarie necessitano ancora di una migliore programmazione basata su prove di efficacia, che permetta di offrire la continuità delle cure, la promozione di servizi immediati, più aggiornati, più accessibili e più flessibili, la realizzazione di attività di informazione ed educazione, maggiormente basati sui bisogni e le aspettative delle famiglie con bambini ipoacusici, considerando che la formazione dedicata ai professionisti della salute e la corretta e adeguata comunicazione rivolta ai target di interesse, sono le leve più efficaci nelle organizzazioni sanitarie.

Nell'ambito della organizzazione della rete assistenziale del Servizio sanitario nazionale il percorso innovativo della Sanità digitale svolgerà un ruolo chiave, anche per la prevenzione della sordità infantile, rendendo il sistema nel suo insieme più solido e maggiormente competitivo, anche a livello internazionale.

BIBLIOGRAFIA DELLA PRIMA PARTE

- Abdala C, Oba SI, Ramanathan R. Changes in the DP-gram during the preterm and early postnatal period. *Ear Hear* 2008;29(4):512-23.
- Abdelhak S, Kalatzis V, Heilig R, Compain S, Samson D, Vincent C, Weil D, Cruaud C, Sahly I, Leibovici M, Bitner-Glindzicz M, Francis M, Lacombe D, Vigneron J, Charachon R, Boven K, Bedbeder P, Van Regemorter N, Weissenbach J, Petit C. A human homologue of the Drosophila eyes absent gene underlies branchio-oto-renal (BOR) syndrome and identifies a novel gene family. *Nat Genet* 1997;15(2):157-64.
- ACOG (American College of Obstetricians and Gynecologists). *Practice Bulletin Management of Genital Herpes in Pregnancy*, n° 220. Washington, DC: ACOG; 2020.
- Agrawal Y, Platz EA, Niparko JK. Prevalence of hearing loss and differences by demographic characteristics among US adults: data from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999-2004. *Arch Intern Med* 2008;168:1522-30.
- Acke FR, Dhooge IJ, Malfait F, De Leenheer EM. Hearing impairment in Stickler syndrome: a systematic review. *Orphanet J Rare Dis* 2012;7:84.
- Albert S, Blons H, Jonard L, Feldmann D, Chauvin P, Loundon N, Sergent-Allaoui A, Houang M, Joannard A, Schmerber S, Delobel B, Leman J, Journal H, Catros H, Dollfus H, Eliot MM, David A, Calais C, Drouin-Garraud V, Obstoy MF, Tran Ba Huy P, Lacombe D, Duriez F, Francannet C, Bitoun P, Petit C, Garabédian EN, Couderc R, Marlin S, Denoyelle F. SLC26A4 gene is frequently involved in nonsyndromic hearing impairment with enlarged vestibular aqueduct in Caucasian populations. *Eur J Hum Genet* 2006;14(6):773-9.
- Alford RL, Arnos KS, Fox M, Lin JW, Palmer CG, Pandya A, Rehm HL, Robin NH, Scott DA, Yoshinaga-Itano C; ACMG Working Group on update of genetics evaluation guidelines for the etiologic diagnosis of congenital hearing loss; professional practice and guidelines committee. american college of medical genetics and genomics guideline for the clinical evaluation and etiologic diagnosis of hearing loss. *Genet Med* 2014;16(4):347-355.
- Aljerian A, Gilardino MS. Treacher Collins Syndrome. *Clin Plast Surg* 2019;46(2):197-205.
- Almadhoob A, Ohlsson A. Sound reduction management in the neonatal intensive care unit for preterm or very low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2020;1(1):CD010333.
- Al Muhaimed H, Zakzouk SM. Hearing Loss and Herpes Simplex *Journal of Tropical Pediatrics* 1997;(43)1:20-24.
- Ambrose SE, Unflat Berry LM, Walker EA, *et al.* Speech sound production in 2-year-olds who are hard of hearing. *Am J Speech Lang Pathol* 2014;23:91-104.
- AAP (American Academy of Pediatrics). *Early hearing detection and intervention*. Washington, DC: AAP; 2017. Disponibile all'indirizzo: <https://www.aap.org/en-us/advocacy-and-policy/aap-health-initiatives/PEHDIC/Pages/Early-Hearing-Detection-and-Intervention.aspx>, ultima consultazione: 8 giugno 2022.
- AAP (American Academy of Pediatrics). Task Force on newborn and infant hearing newborn and infant hearing loss: detection and intervention. *Pediatrics* 1999;103(2):527-30.
- AAP (American Academy of Pediatrics), Joint Committee of Infant Hearing (JCIH). Year 2007 position statements: principles and guidelines for early hearing detection and intervention programs. *Pediatrics* 2007;120(4):898-921.
- Amin SB, Saluja S, Saili A, *et al.* Chronic auditory toxicity in late preterm and term infants with significant hyperbilirubinemia. *Pediatrics* 2017;140(4):e20164009.

- Arnett J, Emery SB, Kim TB, Boerst AK, Lee K, Leal SM, Lesperance MM. Autosomal dominant progressive sensorineural hearing loss due to a novel mutation in the KCNQ4 Gene. *Arch Otolaryngol Head.* 2011;137(1): 54-59.
- ASHA (American Speech Language Hearing Association). *Degree of hearing loss.* Rockville, MD: ASHA; 1981. Disponibile all'indirizzo: <https://www.asha.org/public/hearing/degree-of-hearing-loss>, ultima consultazione 8 giugno 2022.
- ASHA (American Speech Language Hearing Association). *Effects of hearing loss on development.* Rockville, MD: ASHA. Disponibile all'indirizzo: www.asha.org/public/hearing/effects-of-hearing-loss-on-development, ultima consultazione 8 giugno 2022.
- Asthagiri AR, Parry DM, Butman JA *et al.* Neurofibromatosis type 2. *Lancet* 2009;373(9679):1974-86.
- Attias J, Raveh E. Transient deafness in young candidates for cochlear implants. *Audiol Neurootol* 2007;12(5):325-33.
- Azaiez, H, Booth, KT, Ephraim, SS, Crone B, Black-Ziegelbeil, EA, Marini RJ, Shearer AE, Sloan-Heggen CM, Kolbe D, Casavant T, *et al.* Genomic landscape and mutational signatures of deafness-associated genes. *Am J Hum Genet* 2018;103(4):484-97.
- Barrows HS, Tamblyn RM. *Problem-based Learning: an approach to medical education.* New York: Springer Publishing Company; 1980.
- Barbina D, Guerrero D, Mazzaccara A. Strumenti interattivi per l'e-learning: il problem-based learning con moodle. In: Didamatica (Ed.). *Atti del Convegno Didamatica 2016.* Udine, 19-21 aprile 2016. Paper 26.
- Barreira-Nielsen C, Fitzpatrick E, Hashem S, Whittingham J, Barrowman N, Aglipay M. Progressive hearing loss in early childhood. *EarHear* 2016;37:e311-321.
- Berg AL, Prieve BA, Serpanos YC, Wheaton MA. Hearing screening in a well-infant nursery: profile of automated ABR-fail/OAE-pass. *Pediatrics.* 2011;27:269-75.
- Bergevin A, Zick CD, McVicar SB, Park AH. Cost-benefit analysis of targeted hearing directed early testing for congenital cytomegalovirus infection. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2015;79(12):2090-3.
- Berrettini S, Ghirri P, Lazzarini F, Lenzi G, Forli F. Newborn hearing screening protocol in Tuscany region. *Ital J Pediatr* 2017;43(1):82.
- Beswick R, Driscoll C, Kei J. Monitoring for postnatal hearing loss using risk indicators: A systematic literature review. *Ear & Hearing* 2012; 33:745-756.
- BIAP. *BIAP Recommendation 02/1: Audiometric Classification of Hearing Impairments.* Liege: International Bureau for Audiophonology; 1996. Disponibile all'indirizzo: <https://www.biap.org/en/recommendations/recommendations/tc-02-classification/213-rec-02-1-en-audiometric-classification-of-hearing-impairments/file>, ultima consultazione 8 giugno 2022.
- Biesecker LG, Nussbaum RL, Rehm HL. Distinguishing variant pathogenicity from genetic diagnosis: how to know whether a variant causes a condition. *JAMA* 2018;320(18):1929-30.
- Bitner-Glindzicz M. Hereditary deafness and phenotyping in humans. *Br Med Bull* 2002;63:73-94.
- Blake KD, Prasad C. charge syndrome. *Orphanet J Rare Dis* 2006;1:34.
- Boppana SB, Pass RF, Britt WJ, Stagno S, Alford CA. Symptomatic congenital cytomegalovirus infection: neonatal morbidity and mortality. *Pediatr Infect Dis J* 1992;11(2):93-9.
- Borg E. Perinatal asphyxia, hypoxia, ischemia and hearing loss. An overview. *Scand Audiol* 1997;26:77-91.
- Boudjadi S, Chatterjee B, Sun W, Vemu P, Barr FG. The expression and function of PAX3 in development and disease. *Gene* 2018;666:145-57.

- Bovo R, Trevisi P, Ghiselli S, Benatti A, Martini A. Is very early hearing assessment always reliable in selecting patients for cochlear implants? A case series study. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2015;79(5):725-31.
- Bubbico L, Bartolucci MA, Broglio D. The newborn hearing screening in Italy. *Ital J Pediatr* 2005;31:290-92.
- Bubbico L, Bartolucci MA, Broglio D, Boner A. Societal cost of pre lingual deafness. *Ann Ig* 2007;19(2):143-52.
- Bubbico L, Bianchi Di Castelbianco F, Tangucci M, Salvinelli F. Early hearing detection and intervention in children with prelingual deafness, effects on language development. *Minerva Pediatr* 2007;59(4):307-13.
- Bubbico L, Rosano A, Spagnolo A. Prevalence of prelingual deafness in Italy. *Acta Otorhinolaryngol Ital* 2007;27(1):17-21.
- Bubbico L, Ferlito S, Antonelli G, Martini A, Pescosolido N. Hearing and Vision Screening Program for newborns in Italy. *Ann Ig* 2021;33(5):433-42.
- Bubbico L, Tognola G, Grandori F. Coverage and screening protocols in UNHS programmes in Italy in 2011: a nationwide survey. *Hearing, balance and communication* 2013;11(3):100-02.
- Bubbico L, Tognola G, Grandori F. Evolution of Italian Universal Newborn Hearing Screening Programs. *Ann Ig* 2017;29:116-22.
- Bubbico L, Tognola G, Greco A, Grandori F. Universal newborn hearing screening programs in Italy: survey of year 2006. *Acta Otorhinolaryngol Ital* 2008;128(12):1329-36.
- Bubbico L. Detecting permanent hearing loss in newborns. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2012;25(Suppl 4):111-3.
- Buffolano W, Agnese M, Pizzuti R. Secular trend on congenital infections: insights from Campania region register for perinatal infection, southern Italy. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2011; 24 Suppl 1:94-6.
- Butcher E, Dezateux C, Cortina-Borja M, and Knowles RL. Prevalence of permanent childhood hearing loss detected at the universal newborn hearing screen: systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2019;14(7):e0219600.
- Calevo M G, Mezzano P, Zullino E, Padovani P, Scopesi F, Serra G, Stern Group. Neonatal hearing screening model: an Italian regional experience. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2007; 20(6):441-8.
- Celik T, Simsek A, First Koca C, Aydin S, Yasar S. Evaluation of cochlear functions in infants exposed to SARS-CoV-2 intrauterine. *Am J Otolaryngol* 2021;42(4):102982.
- Cesca F, Bettella E, Polli R, Leonardi E, Aspromonte MA, Sicilian B, Stanzial F, Benedicenti F, Sensi A, Ciorba A, Bigoni S, Cama E, Scimemi P, Santarelli R, Murgia A. Frequency of Usher gene mutations in non-syndromic hearing loss: higher variability of the Usher phenotype. *J Hum Genet* 2020;65(10):855-64.
- Chau J, Atashband S, Chang E, Westerberg BD, Kozak FK. A systematic review of pediatric sensorineural hearing loss in congenital syphilis. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2009;73(6):787-92.
- Chern A, Famuyide AO, Moonis G, Lalwani AK. Bilateral Sudden sensorineural hearing loss and intralabyrinthine hemorrhage in a patient with COVID-19. *Otol Neurotol* 2021;42(1):e10-e14.
- Church MW, Abel EL. Fetal alcohol syndrome. Hearing, speech, language, and vestibular disorders. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1998;25:85-97.
- Ciorba A, Hatzopoulos S, Camurri L, Negossi L, Rossi M, Cosso D, Petruccelli J, Martini A. Neonatal newborn hearing screening: four years' experience at Ferrara University Hospital (CHEAP project): part 1. *Acta Otorhinolaryngol Ital* 2007;27(1):10-6.
- Clark Gambelunghe MB, Clark DA. Sensory development. *Pediatr Clin North Am* 2015;62(2):367-84.

- Coenraad S, Goedegebure A, Hoeve LJ. An initial overestimation of sensorineural hearing loss in NICU infants after failure on neonatal hearing screening. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2011;75(2):159-62.
- Cohen BE, Durstenfeld A, Roehm PC. Viral causes of hearing loss: a review for hearing health professionals. *Trends Hear* 2014;18:2331216514541361.
- Colgan S, Gold L, Wirth K, Ching T, Poulakis Z, Rickards F, Wake M. The cost-effectiveness of universal newborn screening for bilateral permanent congenital hearing impairment: systematic review. *Academic Pediatrics* 2012;(12)3:171-80.
- Cone-Wesson B, Vohr BR, Sininger YS, Widen JE, Folsom RC, Gorga MP, Norton SJ. Identification of neonatal hearing impairment: infants with hearing loss. *Ear Hear* 2000;21(5):488-507.
- Cone-Wesson B. Prenatal alcohol and cocaine exposure: influences on cognition, speech, language, and hearing. *J Commun Disord* 2005;38(4):279-302.
- Conti G, Gallus R, Fetoni AR, Martina BM, Muzzi E, Orzan E, Bastanza G. Early definition of type, degree and audiogram shape in childhood hearing impairment. *Acta Otorhinolaryngol Ital* 2016;36(1):21-8.
- Corrêa CC, Maximino LP, Weber SAT. Hearing disorders in congenital toxoplasmosis: a literature review. *Int Arch Otorhinolaryngol* 2018;22(3):330-33.
- Cremers CW, Huygen PL. Clinical features of female heterozygotes in the X-linked mixed deafness syndrome (with perilymphatic gusher during stapes surgery). *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 1983;6(2):179-85.
- Cristobal R, Oghalai JS. Hearing loss in children with very low birth weight: current review of epidemiology and pathophysiology. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2008;93(6):F462-8.
- D'Agostino JA, Austin L. Auditory neuropathy: A potentially under-recognized neonatal intensive care unit sequela. *Advanced Neonatal Care* 2004;4:344-53.
- Dahmanin M, Khodja FA, Bonnet C, Lefèvre GM, Hardelin JP, Ibrahim H, Mallek Z, Petit C. EPS8L2 is a new causal gene for childhood onset autosomal recessive progressive hearing loss. *Orphanet J Rare Dis* 2015;10:96.
- Davis A, Bamford J, Wilson I, Ramkalawan T, Forshaw M, S Wright. A critical review of the role of neonatal hearing screening in the detection of congenital hearing impairment. *Acta Otorhinolaryngol Ital* 2021;41(4):356-63.
- De Barbieri I, De Anna E, Strini V. Acoustic pollution in neonatal and paediatric intensive care units: a literature review. *Prof Inferm* 2018;71(3):139-50.
- De Capua B, Costantini D, Martufi C, Latini G, Gentile M, De Felice C. Universal neonatal hearing screening: the Siena (Italy) experience on 19,700 newborns. *Early Hum Dev* 2007;83(9):601-6.
- de Carvalho Leal M, Ramos DS, Caldas Neto SS. Hearing loss from congenital Zika Virus infection. *Top Magn Reson Imaging* 2019;28 (01):19-22.
- de Magalhães Barbosa MH, de Magalhães-Barbosa MC, Rodrigues Robaina J, Prata-Barbosa A, de Melo Tavares de Lima MA, Ledo Alves da Cunha AJ. Auditory findings associated with Zika virus infection: an integrative review. *Barz J Otorhinolaryngol* 2019;2019;85(5):642-63.
- Del Castillo FJ, Del Castillo I. DFNB1 Non-syndromic hearing impairment: diversity of mutations and associated phenotypes. *Front Mol Neurosci* 2017;10:428.
- DeMille D, Carlston CM, Oliver H, Tam OH, Palumbos JC, Stalker HJ, Mao R, Zori RT, Viskochil DH, Park AH, Carey JC. Three novel GJB2 (connexin 26) variants associated with autosomal dominant syndromic and nonsyndromic hearing loss. *Am J Med Genet A* 2018;176(4):945-50.
- Diener ML, Zick CD, Browning McVicar S, Boettger J, Park AH. Outcomes from a hearing-targeted cytomegalovirus screening program. *Pediatrics* 2017;139(2):e20160789.

- Dinh CT, Nisenbaum E, Chyou D, Misztal C, Yan D, Mittal R, Young J, Tekin M, Telischi F, Fernandez-Valle C, Liu XZ. Genomics, epigenetics, and hearing loss in Neurofibromatosis Type 2. *Otol Neurotol* 2020;41(5):e529-e537.
- Driscoll C, Beswick R, Doherty E, D'Silva R, Cross A. The validity of family history as a risk factor in pediatric hearing loss. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2015;79(5):654-9.
- El-Barbary MN, Ismail RI, Ibrahim AA. Gentamicin extended interval regimen and ototoxicity in neonates. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2015 79(8):1294-8.
- Elrod JK, Fortenberry Jr. JL. The *Hub-and-Spoke* organization design: an avenue for serving patients well. *BMC Health Serv Res*. 2017;17(Suppl 1):457.
- Fandiño-Cárdenas M, Molina-Franky J, Velandia R, Molina-Franky J, Alvarado-Socarras JL. Zika Virus infection during pregnancy and sensorineural hearing loss among children at 3 and 24 months Post-Partum. *J Trop Pediatr*. 2019;65(4):328-35.
- Federici A (Ed.). *Screening. Profilo complesso di assistenza*. Roma: Il Pensiero scientifico; 2007.
- Feresin A, Ghiselli S, Marchi, R, Staffa P, Mnasta L, Orzan E. Who missed the newborn hearing screening? Five years' experience in Friuli Venezia Region. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2019;124:193-99.
- Ferlito S, Maniaci A, Cocuzza S, La Mantia I, Di Mauro P, Poli G, Maiolino L, Coco S, Merlino F, Maltese M, Ragliani M, Russo M, Gulino A, Azieli C, Martines F, Galletti F, Bubbico L. Universal newborn hearing screening in the Italian Region of Sicily in 2018. *Acta Otorhinolaryngol Ital* 2021;41(4):356-63.
- Fischel-Ghodsian N. Mitochondrial deafness. *Ear Hear* 2003;24(4):303-13.
- Fligor BJ, Neault MW, Mullen CH, Feldman HA, Jones DT. Factors associated with sensorineural hearing loss among survivors of extracorporeal membrane oxygenation therapy. *Pediatrics* 2005; 115(6):1519-28.
- Fortnum HM, Summerfield AQ, Marshall DH, Davis AC, Bamford JM. Prevalence of permanent childhood hearing impairment in the United Kingdom and implications for universal neonatal hearing screening: questionnaire-based ascertainment study. *BMJ* 2001;323:536-40.
- Foulon I, De Brucker Y, Buyl R, Lichtert E, Verbruggen K, Piérard D, Camfferman FA, Gucciardo L, Gordts F. Hearing loss with congenital cytomegalovirus infection. *Pediatrics* 2019;144(2):e20183095.
- Fowler KB, Boppana SB. Congenital cytomegalovirus infection and hearing deficit. *J Clin Vir* 2006;35(2):226-31.
- Fowler KB, McCollister FP, Sabo DL, Shoup AG, Owen KE, Woodruff JL, Cox E, Mohamed LS, Choo DI, Boppana SB; CHIMES Study. A targeted approach for congenital cytomegalovirus screening within newborn hearing screening. *Pediatrics* 2017;139(2):e20162128.
- Frezza S, Catenazzi P, Gallus R, Gallini F, Fioretti M, Anzivino R, Corsello M, Cota F, and Vento G, Conti G. Hearing loss in very preterm infants: should we wait or treat? *Acta Otorhinolaryngol Ital* 2019;39(4):257-62.
- Fuchs A, Zimmermann L, Bickle Graz M, Cherpillod J, Tolsa JF, Buclin T, Giannoni E. Gentamicin exposure and sensorineural hearing loss in preterm infants. *PLoS One* 2016;11(7):e0158806.
- Gantt S, Bitnun A, Renaud C, Kakkar F, Vaudry W. Diagnosis and management of infants with congenital cytomegalovirus infection. *Paediatr Child Health*. 2017;22(2):72-74.
- Gaucher Q, Huetz C, Gourévitch B, Laudanski J, Occelli F, Edeline JM. How do auditory cortex neurons represent communication sounds? *Hear Res* 2013;305:102-12.

- Genovese E, Palma S, Polizzi V, Bianchin G, Cappai M, Kaleci S, Martini A, Ciorba A, Stagi P. Genetic and Non-Genetic hearing Loss and associated disabilities: an epidemiological survey in Emilia-Romagna Region. *Audiol Res* 2021;11(3):463-73.
- Gettelfinger JD, Dahl JP. Syndromic Hearing loss: a brief review of common presentations and genetics. *J Pediatr Genet* 2018;7(1):1-8.
- Ghirri P, Liembruno A, Lunardi S, Forli F, Boldrini A, Baggiani A, Berrettini S. Universal neonatal audiological screening: experience of the University Hospital of Pisa. *Ital J Pediatr* 2011;37:16.
- Ghiselli S, Laborai A, Biasucci G, Carvelli M, Salsi D, Cuda D. Auditory evaluation of infants born to COVID19 positive mothers. *Am J Otolaryngol Head Neck Med Surg* 2022;43:103379.
- Giambi C, Filia A, Rota MC, Del Manso M, Declich S, Nacca G, et al. Congenital rubellastill a public health problem in Italy: analysis of national surveillance data from 2005 to 2013. *Euro Surveill* 2015;20(16):21103.
- Goderis J, De Leenheer E, Smets K, Van Hoecke H, Keymeulen A, Dhooge I. Hearing loss and congenital CMV infection: a systematic review. *Pediatrics* 2014;134(5):972-82.
- Gorga, MP, Johnson, TA, Kaminski JR, Beauchaine KL, Garner CA, Neely ST. (2006). Using a combination of click- and tone burst-evoked auditory brain stem response measurements to estimate pure-tone thresholds. *Ear Hear* 2000;21(5):400-24.
- Gorga, MP, Norton, SJ, Sininger YS, Cone-Wesson B, Folsom RC, Vohr BR, Widen JE, Neely ST. (2000). Identification of neonatal hearing impairment: distortion product otoacoustic emissions during the perinatal period. *Ear Hear* 2000;21(5):400-24.
- Grandpierre V, Fitzpatrick EM, NA E, Mendoca O. School-age children with mild bilateral and unilateral hearing loss: Parents' reflections on services, experiences, and outcomes. *J Deaf Stud Deaf Educ* 2017:1-8.
- Gravel JS, White KR, Johnson JL, Widen JE, Vohr BR, James M, Kennalley T, Maxon AB, Spivak L, Sullivan-Mahoney M, Weirather Y, Meyer S. A multisite study to examine the efficacy of the otoacoustic emission/automated auditory brainstem response newborn hearing screening protocol: recommendations for policy, practice, and research. *Am J Audiol* 2005;14(2): S217-28.
- Gruppo multidisciplinare "Malattie infettive in ostetricia-ginecologia e neonatologia". *Percorsi diagnostico-assistenziali in ostetricia, ginecologia e neonatologia: Citomegalovirus*. AMCLI (Associazione Microbiologi Clinici Italiani), SIGO (Società Italiana di Ginecologia e Ostetricia), SIMaST (Società Interdisciplinare delle Malattie Sessualmente Trasmissibili), SIMIT (Società Italiana di Malattie Infettive e Tropicali), SIN (Società Italiana di Neonatologia), SIP (Società Italiana di Pediatria); 2012. Disponibile all'indirizzo <http://www.amcli.it/wp-content/uploads/2015/10/CITOMEGALOVIRUSAprile2012.pdf>, ultima consultazione: 8 giugno 2022.
- Guy R, Nicholson J, Pannu SS, Holden R. A clinical evaluation of ophthalmic assessment in children with sensori-neural deafness. *Child Care Health Dev* 2003;29(5):377-84.
- Hickok G, Poeppel D. The cortical organization of speech processing. *Nat Rev Neurosci* 2007;8(5):393-402.
- Hickok G. The cortical organization of speech processing: feedback control and predictive coding the context of a dual-stream model. *J Commun Disord* 2012;45(6):393-402.
- Hille ET, van Straaten HI, Verkerk PH; Dutch NICU Neonatal Hearing Screening Working Group. Prevalence and independent risk factors for hearing loss in NICU infants. *Acta Paediatr* 2007;96(8):1155-8.
- Hood LJ. Auditory neuropathy/dys-synchrony disorder: diagnosis and management. *Otolaryngol Clin North Am* 2015;48(6):1027-40.

- Jarjour IT. Neurodevelopmental outcome after extreme prematurity: a review of the literature. *Pediatr Neurol* 2015;52(2):143-52.
- Joint Committee of Infant Hearing (JCIH). Year 2007. Position statement: principles and guidelines for early hearing detection and intervention programs. *Pediatrics* 2007;120(4):898-921.
- Joint Committee of Infant Hearing (JCIH). Year 2013 Supplement to the JCIH 2007 position statement: principles and guidelines for early intervention after confirmation that a child is deaf or hard of hearing. *Pediatrics* 2013;131(4):e1324-349.
- Joint Committee on Infant Hearing (JCIH). Year 2019 Position statement: principles and guidelines for early hearing detection and intervention programs. *The Journal of Early Hearing Detection and Intervention* 2019;4(2):1-44.
- Joint Committee on Infant Hearing (JCIH); American Academy of Audiology; American Academy of Pediatrics; American Speech-Language-Hearing Association; Directors of Speech and Hearing Programs in State Health and Welfare Agencies. Year 2000 position statement: principles and guidelines for early hearing detection and intervention programs. *Pediatrics* 2000;106(4):798-817.
- Kennedy CR, McCann DC, Campbell MJ, Law CM, Mullee M, Petrou S, Stevenson J. Language ability after early detection of permanent childhood hearing impairment. *New England Journal of Medicine* 2006;354(20):2131-2141.
- Kim, SH, Choi HS, Han YE & Choi BY. Diverse etiologies manifesting auditory neuropathy characteristics from infants with profound hearing loss and clinical implications. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2016;86:63-7.
- King A J, Teki S, Willmore BDB. Recent advances in understanding the auditory cortex Version 1. *F1000 Research* 2018;7:F1000 Faculty Rev-1555. 2018.
- Kochhar A, Hildebrand SM, Smith RJH. Clinical aspects of hereditary hearing loss. *Genet Med* 2007;9(7):393-408.
- Koumpa FS, Forde CT, Manjaly JG. Unusual association of diseases/symptoms case report sudden irreversible hearing loss post COVID-19. *BMJ Case Rep* 2020;13(11):e238419.
- Italia. Decreto del Ministero della Salute n. 279 del 18 maggio 2001 (DM 279/2001). “Regolamento di istituzione della rete nazionale delle malattie rare e di esenzione dalla partecipazione al costo delle relative prestazioni sanitarie ai sensi dell'articolo 5, comma 1, lettera b) del DL.vo 29 aprile 1998, n. 124”. *Gazzetta Ufficiale, Serie Generale*, del 12 luglio 2001, n. 160. Supplemento Ordinario n.180/L.
- Italia. DPCM 15 del 12 gennaio 2017. Definizione e aggiornamento dei livelli essenziali di assistenza, di cui all'articolo 1, comma 7, del DL.vo 30 dicembre 1992, n. 502. *Gazzetta Ufficiale, Serie Generale*, n. 65 del 18 marzo 2017.
- Lanzieri TM, Chung W, Leung J, Caviness AC, Baumgardner JL, Blum P, Bialek SR, Demmler-Harrison G, Congenital Cytomegalovirus Longitudinal Study Group. Hearing trajectory in children with congenital cytomegalovirus infection. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2018;158(4):736-44.
- Lasky RE, Williams AL. Noise and light exposures for extremely low birth weight newborns during their stay in the neonatal intensive care unit. *Pediatrics* 2009;123(2):540-6.
- Leal MC, Muniz LF, Ferreira TSA, et al. Hearing loss in infants with microcephaly and evidence of congenital Zika virus infection—Brazil, November 2015–May 2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2016;65(34):917-9.
- Lee JY, Bowden DS. Rubella virus replication and links to teratogenicity. *Clin Microbiol Rev* 2000;13(4):571-87.
- Leite RFP, Santos MSA, Ribeiro EM, Pessoa ALS, Lewis DR, Giacheti CM, Cavalcanti LPG. Hearing Screening in children with Congenital Zika Virus Syndrome in Fortaleza, Ceará, Brazil, 2016. *Epidemiol Serv Saude* 2018;27(04):e2017553.

- Li J, *et al.* Identification of a novel mutation in POU3F4 for prenatal diagnosis in a Chinese family with X-linked nonsyndromic hearing loss. *J Genet Genomics* 2010;37(12):787-93.
- Lin H, Shu M, Lee K, Lin H, Lin G. Reducing false positives in newborn hearing screening program: how and why comparison of referral rates after discharge. *Otol Neurotol* 2007;28(6):788-92.
- Lin HC, Shu MT, Lee KS, Ho GM, Fu TY, Bruna S, Lin G. Comparison of hearing screening programs between one step with transient evoked otoacoustic emissions (TEOAE) and two steps with TEOAE and automated auditory brainstem response. *Laryngoscope* 2005;115(11):1957-62.
- Lindau TA, Cardoso AC, Rossi NF, Giacheti CM. Anatomical changes and audiological profile in branchio-oto-renal syndrome: a literature review. *Int Arch Otorhinolaryngol* 2014;18(1):68-76.
- Loughnan PM. Single daily dose aminoglycosides in the neonatal period appear to be effective: but are they safe? *Arch Dis Child Fetal Neonatal* 2006;91(2): F156.
- Malesci R, Burattini E, Franze A, Auletta G, Laria C, Errichiello M, Toscano F, Monzillo C, Marciano E. Targeted audiological surveillance program in Campania, Italy. *Indian Pediatr* 2021; 58(5):441-44.
- Marciano E, Laria C, Malesci R, Iadicicco P, Landolfi E, Niri C, Papa C, Franzè A, Auletta G. Newborn hearing screening in the Campania region (Italy): early language and perceptual outcomes of infants with permanent hearing loss. *Acta Otorhinolaryngol Ital* 2013;33(6):414-7.
- Marinho ACA, de Souza Pereira EC, Costa Torres K, Monforte Miranda A, Ledesma ALL. Evaluation of newborn hearing screening program. *Rev Saude Publica* 2020;54:44.
- Marlow ES, Hunt LP, Marlow N. Sensorineural hearing loss and prematurity. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2000;82(2):F141-4.
- Marques Abramov D, Saad T, Gomes-Junior S-C, *et al.* Auditorybrainstem function in microcephaly related to Zika virus infection. *Neurology* 2018;90(7)e606-e614.
- Martines F, Bentivegna D, Cipri S, Costantino C, Marchese D, Martines E. On the threshold of effective well infant nursery hearing screening in Western Sicily. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2012;76(3):423-7.
- Martinez Cruz CF, Garcia Alonso-Themann P, Poblano A *et al.* Hearing loss, auditory neuropathy and neurological comorbidity in children with birthweight <750g. *Arch Med Res* 2012;43:457-63.
- Martini A, Marchisio P, Bubbico L, Trevisi P, Perletti L. Permanent childhood hearing impairment: universal newborn hearing screening, PCHI management. *Minerva Pediatr* 2013;65(2):231-50.
- Mason WH. Rubella. In: Kliegman RM, Stanton BF, Geme JWS, Schor NF, Behrman RE (Ed.) *Nelson textbook of pediatrics*. Philadelphia: Elsevier; 2011. p. 1075-8.
- Mathers C, Smith A, Concha M. Global burden of hearing loss in the year 2000. *Global burden of Disease. 2000*. Geneva: World Health Organization, 2003;18(4):1-30.
- May L, Heinlein KB, Gervain J, Werker JF. Language and the newborn brain: does prenatal language experience shape the neonate neural response to speech? *Front Psychol* 2011;2:222.
- Mazzoli M, Van Camp G, Newton V, Giarbini N, Declau F, Parvin A. Recommendations for the description of genetic and audiological data for families with nonsyndromic hereditary hearing impairment Composed by the GENDEAF study group on genotype phenotype correlations. *Audiological Medicine* 2009;1(2):148-50.
- Melo AS, Aguiar RS, Amorim MM, Arruda MB, Melo FO, Ribeiro ST, Batista AG, Ferreira T, Dos Santos MP, Sampaio VV, Moura SR, Rabello LP, Gonzaga CE, Malinger G, Ximenes R, de Oliveira-Szejnfeld PS, Tovar-Moll F, Chimelli L, Silveira PP, Delvechio R, Higa L, Campanati L, Nogueira RM, Filippis AM, Szejnfeld J, Voloch CM, Ferreira OC Jr, Brindeiro RM, Tanuri A. Congenital Zika Virus infection: beyond neonatal microcephaly. *JAMA Neurol* 2016;73(12):1407-16.

- Mey K, Muhamad AA, Tranebjaerg L, Rendtorff ND, Rasmussen SH, Bille M, Cayé-Thomasen P. Association of SLC26A4 mutations, morphology, and hearing in pendred syndrome and NSEVA. *Laryngoscope* 2019;129(11):2574-579.
- Mezzano P, Serra G, Calevo MG, STERN Group. Cost analysis of an Italian neonatal hearing screening programme. *Matern Fetal Neonatal Med.* 2009;22(9):806-11.
- Microcephaly Epidemic Research Group. Microcephaly in Infants, Pernambuco State, Brazil, 2015. *Emerg Infect Dis* 2016;22(06):1090-3.
- Ministero della Salute. *Raccomandazioni sindrome congenita da virus ZIKA (SCVZ)*. Roma: Ministero della Salute; 2017. Disponibile all'indirizzo: https://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2623_allegato.pdf, ultima consultazione 8 giugno 2022.
- Ministero della Salute. *Investire precocemente in salute: azioni e strategie nei primi mille giorni di vita*. Roma: Ministero della Salute; 2019. Disponibile all'indirizzo: https://www.pnrr.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_3120_allegato.pdf, ultima consultazione 8 giugno 2022.
- Molini E, Calzolaro L, Lapenna R, Ricci G. Universal newborn hearing screening in Umbria region, Italy. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2016;82:92-7.
- Morton C, Nance W. Newborn hearing screening – a silent revolution. *N Engl J Med* 2006;354:2151-2164.
- Morton NE. Genetic epidemiology of hearing impairment. *Ann NY Acad Sci* 1991;630(01):16-31.
- Murray M, Nield T, Larson-Tuttle C, Seri I, Friedlich P. Sensorineural hearing loss at 9-13years of age in children with a history of neonatal extracorporeal membrane oxygenation. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2011;96(2): F128-32.
- Nakano Y, Shimizu WJ. Genetics of long-QT syndrome. *Hum Genet.* 2016;61(1):51-5.
- NIH (National Institutes of Health). *Consensus statement: identification of hearing impairment in infants and young children*. Bethesda, MD: National Institutes of Health; 1993.
- Nayak CS, Isaacson G. Worldwide distribution of Waardenburg syndrome. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2003;112(9 Pt 1):817-20.
- Neumann K, Euler HA, Chadha S, White KR. The International Newborn and Infant Hearing Screening (NIHS) Group. A Survey on the Global Status of newborn and infant hearing screening. *The Journal of Early Hearing Detection and Intervention* 2020;5(2):63-84.
- NHS. National Health Service. Consolidation of National COVID 19 guidance for maternity services. Leeds (UK): NHS England; 2020. Disponibile all'indirizzo: <https://www.uhb.nhs.uk/coronavirus-staff/clinical-info-pathways/clinical-info-pathways-downloads/Consolidation%20of%20National%20Guidance%20for%20Maternity%20Services.pdf>, ultima consultazione 8 giugno 2022.
- Nikolopoulos TP. Auditory dyssynchrony or auditory neuropathy: understanding the pathophysiology and exploring methods of treatment. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2014;78:171-3.
- Norton SJ, Gorga MP, Widen JE, Folsom RC, Sininger Y, Cone-Wesson B, Vohr BR, Fletcher KA. Identification of neonatal hearing impairment: a multicenter investigation. *Ear Hear* 2000;21(5):348-56.
- Öcal B, Imamoglu A, Atalay S, ErcanTutar H. Prevalence of idiopathic long QT syndrome in children with congenital deafness. *Pediatr Cardiol* 1997;18(06):401-05.
- Olds C, John S. Oghalai. Bilirubin-induced audiologic injury in preterm infants. *Clin Perinatol* 2016;43(2):313-23.

- Olusanya BO, Neumann KJ, Saunders JE. The global burden of disabling hearing impairment: a call to action. *Bull World Health Organ* 2014;92(5):367-73.
- Orzan E, Pizzamiglio G, Marchi R, Muzzi E, Monasta L, Torelli L, Feresin A. Modeling postnatal hearing case finding within the Italian national Health system. *Front Pediatr* 2021;9:564-662.
- Orzan E, Ciciriello E. Planning early childhood audiologic intervention programs on a regional scale: introduction to an Italian study. *Acta Otorhinolaryngol Ital* 2016;36(1):3-9.
- Orzan E, Ruta F, Bolzonello P, Marchi R, Ceschin F, Ciciriello E. Childhood hearing surveillance activity in Italy: preliminary recommendations. *Acta Otorhinolaryngol Ital* 2016;36(1):15-20.
- Orzan E. Ipoacusia e sordità in età pediatrica: l'intervento precoce, le attuali linee di trattamento e il diritto alla salute. In: Orzan E, Bavcar A et al. (Ed.). *L'intervento precoce in audiologia pediatrica*. Lucca: Eureka srl; 2016.
- Ozcan H, Elkoca A, Yalçın O. COVID-19 infection and its effects on pregnancy. *Anatolian Clinic Journal of Medical Sciences* 2020;25:43-50 (special issue on COVID-19).
- Parker M, Bitner-Glindzicz M. Genetic investigations in childhood deafness. *Arch Dis Child* 2015;100(3):271-8.
- Pedrosa AL, Bitencourt L, Paranhos RM, Leitão CA, Ferreira GC, Simões E Silva AC. Alport Syndrome: a comprehensive review on genetics, pathophysiology, histology, clinical, and therapeutic perspectives. *Curr Med Chem* 2021;28(27):5602-24.
- Phelps PD, Reardon W, Pembrey M, Bellman S, Luxon L. X-linked deafness, stapes gushers and a distinctive defect of the inner ear. *Neuroradiology* 1991;33(4):326-30.
- Polin RA, Committee on Fetus and Newborn. Management of neonates with suspected or proven early-onset bacterial sepsis. *Pediatrics*. 2012 May;129(5):1006-15.
- Quaranta A, Arslan E, Burdo S, Cuda D, Filipo R, Quaranta N. Linee Guida per l'applicazione dell'impianto cocleare e la gestione del Centro Impianti Cocleari *Acta Otorhinolaryngologica Italica* 2009;3:1-5.
- Racicot K, Van Oeveren S, Alberts A. Viral Hijacking of Formins in Neurodevelopmental Pathologies. *Trends Mol Med* 2017;23(9):778-85.
- Rastogi S, Mikhael M, Filipov P and Rastogi D. Effects of ventilation on hearing loss in preterm neonates: Nasal continuous positive pressure does not increase the risk of hearing loss in ventilated neonates. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2013;77(3):402-6.
- Read AP, Newton V E. Waardenburg syndrome. *J Med Gene* 1997;34(08):656-65.
- Reardon W, Coffey R, Phelps PD, Luxon LM, Stephens D, Kendall-Taylor P, Britton KE, Grossman A, Trembath R. Pendred syndrome—100 years of underascertainment? *QJM* 1997;90(07):443-47.
- Robertson CM, Howarth TM, Bork DL, Dinu IA. Permanent bilateral sensory and neural hearing loss of children after neonatal intensive care because of extreme prematurity: a thirty-year study. *Pediatrics*. 2009;123(5):e797-807.
- Robinson K. Implications of developmental plasticity for the language acquisition of deaf children with cochlear implants. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 1998; 46(1-2):71-80.
- Santarelli R. Information from cochlear potentials and genetic mutations helps localize the lesion site in auditory neuropathy. *Genome Med* 2010;2(12):91.
- Satterfield-Nash A, Kotzky K, Allen J, et al. Health and Development at Age 19-24 Months of 19 Children Who Were Born with Microcephaly and Laboratory Evidence of Congenital Zika Virus Infection During the 2015 Zika Virus Outbreak-Brazil, 2017. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2017;66(49):1347-351.
- Schrijver I. Hereditary non-syndromic sensorineural hearing loss: Transforming silence to sound. *J Mol Diagn* 2004;6:275-84.

- Seidel V, Feiterna-Sperling C, Siedentopf JP, Hofmann J, Henrich W, Bühner C, Weizsäcker K. Intrauterine therapy of cytomegalovirus infection with valganciclovir: review of the literature. *Med Microbiol Immunol* 2017;206(5):347-54.
- Sergi P, Pastorino G, Ravazzani P, Tognola G, Grandori F. A hospital based universal neonatal hearing screening programme using click-evoked otoacoustic emissions. *Scand Audiol Suppl* 2001;(52):18-20.
- Shahar-Nissan K, Pardo J, Peled O, Krause I, Bilavsky E, Wiznitzer A, Hadar E, Amir J. Valaciclovir to prevent vertical transmission of cytomegalovirus after maternal primary infection during pregnancy: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2020;396(10253):779-85.
- Shang Y, Hao W, Gao Z, Xu C, Ru Y, Ni D. An effective compromise between cost and referral rate: A sequential hearing screening protocol using TEOAEs and AABRs for healthy newborns. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2016;91:141-45.
- Sharma A, Tobey E, Dorman M, Bharadwaj S, Petal MG. Central auditory maturation and babbling development in infants with cochlear implants. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2004;130:511-6.
- Skvorak Giersch AB, Morton CC. Genetic causes of nonsyndromic hearing loss. *Curr Opin Pediatr* 1999;11(6):551-7.
- Sloan-Heggen CM, Bierer AO, Shearer AE, Kolbe DL, Nishimura CJ, Frees KL, Ephraim SS, Shibata SB, Booth KT, Campbell CA, Ranum PT, Weaver AE, Black-Ziegelbein EA, Wang D, Azaiez H, Smith RJ. Comprehensive genetic testing in the clinical evaluation of 1119 patients with hearing loss. *Hum Genet* 2016;135:441-50.
- Smith RJH, Bale JF, White KR. Sensorineural hearing loss in children. *Lancet* 2005;365:879-90.
- Sommen M, Wuyts W, Van Camp G. Molecular diagnostics for hereditary hearing loss in children. *Expert. Rev Mol Diagn* 2017;17(8):751-60.
- Spinoni V, Fiorentini S, Barezzani MG, Raiti A, Bettelli S, Accorsi P, Martelli P, Bazzana T, Caruso A, Chirico G. Universal congenital cytomegalovirus infection screening using saliva samples: a single center experience. In: Selected Lectures of the XXIII National Congress of the Italian Society of Neonatology (Società Italiana di Neonatologia, SIN); Milan (Italy); September 25-28, 2017. *J Pediatr Neonat Individual Med* 2017;6(2):e060222.
- Stich-Hennen J, Barga GA. Implementing a two-class system for monitoring risk factors for delayed-onset hearing loss. *The Journal of Early Hearing Detection and Intervention* 2017;2:55-63.
- Taylor KR, Deluca AP, Shearer AE, Hildebrand MS, Black-Ziegelbein EA, Anand VN, Sloan CM, Eppsteiner RW, Scheetz TE, Huygen PL, Smith RJ, Braun TA, Casavant TL. AudioGene: predicting hearing loss genotypes from phenotypes to guide genetic screening. *Hum Mutat* 2013;34:539-45.
- Toizumi M, Vo HM, Dang DA, Moriuchi H, Yoshida LM. Clinical manifestations of congenital rubella syndrome: A review of our experience in Vietnam. *Vaccine* 2019;37(1):202-09.
- Tomblin JB, Harrison M, Ambrose SE, Walker EA, Oleson JJ & Moeller MP. Language outcomes in young children with mild to severe hearing loss. *Ear and Hearing* 2015;36:76S-91S (Suppl. 1).
- Tsang SH, Sharma T. Inborn Errors of Metabolism: Refsum Disease. *Adv Exp Med Biol* 2018;1085:191-2.
- Turan O, Hakim A, Dashraath P, WJL Jeslyn, Wright A, Abdul-Kadir R. Clinical characteristics, prognostic factors, and maternal and neonatal outcomes of SARS-CoV-2 infection among hospitalized pregnant women: a systematic review. *Int J Gynaecol Obstet* 2020;151(1):7-16.
- Turchetta R, Conti G, Marsella P, Orlando MP, Picciotti PM, Frezza S, Russo FY, Scorpecci A, Cammeresi MG, Sara Giannantonio S, Antonio Greco A, Ralli M. Universal newborn hearing screening in the Lazio region, Italy. *Ital J Pediatr* 2018;44(1):104.

- Usami S, Nishio S. Nonsyndromic hearing loss and deafness, mitochondrial. 2004, updated 2018. In: Adam MP, Mirzaa GM, Pagon RA *et al.* (Ed.). *GeneReviews*® [Internet]. Seattle: University of Washington; 1993-2022.
- Van Dommelen P, Mohangoo AD, Verkerk PH, van der Ploeg CP, van Straaten HL. Risk indicators for hearing loss in infants treated in different neonatal intensive care units. *Acta Paediatr* 2010; 99(3):344-9.
- Van Dommelen P, Verkerk PH, Van Straaten HL; Dutch Neonatal Intensive Care Unit Neonatal Hearing Screening Working Group. Hearing loss by week of gestation and birthweight in very preterm neonates. *J Pediatr* 2015;166(4):840-3.e1.
- Verkleij ML, Heijnsdijk EAM, Bussé AML, Carr G, Goedegebure A, Mackey, A, Qirjazi B, Uhlén I, Sloot F, Hoeve HLJ, De Koning HJ. Cost-effectiveness of neonatal hearing screening programs: a micro-simulation modeling analysis on behalf of country-committees joint-partnership of EUSCREEN Study Consortium. *Ear and Hearing* 2021;42(4):909-16.
- Vohr B, Jodoin-Krauzyk J, Tucker R, *et al.* Expressive vocabulary of children with hearing loss in the first 2 years of life: impact of early intervention. *J Perinatol* 2011;31(4):274-80.
- Vona B, Rad A, Reisinger E. The many faces of DFNB9: relating OTOF variants to hearing impairment. *Genes (Basel)* 2020;11(12):1411.
- Vos B, Senterre C, Lagasse R, Surdi Screen Group, Levêque A. Newborn hearing screening programme in Belgium: a consensus recommendation on risk factors. *BMC Pediatr* 2015;15:160.
- Vos B, Noll D, Pigeon M, Bagatto M, Fitzpatrick EM. Risk factors for hearing loss in children: a systematic literature review and meta-analysis protocol. *Syst Rev* 2019;8(1):172.
- Watkin P, Baldwin M. The longitudinal follow up of a universal neonatal hearing screen: the implications for confirming deafness in childhood. *Int J Audiol* 2012;51:519-28.
- Webster WS. Teratogen update: congenital rubella. *Teratology* 1998;58(1):13-23.
- Westerberg BD, Atashband S, Kozak FK. A systematic review of the incidence of sensorineural hearing loss in neonates exposed to Herpes simplex virus (HSV). *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2008;72(7):931-7.
- Whatley M, Francis A, Ng ZY, Khoh XE, Atlas MD, Dilley RJ, Wong EYM. Usher Syndrome: genetics and molecular links of hearing loss and directions for therapy. *Front Genet* 2020;11:565216.
- Williams EJ, Gray J, Luck S, Atkinson C, Embleton ND, Kadambari S, Davis A, Griffiths P, Sharland M, Berrington JE, Clark JE. First estimates of the potential cost and cost saving of protecting childhood hearing from damage caused by congenital CMV infection. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2015;100(6):F501-6.
- WHO (World Health Organization). *Newborn and infant hearing screening: current issues and guiding principles for action*. Geneva: WHO; 2010.
- WHO (World Health Organization). *World report on hearing*. Geneva: WHO; 2021.
- WHO/Europe (World Health Organization/Regional Office Europe). *The Minsk Declaration. The Life-course approach in the context of Health* 2020. Copenhagen: WHO- Regional Office Europe; 2015.
- Wroblewska-Seniuk KE, Dabrowski P, Szyfter W, Mazela J. Universal newborn hearing screening: methods and results, obstacles, and benefits. *Ped Research* 2017;81(3):415-22.
- Wu GT, Devine C, Xu A, Geelan-Hansen K, Anne S. Is routine audiometric testing necessary for children with isolated preauricular lesions? *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2017;93:68-70.
- Xu J, Weng M, Li N, Wu X, Gao L, Yao H, Su S. Relationship research between auditory neuropathy spectrum disorder and exchange transfusion in neonates with severe hyperbilirubinemia. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2019;123:146-50.

- Yoshinaga-Itano C, Sedey AL, Wiggin M, Chung W. Early hearing detection and vocabulary of children with hearing loss. *Pediatrics*. 2017;140(2):e20162964.
- Yoshinaga-Itano C. From screening to early identification and intervention: discovering predictors to successful outcomes for children with significant hearing loss. *J deaf stud deaf educ*. Winter 2003;8(1):11-30.
- Zakzouk S Consanguinity and hearing impairment in developing countries: a custom to be discouraged. *J Laryngol Otol* 2002;116(10):811-6.
- Zanobini M. *Le difficoltà e i disturbi del linguaggio attraverso le lenti dell'ICF*. Milano: Franco Angeli ed.; 2015.
- Zhang J, Wang P, Han B, *et al* "Newborn hearing concurrent genetic screening for hearing impairment-a clinical practice in 58 397 neonates in Tianjin, China. *Int J Ped Otorhinolaryngol* 2013;77:1929-35.
- Zong L, *et al*. Mutations in apoptosis-inducing factor cause X-linked recessive auditory neuropathy spectrum disorder. *J Med Genet* 2015;52(8):523-31.

PARTE SECONDA
Raccomandazioni per lo screening visivo neonatale

BACKGROUND

La vista rappresenta la funzione sensoriale più raffinata. Osservare il mondo che ci circonda è l'esperienza più completa dell'essere umano, e permette di raccogliere e analizzare le informazioni riguardanti l'ambiente esterno.

Lo sviluppo delle strutture oculari nell'embrione umano è un processo complesso e delicato, che avviene tra la terza e la decima settimana di gestazione (Parker *et al.*, 2021).

L'interruzione di questo processo porta a malformazioni oculari o correlate che possono provocare deficit funzionali ed estetici con forte impatto sulla vita del bambino.

Per lo sviluppo neurosensoriale del sistema visivo le stimolazioni visive sono necessarie soprattutto nella prima infanzia, per permettere la formazione delle principali reti neurali cerebrali (Clark-Gambelunghe & Clark, 2015; Rubenstein & Rakic, 2013; Graven, 2004).

Più del 50% della corteccia cerebrale è dedicata all'elaborazione delle informazioni visive, che vengono successivamente inviate ad altre regioni cerebrali. Questo processo è altamente specializzato e consente di analizzare e riconoscere rapidamente gli oggetti senza uno sforzo cosciente significativo (Huff *et al.*, 2021).

Le anomalie oculari congenite che determinano deprivazione visiva possono alterare il complesso sviluppo e l'armonizzazione plastica dei sistemi di elaborazione, memorizzazione e apprendimento.

In particolare, nei primi mesi di vita, qualsiasi condizione che impedisca all'occhio di ottenere una immagine nitida degli oggetti, come la cataratta non trattata, si traduce in un'alterata acquisizione ed elaborazione delle immagini da parte della corteccia visiva, non permettendo lo sviluppo di connessioni neurali fini, determinando una cospicua riduzione della capacità visiva permanente e influenzando negativamente anche gli aspetti comportamentali (Mansouri *et al.*, 2013).

Questa condizione che prende il nome di ambliopia è una delle principali cause di ipovisione infantile nei Paesi sviluppati e un grave problema di salute pubblica (Kanonidou, 2011; Mansouri *et al.*, 2013; NEI, 2019).

Sviluppo della funzione visiva

Il primo anno di vita è anche il momento in cui si sviluppano il sistema visivo e la visione binoculare (Day, 1997). Quest'ultima va intesa sia nella sua accezione relativa alla semplice integrazione delle due immagini per la sintesi dei due campi visivi, destro e sinistro, sia in quella relativa alla sua funzione superiore, ovvero la visione tridimensionale o stereopsi, fondamentale per la percezione della profondità e la conseguente corretta localizzazione degli oggetti visivi nello spazio. Da ciò deriva il corretto sviluppo sia della coordinazione occhio-mano nella funzione prensile che di quella occhio-piede nell'adattarsi agli ostacoli del terreno nel movimento; peraltro, il corretto sviluppo della stereopsi è stato correlato anche al normale sviluppo di capacità motorie visive considerate indispensabili per una proficua integrazione sociale (es. limitazioni della stereopsi possono generare una minore capacità nel coordinamento dei movimenti e una riduzione delle capacità motorie fini, così come una minore velocità nella presa degli oggetti ed esitazioni nella camminata spedita, fino a erronee valutazioni dello spazio peri-personale di sé e degli altri) (Smith *et al.*, 2018). La stereopsi nativa è un processo che inizia alla nascita o poco dopo, raggiunge un picco tra i 3 e i 4 mesi, e si affina fino a circa 4 anni di età (Fawcett *et al.*, 2005); richiede un perfetto allineamento tra i due occhi (ortoforia), così da ottenere la sovrapposizione

delle due immagini a distanza, con gli occhi paralleli tra di loro, e da associare tale sovrapposizione a una progressiva convergenza dei due bulbi quando gli oggetti si avvicinano. È dimostrato che già il solo disallineamento tra i due occhi (eterotropia), se presente dalla nascita, non permette un corretto sviluppo della stereopsi; se il disallineamento sopravviene dopo i due anni di età, i risultati dopo riallineamento sono migliori (Fawcett *et al.*, 2005). Infine, anche il campo visivo (inteso come sensibilità del sistema a stimoli decentrati) vede nei primi mesi di vita uno sviluppo progressivo della sensibilità periferica, che si sviluppa prima nelle porzioni temporali rispetto a quelle nasali della retina, per arrivare, attorno ai 6 mesi di età, a una sensibilità assimilabile a quella adulta (Lewis & Maurer, 1992).

Dalle precedenti considerazioni relative allo sviluppo della funzione visiva, emerge che condizioni anatomiche neonatali che possano determinare una grave compromissione dello sviluppo stesso, sia monoculare che binoculare, devono essere rilevate il prima possibile al fine di iniziare un trattamento immediato volto a prevenire i conseguenti deficit visivi, sia quantitativi (visus, campo visivo) che quanti-qualitativi (stereopsi) permanenti. Un'alterazione del corretto sviluppo della funzione visiva, se non identificata precocemente e corretta, può dunque rendersi responsabile di conseguenze di vasta portata e influenzare negativamente la crescita, lo sviluppo, le opportunità sociali, la qualità di vita, il livello di istruzione e anche la futura indipendenza economica della persona (Gogate *et al.*, 2011). Quasi il 75% dell'apprendimento precoce deriva dalla vista. I bambini con gravi difetti visivi presentano maggiori difficoltà nell'elaborazione visiva e rischiano di sviluppare deficit intellettivo, soprattutto in situazioni socio-sanitarie carenti (Bagheri *et al.*, 2013; Dale & Salt, 2007). La WHO e il Comitato delle Nazioni Unite sui diritti delle persone con disabilità raccomandano una maggiore attenzione affinché tutti i bambini abbiano accesso alla prevenzione delle patologie oculari potenzialmente disabilitanti entro il primo mese di vita, secondo protocolli standardizzati. Gli stati devono fornire diagnosi precoci e interventi appropriati per prevenire ulteriori disabilità (WHO, 2010; ONU, 2006; Italia, 2017).

Il deficit visivo neonatale rappresenta negli Stati Uniti il 55% del totale dei costi della disabilità visiva per tutte le età, i cui effetti spesso si ripercuotono per tutto l'arco della vita, con un costo complessivo stimato di 5,9 miliardi di dollari (Wittenborn JS *et al.*, 2013). Ai costi diretti relativi alle condizioni disabilitanti, legati alla diagnosi e alla terapia medica e/o riabilitativa, si uniscono anche quelli indiretti, legati all'impatto negativo sulle potenziali prospettive per il futuro adulto e le ricadute quotidiane per familiari e *caregiver*, oltre ad aspetti finanziari relativi all'ambito previdenziale e alla prevedibile perdita di qualità della vita (Wittenborn JS *et al.*, 2013).

Pertanto, la diagnosi precoce e il trattamento tempestivo sono fattori essenziali. Lo screening visivo nelle prime settimane di vita può prevenire alcune forme di ipovisione e cecità.

L'identificazione precoce della cataratta congenita e di alcune patologie oculari alla nascita, attraverso programmi di screening come quello con Test del Riflesso Rosso (*Red Reflex Test*, RRT), è raccomandata dalle più importanti organizzazioni internazionali e rappresenta un fattore decisivo nel raggiungimento di una buona formazione scolastica e di maggiori capacità di inclusione sociale.

Da oltre vent'anni, l'*American Academy of Pediatrics*, in collaborazione con le principali associazioni di oculisti, ha ufficialmente raccomandato che tutti i bambini siano sottoposti a un RRT entro i primi 2 mesi di vita, da parte di un Pediatra o di altro medico formato in questa tecnica di esame (AAP, 2003; AAP, 2008; AAP, 2016).

L'RRT è un test semplice, rapido, non invasivo ed efficace, richiede attrezzature minime e può rilevare precocemente patologie oculari prevalentemente della porzione anteriore dell'occhio, non limitate solo alla cataratta congenita, con una sensibilità elevata, che può anche arrivare, nel caso delle problematiche del segmento anteriore, al 99,6% (Friedman *et al.*, 2010; Sun *et al.*, 2016; Taksande *et al.*, 2021).

SCREENING VISIVO NEONATALE IN ITALIA

In Italia la scoperta di una disabilità alla nascita, pur nella sua drammaticità, avvia un percorso assistenziale ben articolato, il cui quadro è riportato nel Decreto del Presidente della Repubblica “Adozione del secondo programma di azione biennale per la promozione dei diritti e l’integrazione delle persone con disabilità” (Italia, 2017).

Il riferimento a considerare lo screening visivo per tutte le classi di età era già stato espresso in occasione di studi sulla valutazione economica della prevenzione in oculistica (Palazzo & Mennini; 1998).

Il Ministero della Salute attribuisce notevole importanza alla prevenzione delle diverse forme di limitazioni funzionali e disabilità in tutte le età e le attività promosse, realizzate e in corso, evidenziano l’importanza di realizzare azioni tempestive e appropriate di prevenzione, diagnosi e assistenza, intese come interventi efficaci a vantaggio del singolo e della collettività.

In Italia, lo screening visivo neonatale per la cataratta congenita mediante RRT ha avuto una diffusione iniziale disomogenea e contenuta in un ristretto numero di neonatologie.

L’esecuzione del test in età pediatrica (in genere a partire dal primo mese di vita) era comunque prevista, secondo programmi regionali, in occasione dei successivi bilanci di salute dal Pediatra di libera scelta.

Nel 2012 lo screening neonatale per mezzo del riflesso rosso veniva eseguito solo nel 36% delle neonatologie con oltre 2500 nati annui, nel 23% di quelle con 1000-2500 nati e nel 50% di quelle con 500 -1000 nati (Cittadinanza attiva, 2012).

Lo screening alla nascita è stato progressivamente esteso a intere regioni, che nel corso degli anni hanno emanato provvedimenti specifici in materia, come ad esempio l’Umbria, la Toscana e la Lombardia.

Negli ultimi anni, il Gruppo di Ricerca prevenzione disabilità neurosensoriali dell’INAPP ha eseguito indagini nazionali con l’obiettivo di monitorare l’implementazione e la copertura dello screening visivo con RRT presso tutte le neonatologie attive nel nostro Paese, verificando il numero di neonati sottoposti a screening entro le prime settimane di vita per permettere di identificare i casi di sospette anomalie congenite visive, avviandoli a una valutazione oftalmologica completa e a un successivo eventuale intervento terapeutico idoneo, migliorando così l’efficacia dello screening.

I risultati hanno dimostrato che 335.262 neonati (74,7%) su un totale di 448.386 nati nel 2017 hanno ricevuto lo screening visivo neonatale con RRT; 302 neonatologie (73,8%) su un totale di 409 centri nascita accreditati all’SSN presentavano un programma di screening visivo universale con RRT.

La percentuale di neonati sottoposti a screening per macroarea ha evidenziato una copertura geografica disomogenea rispettivamente del: 78,7% nel Nord ovest, 58,3% nel Nord Est, 92,7% nel Centro, 61,8% nel Sud e 89,4% nelle Isole. Tuttavia, il tasso di copertura nazionale del 74,7% risulta al di sotto degli standard qualitativi internazionali richiesti ($\geq 95\%$). Il test RRT risulta eseguito dai neonatologi nell’81,9% dei casi e dagli oftalmologi nel 18,1% (Bubbico *et al.*, 2021).

I dati inviati dalle Regioni relativi a 29.450 neonati sottoposti a screening hanno rilevato un tasso di *Refer* dell’8,7%, al disopra degli standard qualitativi richiesti ($< 4\%$).

Questi risultati evidenziano la necessità di migliorare l’efficacia e l’efficienza del sistema di monitoraggio e controllo dei dati nel nostro Paese, soprattutto per quanto riguarda i tassi di *Refer*, che hanno un impatto significativo sulle stime nazionali e sui costi sanitari (Bubbico, 2021).

Lo screening visivo neonatale per l’identificazione precoce della cataratta congenita costituisce uno degli interventi sanitari con un più favorevole rapporto costo/beneficio.

Il DPCM 12 gennaio 2017 di definizione dei LEA ha stabilito che l'SSN garantisca, nell'ambito del ricovero ordinario, le prestazioni assistenziali al neonato, nonché le prestazioni necessarie e appropriate per la diagnosi precoce delle malattie congenite previste dalla normativa vigente e dalla buona pratica clinica, incluse quelle per la diagnosi precoce della sordità congenita e della cataratta congenita (Italia, 2017).

I LEA sono le prestazioni che il Servizio Sanitario Nazionale deve fornire a tutti i cittadini, con partecipazione al costo (ticket), o in forma gratuita, attraverso le risorse pubbliche raccolte con il sistema fiscale.

Tra le misure introdotte per la salute materna e infantile ci sono:

- la definizione di nuovi vaccini e di nuovi gruppi target in conformità con il nuovo Piano nazionale dei vaccini;
- l'aggiornamento delle prestazioni sanitarie che l'SSN offre gratuitamente (senza ticket) alle coppie e alle donne nel periodo preconcezionale, durante la gravidanza e dopo il parto, anche in conformità con le Linee guida sulla gravidanza fisiologica redatte dall'ISS;
- l'introduzione dello screening neonatale per la sordità congenita, la cataratta congenita e per diverse malattie metaboliche ereditarie, per tutti i neonati.

In particolare, l'articolo 38 dei LEA "Ricovero ordinario per acuti", comma 2, recita:

"Nell'ambito dell'attività di ricovero ordinario sono garantite tutte le prestazioni cliniche, mediche e chirurgiche, ostetriche, farmaceutiche, strumentali e tecnologiche necessarie ai fini dell'inquadramento diagnostico, della terapia, inclusa la terapia del dolore e le cure palliative, o di specifici controlli clinici e strumentali; sono altresì garantite le prestazioni assistenziali al neonato, nonché le prestazioni necessarie e appropriate per la diagnosi precoce delle malattie congenite previste dalla normativa vigente e dalla buona pratica clinica, incluse quelle per la diagnosi precoce della sordità congenita e della cataratta congenita [...] nonché quelle per la diagnosi precoce delle malattie metaboliche ereditarie individuate con decreto del Ministro della salute in attuazione dell'art. 1, comma 229, della legge 147 del 27 dicembre 2013, nei limiti e con le modalità definite dallo stesso decreto".

Nel 2018 il CCM del Ministero della Salute ha finanziato il Progetto esecutivo Azione Centrale "Sordità infantile e patologie oculari congenite. Analisi dell'efficacia ed efficienza dei protocolli di screening uditivo e visivo neonatale", coordinato dal Centro Nazionale Malattie Rare dell'ISS e realizzato in collaborazione con l'Istituto Nazionale Per le Analisi delle Politiche Pubbliche (INAPP), con l'obiettivo di effettuare una ricognizione dei protocolli esistenti a livello nazionale, di rilasciare Raccomandazioni/buone pratiche per i professionisti della salute, di contribuire alla diffusione di informazioni utili alle famiglie e alla popolazione generale.

Il 20 febbraio 2020 la Conferenza Stato Regioni ha ratificato l'intesa sul documento "Investire presto in salute: azioni e strategie nei primi 1000 giorni di vita", elaborato dal *Tavolo tecnico sulla tutela e promozione della salute nei primi 1000 giorni di vita: dal concepimento ai due anni di età* del Ministero della Salute, che pone particolare attenzione anche agli screening neonatali basati sulla diagnosi precoce nel primo mese di vita.

Il documento è stato realizzato per sistematizzare le principali conoscenze e gli interventi a oggi disponibili relativi ai primi 1000 giorni di vita, in linea con la Dichiarazione di Minsk (WHO/Europe, 2015), con gli Obiettivi delle Nazioni Unite per lo sviluppo sostenibile (Agenda 2030) e con il recente documento "Curare lo sviluppo della prima infanzia: un quadro d'azione globale", prodotto da WHO, UNICEF e Banca Mondiale; inoltre, è coerente con l'attenzione che il Ministero della Salute ha mostrato negli anni per la riduzione delle disuguaglianze di salute.

EPIDEMIOLOGIA

La disabilità visiva nei bambini può verificarsi in caso di un deficit o di un'alterazione della funzionalità di qualsiasi porzione del sistema visivo (annessi oculari, porzione anteriore e/o posteriore dell'occhio, nervo ottico e sistema visivo centrale).

Un'anomalia congenita è un disordine presente alla nascita, anche se viene diagnosticata successivamente dopo mesi o anni; può essere presente molto prima della nascita, nel periodo embrionale (fino alla 7^a settimana di gestazione) o nel periodo fetale (dall'8^a settimana fino al termine) (Parag *et al.*, 2015).

Per il 50-60% del totale delle anomalie oculari congenite l'eziologia è ancora sconosciuta, mentre risulta multifattoriale nel 20-25% dei casi.

Le informazioni sulla prevalenza della disabilità visiva nei bambini non vengono raccolte sistematicamente; inoltre, sono disponibili poche informazioni sui bambini di età inferiore ai 6 anni.

Attualmente, sulla base della classificazione della WHO dei livelli di disabilità visiva, si stima che nel 2020 complessivamente 1,44 milioni di bambini di età compresa tra 0 e 14 anni sia stato affetto da cecità nel mondo (quasi un bambino su 1000), 22,16 milioni da grave ipovisione e 46,6 milioni da lievi deficit visivi. L'Asia meridionale e l'Africa subsahariana occidentale raccolgono insieme quasi la metà (45,6%) di tutti i bambini non vedenti (Gilbert, 1998; Foster *et al.*, 1999; Matthew *et al.*, 2021).

La prevalenza della cecità in età pediatrica varia da 3 per 10.000 bambini nei Paesi ad alto reddito a 10 per 10.000 nei Paesi a basso reddito (Matthew *et al.* 2021).

Questa elevata prevalenza di disabilità visiva nei Paesi poveri o in via di sviluppo riflette la conseguenza delle condizioni socio-economiche e della inadeguatezza dei servizi sanitari, a partire dalla mancanza di trattamenti preventivi durante la gravidanza e il parto (Gilbert, 1998; Foster *et al.*, 1997; WHO, 1990; Matthew *et al.*, 2021).

L'*International Agency for the Prevention of Blindness* (IAPB) riporta che la cataratta congenita rappresenta una delle cause più frequenti di cecità nell'infanzia (10-15%). In circa i 2/3 dei casi sono coinvolti entrambi gli occhi (cataratta bilaterale congenita) (IAPB, 2022).

A livello mondiale, la prevalenza globale della cataratta congenita varia da 0,63 a 9,74 casi su 10.000 neonati (mediana: 1,71), mentre l'incidenza oscilla tra 1,8 e 3,6/10.000, senza maggior riscontro in lateralità o genere. Numericamente, la sua prevalenza globale oscilla tra i 191.000 e i 314.000 casi, con maggiore frequenza nei Paesi a basso reddito (Sheeladevi *et al.*, 2016).

Riguardo più specificatamente alla prevalenza delle principali anomalie congenite del bulbo oculare (microftalmo, anoftalmo, coloboma) risulta un'ampia variabilità tra le diverse aree geografiche con un tasso variabile tra 0,4 e 16,2/100.000 bambini e una maggiore incidenza nei Paesi in via di sviluppo (Hornby *et al.*, 2000; Robinson *et al.*, 1987).

In particolare, in Spagna, uno studio su un campione di 1.124.654 neonati sottoposti a valutazione ospedaliera o entro i primi tre giorni dalla nascita ha registrato una prevalenza complessiva di patologie oculari congenite di 3,68 su 10.000 neonati vivi (Bermejo & Martínez-Frías, 1998). Le più frequenti sono state l'anoftalmia/microftalmia (2,13/10.000), la cataratta congenita (0,63/10.000), il coloboma (0,48/10.000), l'opacità corneale (0,31/10.000) e il glaucoma congenito (0,28/10.000).

Nello studio spagnolo le malformazioni oculari sono risultate frequentemente associate ad altre anomalie congenite, mentre solo il 21,01% dei casi è risultato essere caratterizzato da malformazione isolata. Le sindromi cromosomiche rappresentano il 60% del totale, seguite da

sindromi a trasmissione autosomica recessiva (15%), forme a eziologia ambientale (10%), sindromi autosomiche dominanti (5,83%) e altre forme che hanno una prevalenza inferiore.

Per quanto riguarda i difetti associati a malformazioni oculari, i più frequenti sono risultati essere le anomalie degli arti (che interessano il 59,3% dei casi di malformazioni multiple), poi quelle auricolari/facciali (47,1%), del sistema nervoso centrale (42,5%), dell'apparato osteo-muscolare esclusi gli arti (42,2%), i difetti genitali (30,6 %), le schisi del cavo orale (29,4%) e infine altre anomalie del resto dei distretti corporei, che risultano essere meno frequenti.

Inoltre, sempre nello studio spagnolo, sono risultate specifiche l'associazione tra coloboma e anoftalmia/microftalmia e tra cataratta e anoftalmia/microftalmia (Bermejo & Martínez-Frías, 1998).

Un ampio studio epidemiologico sulle malformazioni oculari, basato sul registro delle malformazioni congenite del distretto di Oxford, ha mostrato che i neonati di peso alla nascita più basso o con circonferenza cranica inferiore presentavano un maggior rischio di sviluppare un'associazione tra malformazioni oculari e altre malformazioni. Anche il basso peso placentare è risultato essere un fattore di rischio (Stayte *et al.*, 1990).

Le gravidanze con malformazioni oculari sono risultate più spesso complicate da minaccia d'aborto, oligoamnios e poliamnios. Le madri di bambini con malformazioni oculari congenite avevano assunto più frequentemente farmaci durante la gravidanza rispetto alle madri dei controlli. I padri di bambini con malformazioni congenite dell'occhio erano maggiormente esposti a rischi professionali rispetto ai padri dei controlli. Era anche presente una significativa associazione tra malformazioni oculari e consanguineità dei genitori (Stoll *et al.*, 1992).

Nel nostro Paese non sono disponibili studi epidemiologici esaustivi, tuttavia i dati sull'inclusione scolastica e il sostegno dei bambini con disabilità visiva permettono di valutare con una certa approssimazione la dimensione del problema.

Nell'anno accademico 2016-2017, il Ministero dell'Istruzione (MIUR) ha registrato un totale di 3.815 alunni di età compresa tra 0 e 16 anni con disabilità visiva pari allo 0,04 % del totale, confermando il trend di prevalenza internazionale nei Paesi industrializzati (MIUR, 2018).

Tuttavia, c'è un urgente bisogno di nuovi metodi per ottenere dati di indagine più estesi che siano rappresentativi della popolazione e migliorino le stime della disabilità visiva nei bambini.

La sorveglianza oftalmologica delle anomalie oculari congenite è importante per:

- stabilire la distribuzione geografica dei cluster genetici;
- stabilire la diagnosi corretta, che aiuti il paziente a ricevere cure adeguate (prognosi, monitoraggio per comorbidità e coinvolgimento di altri sistemi);
- fornire servizi di supporto come la riabilitazione;
- fornire informazioni sulla genetica della malattia e la sua trasmissione per gli altri membri della famiglia;
- fornire informazioni per studi clinici in corso o futuri e nuovi trattamenti;
- analizzare i dati di incidenza e prevalenza per sviluppare strategie di prevenzione dei fattori di rischio dell'ipovisione e cecità.

Classificazione eziopatologica ed entità del danno

Un deficit visivo può compromettere un solo occhio o entrambi (deficit mono- o bilaterale), può manifestarsi come isolato o in associazione con altri sintomi o segni, può essere descritto in base alla sede di lesione ovvero costituire una alterazione della porzione anteriore dell'occhio (annessi oculari, cristallino, iride, ecc.) o della porzione posteriore dell'occhio.

I deficit visivi infantili possono essere suddivisi anche in base al momento di esordio in congeniti e post-natali.

I primi sono già presenti alla nascita e possono essere causati da fattori esogeni o endogeni; i secondi insorgono dopo la nascita e sono maggiormente riferibili a fattori esogeni, anche se una piccola quota dipende da fattori genetici a esordio tardivo. Le conseguenze e il successo riabilitativo di un deficit neurosensoriale possono variare, oltre che in base al difetto originario più o meno grave, anche a seconda del tempo intercorso tra la diagnosi e il trattamento.

Talvolta le definizioni relative alle cause e all'esordio del deficit visivo infantile possono generare ambiguità: per esempio i termini "congenito" ed "ereditario" vengono spesso utilizzati come sinonimi, ma corrispondono a due condizioni diverse. Alterazioni congenite possono essere genetiche o malformative o di alterato sviluppo. Alterazioni ereditarie sono sempre di natura genetica. Alcune alterazioni visive sindromiche ereditarie (es. la sindrome di Usher) pur essendo congenite e quindi già presenti alla nascita, poiché sono caratterizzate da un difetto biologico ereditato, possono determinare un deficit visivo che si manifesterà dopo la nascita con variabile manifestazione e con un andamento progressivo.

Un deficit visivo è isolato quando è l'unica manifestazione di alterazione dell'apparato visivo e non risulta associato a malattie extraoculari. Se l'origine è genetica, la presenza o assenza di sintomi o segni associati che riguardano altri organi permette di definire forme sindromiche e non sindromiche.

La vista comprende diverse funzioni interconnesse come la visione dei colori, la percezione della profondità e le funzioni cognitive di livello superiore come l'elaborazione visuo-spaziale, ma la funzione chiave è l'acutezza visiva.

La valutazione della funzione visiva, nel neonato o anche nel bambino piccolo fino all'età verbale, può essere estremamente difficile.

Tuttavia, l'esclusione di sostanziali alterazioni anatomiche e refrattive dalla prima infanzia (età 2-3 anni) permette di determinare la possibilità di un normale sviluppo visivo del bambino nel tempo. La reale capacità visiva, ovvero l'acutezza visiva, viene quantificata utilizzando reticoli o simboli ottotipici come forme e lettere già in età pre-verbale.

Un corretto screening visivo neonatale e l'esecuzione della visita oculistica nella prima infanzia secondo le indicazioni del Pediatra, conformemente alle linee-guida internazionali, consentono dunque di identificare un danno visivo futuro e permanente.

La classificazione del danno visivo ha ricevuto negli anni numerosi aggiornamenti, sia nelle raccomandazioni della WHO che nelle indagini epidemiologiche basate sulla popolazione. La maggior parte dei sistemi di classificazione dell'ipovisione si basa sull'acuità dell'occhio migliore e, in misura minore, sul campo visivo.

Oggi l'acuità visiva è più comunemente misurata su una scala geometrica di Snellen, dove 6/6 indica una vista normale e 6/60 rappresentano la capacità visiva di un soggetto di vedere a una distanza di 6 m il simbolo che dovrebbe essere visto a 60 m da una persona con una vista normale.

Il sistema di categorizzazione della WHO per l'ipovisione (Tabella 5) è stato adottato molto ampiamente ma non universalmente.

L'*International Classification of Disease (ICD)*, ovvero la classificazione standard mondiale, è utilizzata spesso per le stime di disabilità visiva (WHO, 2003; Resnikoff *et al.*, 2004; Pascolini *et al.*, 2004).

Nelle Tabelle 5 e 6 si riportano le definizioni di disabilità visiva secondo la classificazione statistica internazionale delle malattie (ICD-10).

Tabella 5. Categorie di gravità della disabilità visiva secondo la Classificazione Statistica Internazionale delle Malattie

Categoria di disabilità visiva	Acuità visiva con la migliore correzione possibile		O con campo visivo centrale*	Classificato come
	inferiore a	uguale o migliore di		
1	06/18	06/60		<i>Ipovisione</i>
	03/10 (0,3)	1/10 (0,1)		
	20/70	20/200		
2	6/60	03/60		<i>Ipovisione</i>
	1/10 (0,1)	1/20 (0,05)		
	20/200	20/400		
3	3/60	1/60 (conta delle dita a 1 metro)	10 o meno ma più di 5	<i>Cecità</i>
	1/20 (0,05)	1/50 (0,02)		
	20/400	5/300 (20/1200)		
4	1/60 (conta delle dita a 1 metro)	Percezione della luce	5 o inferiore	<i>Cecità</i>
	1/50 (0,02)			
	5/300			
5	Nessuna percezione della luce			<i>Cecità</i>
9	Indeterminato o non specificato			<i>non specificato</i>

Criteria di restrizione del campo visivo applicabili anche se l'acuità visiva è migliore rispetto a quella categoria di disabilità visiva

Tabella 6. Classificazione della disabilità visiva secondo la classificazione internazionale delle malattie (ICD-10)

Codice ICD-10	Disabilità visiva
H54	Cecità e ipovisione
H54.0	Cecità entrambi gli occhi
	Categorie di disabilità visiva 3, 4, 5 in entrambi gli occhi
H54.1	Cecità un occhio, ipovisione altro occhio
	Categorie di disabilità visiva 3, 4, 5 in un occhio, con categorie 1 o 2 nell'altro occhio
H54.2	Ipovisione entrambi gli occhi
	Categorie di disabilità visiva 1 o 2 in entrambi gli occhi
H54.3	Perdita visiva non qualificata, entrambi gli occhi
	Categoria di disabilità visiva 9 in entrambi gli occhi
H54.4	Cecità, un occhio
	Categorie di disabilità visiva 3, 4, 5 in un occhio (visione normale in un altro occhio)
H54.5	Ipovisione, un occhio
	Categorie di disabilità visiva 1 o 2 in un occhio (visione normale in un altro occhio)
H54.6	Perdita visiva non qualificata, un occhio
	[visione normale in un altro occhio]
H54.7	Perdita visiva non specificata
H54.8	Cecità legale, come definita negli USA

Nel 2019 è stata redatta l'ultima revisione (ICD-11) della classificazione internazionale delle malattie, dove la disabilità visiva moderata o grave è definita come un'acuità visiva da 6/18 a 3/60 nell'occhio migliore.

A livello mondiale la nuova classificazione ICD-11, presentata all'Assemblea mondiale della sanità, viene adottata da parte degli Stati membri ed è entrata in vigore dal 1° gennaio 2022 (WHO, 2019).

In Italia i criteri di classificazione della disabilità visiva sono stabiliti dalla Legge 138 del 3 aprile 2001 "Classificazione e quantificazione delle minorazioni visive e norme in materia di accertamenti oculistici", stabilendo la definizione di ciechi totali, ciechi parziali, ipovedenti gravi, ipovedenti medio-gravi e ipovedenti lievi (Tabella 7).

Tabella 7. Classificazione Italiana delle disabilità visive

Gravità ipovisione	Definizione
Ciechi totali	coloro che sono colpiti da totale mancanza della vista in entrambi gli occhi coloro che hanno la mera percezione dell'ombra e della luce o del moto della mano in entrambi gli occhi o nell'occhio migliore il cui residuo perimetrico binoculare è inferiore al 3 per cento
Ciechi parziali	coloro che hanno un residuo visivo non superiore a 1/20 in entrambi gli occhi o nell'occhio migliore, anche con eventuale correzione coloro il cui residuo perimetrico binoculare è inferiore al 10 per cento
Ipovedenti gravi	coloro che hanno un residuo visivo non superiore a 1/10 in entrambi gli occhi o nell'occhio migliore, anche con eventuale correzione coloro il cui residuo perimetrico binoculare è inferiore al 30 per cento
Ipovedenti medio-gravi	coloro che hanno un residuo visivo non superiore a 2/10 in entrambi gli occhi o nell'occhio migliore, anche con eventuale correzione coloro il cui residuo perimetrico binoculare è inferiore al 50 per cento
Ipovedenti lievi	coloro che hanno un residuo visivo non superiore a 3/10 in entrambi gli occhi o nell'occhio migliore, anche con eventuale correzione coloro il cui residuo perimetrico binoculare è inferiore al 60 per cento

EZIOLOGIA E FATTORI DI RISCHIO DELLA CATARATTA CONGENITA E DEI DISORDINI VISIVI DEL NEONATO

L'eziologia del danno visivo permanente riconosce cause di origine genetica in circa il 50-60% dei casi, come per la cataratta congenita (presente alla nascita), il glaucoma congenito, le distrofie retiniche ereditarie, l'atrofia ottica e le malformazioni oculari. Si stima che gli agenti esogeni siano implicati nel 25-30% dei casi. In circa un quarto dei pazienti l'eziologia resta ancora oggi non definibile. I fattori genetici giocano un ruolo chiave in molte malattie oculari, che sono la principale causa di cecità in neonati, bambini e adulti. Sono stati identificati diversi geni correlati al glaucoma congenito e sono in corso progressi molto significativi nell'identificazione delle mutazioni che causano le distrofie retiniche ereditarie, tra le quali la retinite pigmentosa, una malattia degenerativa della retina che provoca cecità notturna e graduale perdita della vista (Hornby *et al.*, 2000).

Cause ambientali esogene (acquisite)

Circa il 25% dei deficit visivi riconosce cause acquisite o esogene. Le più frequenti sono la prematurità e le infezioni congenite del gruppo TORCH che possono colpire anche il sistema visivo.

Infezione congenita da Citomegalovirus

Il CMV è l'infezione virale congenita più comune nel mondo sviluppato, con una prevalenza complessiva di circa lo 0,6% (Swanson *et al.*, 2016). Le caratteristiche oftalmiche dell'infezione congenita da CMV comprendono la corioretinite, la cataratta, la microftalmia, la retinopatia pigmentaria, lo strabismo e l'atrofia ottica (Anderson *et al.*, 1996). Lo screening universale per il CMV congenito potrebbe permettere di individuare più del 90% dei neonati con infezione, di definirne l'eleggibilità al trattamento farmacologico e la necessità a distanza di interventi di supporto attraverso un adeguato follow-up (Spinoni *et al.*, 2017; Fowler *et al.*, 2017; Letamendia-Richard *et al.*, 2021).

Infezione congenita da altri componenti del complesso TORCH e altre infezioni congenite come fattore di rischio di deficit oculari congeniti

Toxoplasmosi

L'incidenza della toxoplasmosi congenita per 10.000 nati vivi varia in modo significativo tra le aree geografiche. In Europa l'incidenza della toxoplasmosi congenita sintomatica è stata stimata in 0,34 per 10.000 nati vivi.

Le manifestazioni oculari della toxoplasmosi congenita comprendono la corioretinite, l'atrofia ottica e la microftalmia (Gilbert *et al.*, 2006).

Rosolia

Nei Paesi in via di sviluppo, l'infezione congenita da Rubivirus è da considerarsi un'altra causa importante di deficit visivo presente alla nascita. Oggi, grazie all'introduzione della vaccinazione, la rosolia è considerata una malattia rara in Europa. Tuttavia, negli ultimi anni anche nei Paesi industrializzati vi è stata una ripresa dei casi di infezione congenita da rosolia legata a un calo della fiducia nei vaccini oltre che alle ondate migratorie di popolazioni provenienti da Paesi in cui non vi è una copertura vaccinale adeguata (Gruppo multidisciplinare "Malattie infettive in ostetricia-ginecologia e neonatologia", 2012).

Le anomalie oculari nei bambini con rosolia comprendono la cataratta congenita (circa il 15%), possono essere associate a deficit uditivo neurosensoriale e ad alterazioni cardiache congenite. Poiché non esiste una cura per la sindrome da rosolia congenita, il trattamento è sintomatico.

Herpesvirus

L'infezione congenita da herpesvirus (HSV-1 e HSV-2) è una malattia grave contratta nella quasi totalità dei casi durante il parto (Cohen *et al.*, 2014).

L'incidenza dell'infezione neonatale da virus herpes simplex (*Herpes Simplex Virus*, HSV) è di circa 1 su 3000-20.000, il che la rende abbastanza rara, seppur molto grave. L'infezione congenita, da un punto di vista oculare, si manifesta principalmente come blefarocongiuntivite e cheratite (Malik *et al.*, 2008).

Virus della varicella zoster

La varicella congenita può verificarsi in circa il 2% dei bambini a seguito dell'infezione contratta dalla gestante nel primo o nel secondo trimestre di gravidanza (Sauerbrei *et al.*, 2007).

È caratterizzata da lesioni cutanee, difetti neurologici, deformità degli arti e malattie oculari. Quest'ultimo comprende la cataratta, la microftalmia, la corioretinite e l'atrofia ottica (Kohli *et al.*, 2006).

Quando l'infezione materna si verifica nel periodo compreso tra cinque giorni prima e due giorni dopo il parto, il neonato è particolarmente a rischio e deve essere immediatamente sottoposto a profilassi farmacologica (Duff, 2010).

Sifilide

L'identificazione precoce e il tempestivo trattamento della sifilide, durante la gravidanza e alla nascita, sembrano aver drasticamente ridotto, se non annullato, il rischio di danno visivo, che può invece persistere o insorgere tardivamente in caso di trattamento intempestivo o inadeguato (Arnold *et al.*, 2000).

Altre cause di infezione acquisite

Congiuntivite neonatale

La congiuntivite neonatale (*ophthalmia neonatorum*) può verificarsi entro il primo mese di vita anche fino al 10% dei casi nel mondo. La sua incidenza varia molto tra regioni a basse risorse e ad alto reddito. I bambini possono svilupparla principalmente se sono nati da madri che hanno contratto la clamidia, la gonorrea o l'infezione da HSV. Anche alcuni altri microrganismi (stafilococchi, streptococchi, *Escherichia coli*, *Pseudomonas*, *Haemophilus influenzae* e adenovirus) possono causare congiuntivite.

Se l'infezione avviene nel periodo neonatale può essere necessario ospedalizzare il neonato per eseguire una terapia antibiotica sistemica (Matejcek *et al.*, 2013).

Deficit visivi genetici

Le nuove tecnologie genetiche, come la mappatura e il sequenziamento dell'esoma, hanno accelerato la scoperta di nuove mutazioni genetiche. In particolare, ad oggi, circa 158 geni mutati sono stati identificati in individui con distrofie retiniche causa di ipovisione (RetNet, 2022).

Con il veloce sviluppo di nuove tecnologie di indagine genetica molecolare (*Next Generation Sequencing and Whole Exome Sequencing*), potremo presto disporre di test rapidi e approfonditi per l'analisi dei geni già noti come responsabili di deficit visivi ereditari e soprattutto affacciarci all'orizzonte della cura delle malattie genetiche oculari per mezzo delle metodiche innovative di terapia genica.

Al momento è infatti disponibile e autorizzata dagli enti regolatori per una delle distrofie retiniche ereditarie più invalidanti, l'amaurosi congenita di Leber, una terapia efficace e sicura, che consiste nella somministrazione sottoretinica di voretigeneparvovec con attenta ed esperta procedura di chirurgia vitreo-retinica sottoretinica di voretigeneparvovec (Bainbridge *et al.*, 2015).

Anomalie oculari congenite genetiche sindromiche

Viene indicato come sindromico un deficit visivo che si associa a ulteriori manifestazioni cliniche o di laboratorio. È importante avere familiarità con l'ampia gamma di sindromi che coinvolgono il deficit visivo di un bambino così da favorire una diagnosi precoce, indispensabile ai fini di un mirato trattamento, sia preventivo che di supporto. È importante inoltre essere consapevoli che alcuni tipi di deficit visivo sindromico possono inizialmente presentarsi come anomalie apparentemente isolate.

L'identificazione di queste forme permetterebbe inoltre a questi pazienti e alle loro famiglie un rapido accesso alla rete nazionale delle malattie rare per l'ottimizzazione della cura e l'esenzione dalla partecipazione al costo delle spese sanitarie (Italia, 279/2001; Italia, 2017). Il riconoscimento di una sindrome è importante per effettuare test genetici molecolari mirati, per la prognosi e per la consulenza genetica riguardo i rischi di recidiva. La Tabella 8 descrive le principali caratteristiche di alcune delle più comuni sindromi associate a danno visivo permanente, congenito o dei primi anni di vita (sindrome CHARGE, sindrome WAGR, sindrome Sturge-Weber, sindrome di Zellweger e malattia di Refsum a esordio neonatale, Malattia di Norrie, sindrome di Moebius, sindrome di Lowe, sindrome di Marfan, sindrome di Stickler, sindrome di Treacher-Collins, sindrome di Usher).

Tabella 8. Esempio di passaggio di informazioni, all'interno del sistema, tra gli operatori coinvolti nello screening neonatale nei diversi livelli operativi

Quadro sindromico	Ereditarietà	Prevalenza	Manifestazioni oculari	Anomalie associate
CHARGE	AD	1/12.000-1/15.000 nati vivi	coloboma mono o bilaterale, microftalmia	Atresia o stenosi delle coane, disfunzione dei nervi cranici, anomalie caratteristiche del padiglione e ipoacusia, malformazioni cardiache e dell'apparato urogenitale (van Ravenswaaij-Arts <i>et al.</i> , 2020)
WAGR	AD	1/40.000-1/100.000 nati vivi	cataratta, glaucoma, nistagmo, aniridia	Anomalie genitourinarie, ritardo evolutivo, aumentato rischio di sviluppo di tumore di Wilms (Moosajee <i>et al.</i> , 2018)
Sturge-Weber	Mutazione somatica	1/20.000 - 1/50.000 nati vivi	glaucoma	Malformazioni capillari sul viso associate a malformazioni vascolari ipsilaterali all'occhio, coinvolgimento del SNC ed epilessia. (Kotulska-Jozwiak <i>et al.</i> , 2021)
Zellweger e malattia di Refsum a esordio neonatale	AR	1/12.000-1/500.000	cataratta, glaucoma, retinopatia, nistagmo, atrofia del nervo ottico	Dismorfismi facciali, ipotonia e convulsioni, ritardo psicomotorio importante, anomalie scheletriche, atassia. Scarsa crescita, epatomegalia, ittero e coagulopatia. Ipoacusia neurosensoriale, anomalie dei genitali (Steinberg <i>et al.</i> , 2020)
Malattia di Norrie	X linked R	400 casi descritti	Pseudogliomi, disgenesia vascolare retinica, leucocoria, rischio di distacco retinico nelle prime settimane di vita	Ipoacusia neurosensoriale a esordio nella prima infanzia, possibile ritardo evolutivo. (Calvas, 2020)
Moebius	Non nota	1/100.000 nati vivi	esotropia, ectropion, oftalmoplegia, ptosi	paralisi del VII nervo cranico, altri deficit dei nervi cranici: ipoacusia, disfagia, disfonia e ipoplasia della lingua (Picciolini <i>et al.</i> , 2016)
Lowe	X linked, R	1/500.000 nati vivi	Cataratta congenita, glaucoma	Deficit neurocognitivo, convulsioni, ritardo di crescita postnatale, disfunzione della funzionalità tubulare renale (Lewis <i>et al.</i> , 2001)
Marfan	AD	1/5000 nati vivi	Ectopia lentis	Anomalie cardiache quali progressiva dilatazione dell'aorta, insufficienza mitralica, alterazioni scheletriche quali dolicoctenomia, aracnodattilia, ipermobilità articolare, e deformità toraciche (Dietz, 2001)
Stickler	AD/AR	1/7.500 - 1/9.000 nati vivi	Cataratta congenita, miopia importante	Sequenza di Pierre Robin e ipoplasia malare, ipoacusia neurosensoriale o trasmissiva, anomalie ossee (Robin <i>et al.</i> , 2021)
Tracher Collins	AR/AD	1/50.000 nati	coloboma della palpebra inferiore, assenza ciglia 1/3 inferiore	ipoplasia dei padiglioni auricolari, atresia del condotto uditivo e sordità trasmissiva, ipoplasia osso malare e zigomatico
Usher	AR	1/6.000	Retinite pigmentosa	Ipoacusia neurosensoriale, disfunzione vestibolare. I3 tipi clinici sono differenziati dalla gravità di ipoacusia neurosensoriale, presenza/assenza di disfunzione vestibolare e età di insorgenza del deficit visivo

AD-autosomica dominante; AR-autosomica recessiva

PREMATURITÀ E ALTRI FATTORI DI RISCHIO PER NEONATI IN TERAPIA INTENSIVA NEONATALE

La nascita prematura, in particolare se avviene a un'età gestazionale inferiore a 31 settimane e/o con un peso inferiore a 1500 grammi, espone al rischio di sviluppo di una importante patologia che interessa l'organo della vista, che è la retinopatia della prematurità (ROP). Quest'ultima è un'affezione multifattoriale caratterizzata da un anomalo sviluppo dei vasi retinici (Hellstrom *et al.*, 2013).

La sua incidenza, che è inversamente proporzionale all'età gestazionale, è progressivamente aumentata negli anni, in conseguenza della maggiore sopravvivenza dei neonati estremamente pretermine. Tra i neonati di età gestazionale uguale o inferiore a 30 settimane, il 40-50% sviluppa un qualunque stadio di ROP, mentre il 7-8% va incontro a forma grave e il 5-6% necessita di trattamento (Jefferies, 2016).

Il rischio di sviluppo di ROP è maggiore in caso di presenza di comorbilità, come ad esempio infezioni, emorragia endocranica, persistenza del dotto arterioso di Botallo e displasia broncopolmonare. Un'eccessiva e soprattutto prolungata e incontrollata esposizione all'ossigeno aumenta il rischio (Hartnett, 2015).

La ROP grave è una delle principali cause di deficit visivo e cecità in età pediatrica nel mondo (Drack, 1998).

Il precoce riconoscimento della patologia e il conseguente trattamento sono fattori determinanti nel migliorare l'outcome visivo di questi pazienti, con l'obiettivo di interrompere il processo di progressione della malattia verso il distacco di retina.

Le linee guida internazionali suggeriscono l'esecuzione di uno screening specifico mediante periodiche visite oculistiche, eseguite da professionista addestrato su questa particolare patologia. Secondo le più recenti evidenze scientifiche, i soggetti a rischio da sottoporre a tale screening includono i nati con età gestazionale inferiore a 31 settimane o peso inferiore a 1500 grammi e i casi selezionati, caratterizzati da un decorso clinico particolarmente grave o critico, con peso alla nascita compreso tra 1500 e 2000 grammi o età gestazionale superiore a 30 settimane (Fierson, 2018).

Invece i neonati pretermine senza fattori di rischio, di età gestazionale superiore a 30 settimane e di peso alla nascita superiore a 1500 grammi, seguono come gli altri neonati il percorso di screening con RRT presso il centro nascita in prossimità della dimissione al domicilio.

Riguardo la prognosi della ROP, le conseguenze sull'outcome visivo possono essere drammatiche. In un recente studio condotto in neonati pretermine trattati per ROP grave (mediante fotocoagulazione laser o iniezione intravitreale di farmaco *anti-Vascular Endothelial Growth Factor*) poco più del 6% ha sviluppato cecità bilaterale e circa il 4% cecità monolaterale (Natarajan *et al.*, 2019).

I neonati pretermine presentano un maggior rischio di sviluppare miopia e altri errori di refrazione oltre che strabismo.

Tale rischio è chiaramente maggiore in caso di presenza di ROP e ancor di più in caso di necessità di suo trattamento. Il follow-up precoce e a lungo termine è importante per identificare i casi da sottoporre a correzione con lenti, così da evitare lo sviluppo di ambliopia grave (Al Oum *et al.*, 2014; Liang, 2019; Mintz-Hittner *et al.*, 2019; VanderVeen *et al.*, 2011).

Oltre alle cause oculari di deficit visivo nel neonato, sia pretermine che a termine, vanno considerate anche quelle conseguenti al danno cerebrale, che può colpire i pazienti ricoverati in TIN e che comunque esula dalla trattazione dello screening visivo neonatale. Tra le principali cause congenite o perinatale di disabilità visiva cerebrale tra i neonati ricoverati in TIN si

riconoscono l'asfissia perinatale e l'encefalopatia ipossico-ischemica, la leucomalacia periventricolare, lo stroke, l'emorragia intracranica, l'idrocefalo, le malattie metaboliche ereditarie e le malformazioni cerebrali. Tra quelle acquisite, cause meno rare sono le sepsi, le meningiti e i traumi cranici (İdil *et al.*, 2021).

L'ipoglicemia è l'alterazione metabolica più comune nei neonati ed è stata associata a diversi effetti nel cervello in via di sviluppo; tuttavia, il suo impatto sullo sviluppo neurologico a lungo termine è ancora ampiamente dibattuto.

Vi è recente evidenza, seppure di bassa qualità, che l'ipoglicemia neonatale, in particolare se grave e prolungata, sia associata a specifici deficit cognitivi nella prima infanzia (2-5 anni), incluso un rischio da due a tre volte maggiore di sviluppare deficit dell'abilità visivo-motoria (Shah *et al.*, 2019). I neonati ricoverati in TIN sono spesso esposti a stimoli luminosi anche di notevole intensità (Lasky *et al.*, 2019).

L'eccessiva esposizione alla luce non sembra essere correlata con lo sviluppo di ROP, ma il contenimento della stimolazione luminosa durante la degenza, specialmente mediante l'alternanza di cicli luce/buio durante le ore diurne/notturne, è uno degli aspetti più importanti nella cura della promozione del sonno, che è fondamentale per i fisiologici processi di neurosviluppo (Lasky *et al.*, 2009; Morag *et al.*, 2016; Park, 2020).

Aspetti semeiologici nelle principali anomalie oculari congenite

Verranno qui elencati i principali aspetti semeiologici ai fini di un orientamento diagnostico secondo la classificazione anatomica classica.

La Figura 5 riporta la descrizione anatomica dell'apparato visivo.

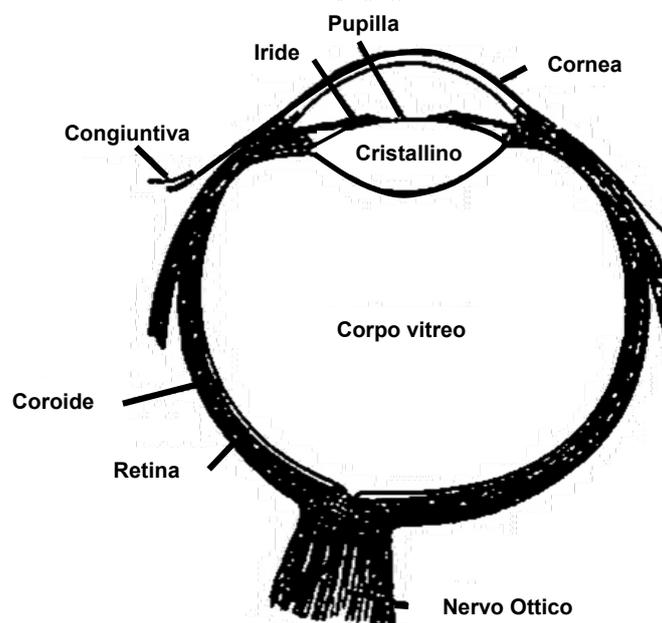


Figura 5. Anatomia oculare dell'apparato visivo

Annessi oculari

Le principali anomalie degli annessi oculari sono:

- ipertelorismo: si tratta di un eccessivo distanziamento tra i due bulbi e le palpebre, peraltro generalmente normoconformati; può far parte di sindromi come la displasia fronto-nasale (che può associarsi a malformazioni cerebrali) o cranio-fronto-nasale (con craniosinostosi), o la sindrome di Aarskog, in cui si accompagna a malformazioni di arti e genitali;
- ipotelorismo: distanza tra i due occhi ravvicinata, che deve far sospettare l'oloprosencefalia, che contempla danni cerebrali.

Grazie alla misurazione dei tessuti perioculari è possibile distinguere normale da anormale.

Le misurazioni standard per i tessuti intorno agli occhi comprendono la distanza cantale interna ICD (*Inner Canthal Distance*), la distanza cantale esterna OCD (*Outer Canthal Distance*), la distanza interpupillare IPD (*InterPupillary Distance*) e la lunghezza della fessura palpebrale.

Si può anche descrivere l'inclinazione della fessura palpebrale.

Misurare i tessuti perioculari in un neonato può essere abbastanza semplice se il bambino dorme, utilizzando un righello. Andranno inoltre valutate la morfologia e la simmetria del viso, della regione orbitaria e periorbitaria per l'eventuale associazione con forme sindromiche.

- *Coloboma della palpebra*. È un difetto formatosi durante lo sviluppo embriologico che può interessare la palpebra, il cristallino, l'iride, il corpo ciliare, la coroide o il disco ottico. È presente in circa 0,7 nascite su 10.000 (Warburg, 1993). L'effetto del coloboma sulla vista dipende dalle strutture interessate. Un coloboma palpebrale può essere una caratteristica di alcune sindromi come la sindrome di Treacher-Collins e la sindrome di Goldenhar. D'altra parte, un coloboma dell'iride può avere altre associazioni come CHARGE (coloboma, difetto cardiaco, atresia delle coane, ritardo della crescita e dello sviluppo, ipoplasia genitale e anomalie dell'orecchio) o sindromi come trisomia 13, trisomia 18, sindrome degli occhi di gatto, sindrome di Klinefelter e sindrome di Turner. Il trattamento è finalizzato alla gestione delle anomalie o delle sindromi associate.
- *Criptoftalmo e anchiloblefaron*. Si presenta alla nascita con la cute palpebrale che ricopre completamente l'apertura orbitale, mentre nel criptoftalmo incompleto/parziale la cute si fonde con la congiuntiva o la cornea. Occasionalmente, il criptoftalmo bilaterale può essere associato alla sindrome di Fraser (Slavotinek *et al.*, 2002). L'anchiloblefaron è solitamente un'anomalia isolata, caratterizzata da una adesione dei bordi delle palpebre superiori e inferiori. L'occhio sottostante è solitamente normale e la prognosi è eccellente (Alami *et al.*, 2013).
- *Ptosi*. La ptosi congenita si riferisce al restringimento verticale della fessura palpebrale secondario all'abbassamento della palpebra superiore in una posizione più bassa del normale dalla nascita. È generalmente sporadico e unilaterale (70%) (Sakol *et al.*, 1999). Di solito è causato da disgenesia evolutiva del muscolo elevatore della palpebra superiore. La ptosi bilaterale può essere associata alla sindrome da blefarofimosi. Le cause neurologiche comprendono la sindrome di Horner derivante da lesioni alla via simpatica (ptosi omolaterale, miosi e anidrosi), la paralisi del nervo oculomotore (che determina la posizione in basso e in fuori dell'occhio affetto) e la sindrome da ammiccamento della mascella di Marcus Gunn (ptosi ed escursione della palpebra superiore ptotica quando il bambino mastica o succhia). Le cause meccaniche della ptosi (masse palpebrali) possono essere facilmente escluse mediante un'attenta ispezione e palpazione della palpebra. La ptosi può determinare ambliopia; pertanto, in questi casi è importante richiedere la consulenza dell'oftalmologo al fine di prevenire tale evoluzione.

- *Entropion*. È una torsione verso l'interno del margine palpebrale e delle ciglia, raro e più comune nelle femmine. L'entropion congenito di solito richiede una correzione chirurgica precoce.
- *Ectropion*. È una torsione verso l'esterno del bordo palpebrale e delle ciglia, raro, difetto isolato o più spesso associato a blefarofimosi, telecantho o ptosi. Può essere associato a un disturbo sottostante, come, ad esempio, la sindrome di Down o l'ittiosi Arlecchino (rara patologia congenita).
- *Epiblefaron*. È una malattia congenita bilaterale della palpebra caratterizzata da una plica cutanea orizzontale di tessuto ridondante che provoca una rotazione delle ciglia verso l'interno, anche fino al contatto con la cornea. Richiede raramente un intervento chirurgico e si risolve nel tempo all'età di 6-7 anni.
- *Dacriocistocele*. il dacriocistocele congenito è la distensione del sacco lacrimale che alla nascita si presenta come una tumefazione cistica bluastra appena inferiore al canto mediale. Poiché comporta un alto rischio di infezione, è giustificato un tempestivo invio all'oftalmologo per la decompressione. Il dacriocistocele infetto richiede una terapia antibiotica sistemica (Cavazza *et al.*, 2008).
- *Microftalmoe anoftalmo*. Il microftalmo (occhio piccolo) è dovuto invece a un arresto della crescita dell'occhio nelle prime settimane di vita intrauterina, che determina una lunghezza assiale dell'occhio inferiore a 17 mm (la misura di riferimento alla nascita). Si verifica in circa 1,2-1,8 nascite su 10.000. Nel microftalmo i segmenti anteriore e posteriore sono accorciati, il cristallino ingrandito e la sclera ispessita (Warburg, 1993). L'anoftalmo è causato dall'arresto precoce dello sviluppo con conseguente assenza totale di uno o entrambi gli occhi. L'anoftalmo può essere associato ad altre anomalie come l'assenza di muscoli extraoculari, il sacco congiuntivale corto e il microblefaron. Sia nel micro- che nel nanoftalmo, gli errori di rifrazione dovrebbero essere affrontati immediatamente per prevenire lo sviluppo di ambliopia. Nel microftalmo e nell'anoftalmo le possibili anomalie cromosomiche associate richiedono ulteriori indagini, come ad esempio la risonanza magnetica (RMN). Un occhio piccolo può causare problemi più avanti nella vita adulta.
- *Tumori delle palpebre*. Le forme congenite possono essere sia benigne che maligne. Sono maligne alcune forme di neurofibromatosi e lo xeroderma pigmentoso. Sono classificati in epiteliali, melanocitici, vascolari e neurofibromatosi (Wan J *et al.*, 2015). Frequente è l'emangioma capillare, che si presenta come un nodulo morbido, rossastro, pianeggiante o lievemente sollevato e che può aumentare rapidamente di dimensioni nelle prime settimane di vita.

Anche le cisti dermoidi, generalmente situate verso la coda del sopracciglio; esse sono formazioni teratomatose contenenti tessuto ectopico (es. ciglia).

Segmento anteriore e cristallino

Gli elementi del segmento anteriore maggiormente soggetti ad anomalie oculari congenite sono la cornea, il cristallino e l'iride.

La cornea può essere affetta da numerose condizioni patologiche, sia proprie che legate ad anomalie di sviluppo del segmento anteriore in toto (Wan *et al.*, 2015).

Tra le prime, riconosciamo la CHED (*Congenital Hereditary Endotelial Dystrophy*), che si presenta con una marcata opacità della cornea e si associa spesso a nistagmo, e le forme traumatiche da estrazione col forcipe.

Tra le seconde, degne di nota sono l'anomalia di Axenfeld-Rieger (autosomica dominante, con possibili localizzazioni non oculari tra cui dentali, cardiache e genitali; la forma oculare può mostrare anomalie morfologiche orbitarie quali ipertelorismo, ponte nasale piatto e fronte alta; iridee – ectopia pupillare, ipoplasia e/o fessurazioni dell'iride; e una linea circonferenziale periferica di ispessimento biancastro, il c.d. embriotoxon posteriore) e l'anomalia di Peters, che determina un'opacità corneale centrale e può raramente associarsi a bassa statura, disabilità intellettiva, anomalie del padiglione auricolare e labiopalatoschisi (Desir *et al.*, 2008; Wan *et al.*, 2015).

Bisogna ricordare che la cornea è anche soggetta ad alterazioni nelle varie forme di glaucoma congenito. Difatti un aumento della pressione intraoculare determina un aumento di dimensioni della cornea, oltre che di tutto il globo oculare, che si presenterà quindi con bupftalmo. Inoltre, in questi casi, la trasparenza della cornea sarà ridotta a causa di uno scompenso causato proprio dalla elevata pressione intraoculare. La sclera, come citato in precedenza, condivide alcune condizioni patologiche con la cornea (sclerocornea, dermoidi limbari). Essa può presentarsi assottigliata nel glaucoma congenito (il quale verrà trattato più avanti), permette una visualizzazione del colore bluastro della sottostante coroide, strato vascolare. Le sclere blu, se associate ad altre anomalie extra-oculari, possono essere un segno clinico di osteogenesi imperfetta.

Le anomalie iridee più frequenti sono:

- *Aniridia*. Consiste nella ipoplasia o l'assenza dell'iride e di solito coinvolge entrambi gli occhi. È spesso associato ad altre anomalie oculari, tra cui ipoplasia maculare/nervo ottico, cataratta, glaucoma e opacizzazione corneale che portano a riduzione della vista e nistagmo (Nelson *et al.*, 1984). Circa i due terzi dei pazienti affetti hanno aniridia familiare con ereditarietà autosomica dominante. È importante identificare i pazienti con aniridia sporadica poiché hanno un rischio significativamente aumentato (30%) di sviluppare il tumore di Wilms (Wan *et al.*, 2015). Tutti i pazienti con aniridia sporadica devono essere regolarmente sottoposti a screening con ecografie addominali seriali per la diagnosi precoce del tumore di Wilms.
- *Eterocromia iridea*. Si tratta di una patologia monolaterale in cui l'iride di un occhio è diversamente pigmentata rispetto all'occhio controlaterale e ha una incidenza di circa 6 su 1.000 nati vivi. L'iride più chiara contraddistingue l'occhio patologico. La causa esatta di tale anomalia non è nota. La forma patologica pura contraddistingue l'eterocromia iridociclitica di Fuchs. È contemplata in altre patologie sistemiche, quali la sindrome di Waardenburg e di Romber.
- *Albinismo*. È un disordine ereditario, autosomico recessivo, dovuto a un anomalo metabolismo della tirosina idrossilasi e comporta un grave difetto di pigmentazione di tutto il corpo. Si distinguono la forma oculo-cutanea e la forma oculare. L'albinismo oculare ha una ereditarietà X-linked recessiva ed è limitata al globo. Ha una prevalenza alla nascita tra 1/60.000 e 1/150.000 nati vivi maschi (www.orpha.net). In questo caso gli annessi sono pigmentati. Nella forma oculo-cutanea gli annessi appaiono depigmentati (sopracciglia, ciglia, cute perioculare). In entrambi i casi all'RRT gli occhi appaiono un disco rossastro coincidente con la circonferenza corneale, per mancanza di pigmento irideo (l'iride appare un sottile disco celeste). Si sviluppano nistagmo e grave ipovisione, oltre che spesso un difetto refrattivo ipermetropico. Anche il fondo oculare albinoide è completamente depigmentato. Qualora la macula sia ipoplasica o non sviluppata la decussazione delle fibre nervose al chiasma ottico sarà deficitaria. Le anomalie congenite del cristallino sono comuni, ma non tutte necessitano di trattamento poiché molte possono rimanere asintomatiche fino all'età avanzata.

- *Cataratta congenita.* Più di 200.000 bambini nel mondo sono ciechi a causa di una cataratta non operata, per complicanze legate alla chirurgia della cataratta o per anomalie oculari associate alla cataratta stessa (Gilbert, 2009). La perdita di trasparenza totale o parziale è clinicamente nota come cataratta congenita. Le opacità congenite sono spesso centrali, dense e possono essere abbastanza grandi da coprire l'intera area pupillare; generalmente sono di consistenza molle. Questo tipo di cataratta è frequentemente bilaterale. Dal 25% al 30% sono ereditarie. L'eziologia della cataratta congenita e la sua formazione sono un processo non ancora ben chiaro. È idiopatica nel 40-50% dei casi e i casi sono generalmente isolati. Tra le cause non genetiche, legate a inconvenienti durante la gravidanza, può riscontrarsi un'infezione durante il primo trimestre. In questo caso, il patogeno più comune è il virus della rosolia. Questo tipo di cataratta può essere parte di una sindrome che si associa a perdita dell'udito neurosensoriale e ad alterazioni cardiache congenite. Altri casi sono legati al CMV e al virus responsabile della parotite influenzale. La toxoplasmosi è un'altra causa di anomalia congenita se contratta negli ultimi mesi della gravidanza. Tra le infezioni batteriche è importante ricordare la sifilide. La cataratta può essere presente a volte nei bambini nati prematuramente e solitamente l'opacità interessa la faccia posteriore del cristallino. In questi casi generalmente la prognosi è favorevole, poiché tende a risolversi spontaneamente. Altre cause identificabili possono essere la malnutrizione materna, specialmente per carenze di vitamine liposolubili, e alcuni farmaci se assunti durante il primo trimestre, come la talidomide. Alcune alterazioni metaboliche pediatriche potrebbero essere associate a cataratta congenita. In passato è stata descritta l'associazione con l'ipoglicemia neonatale grave e prolungata, che può alterare il metabolismo glucosio-dipendente della lente in neonati di basso peso alla nascita. Anche la grave ipocalcemia neonatale è riconosciuta come una possibile causa di cataratta congenita, probabilmente in conseguenza della perdita di stimolazione del metabolismo dei carboidrati da parte del paratormone. La galattosemia, causando un severo deficit del metabolismo del galattosio dovuto all'assenza degli enzimi che intervengono nella trasformazione del galattosio in glucosio, porta a un accumulo di galattosio e dei suoi metaboliti nei tessuti, nei fluidi corporei e quindi anche nella lente (aumento della pressione osmotica all'interno della stessa) con una tipica opacità a "goccia d'olio" presente già nei primi giorni o settimane. La dieta con l'esclusione di galattosio può prevenirne la progressione e in alcuni casi indurre una reversione dell'opacità inizialmente indotta. La malattia di Lowe (sindrome oculo-cerebro-renale) legata al cromosoma X è provocata da mutazioni del gene OCRL1, codificante per l'enzima fosfatidilinositolo 4,5-bisfosfato 5-fosfatasi, essenziale per mantenere la giusta composizione delle membrane cellulari; può causare una cataratta congenita.
- *Glaucoma congenito.* Il termine "bftalmo", generalmente identificato con il glaucoma congenito, non è specifico per alcuna entità clinica, poiché include varie e diverse condizioni oculistiche. L'elemento comune nel bftalmo è il sovradimensionamento del globo secondario a un aumento della pressione intraoculare, arrivando all'aspetto a cui deve il nome, cioè di occhio di bue. È una condizione visibile sotto i tre anni di età. La cornea, infatti, termina la sua crescita a tre anni e il bftalmo si arresta o progredisce minimamente. Il bftalmo primitivo è un difetto raro ereditato in forma recessiva tra fratelli. Nel 60% dei casi è un difetto bilaterale, più frequente nei maschi. Si può presentare alla nascita come puro glaucoma congenito o manifestare come glaucoma infantile nel primo anno di vita. Il glaucoma congenito è una patologia rara (la prevalenza è di 1 su 12-18.000 nati tra i Caucasicci), più frequente nei maschi (65%) e bilaterale nel 70% dei casi, che si associa a una forte componente genetica (la sua incidenza è 5-10 volte superiore nei pazienti che abbiano parenti di primo grado affetti dalla stessa patologia), con ingente impatto sullo

sviluppo del bambino e sulla sua qualità di vita a lungo termine. Nel glaucoma congenito l'incremento della pressione intraoculare e le sue conseguenze sono già presenti nella vita intrauterina. La patologia è dovuta a una disgenesia trabecolare dell'angolo della camera anteriore³³⁻³⁴ e non si associa a nessun'altra anomalia del globo o dei muscoli extraoculari. Nel buftalmo primitivo l'anomalia peculiare risiede nell'aumento di dimensioni della cornea che appare aumentata in tutti i suoi diametri. Generalmente alla nascita misura 10.5-11 mm al massimo, e nell'anno di vita raggiunge 12 mm. Il diametro corneale superiore a 10-11 mm deve essere attenzionato. In casi avanzati di buftalmo il diametro corneale può raggiungere 18 mm. Tali misure dipendono dal range di aumento della pressione intraoculare e dalla durata di tale stato.

Segmento posteriore

Le anomalie del test del riflesso rosso che possono determinare un riflesso bianco in campo pupillare sono spesso dovute a patologie del segmento posteriore e non solo ad anomalie di trasparenza del cristallino.

Le cause più frequenti risiedono in:

- *Persistenza del vitreo iperplastico primitivo e pieghe retiniche*
si tratta di una univoca anomalia a carico del vitreo primario e dell'arteria ialoidea, che non vengono riassorbiti alla nascita. La prevalenza non è nota, non ha causa genetica ed è generalmente monolaterale; è spesso associata a microftalmia. Nella forma anteriore, il cristallino è trasparente e si osserva una massa retrolentale bianca, che può causare nel tempo trazione e distacco di retina; la forma posteriore consiste in una grande piega o membrana posteriore che si estende dal nervo ottico alla retina periferica. Le pieghe retiniche sono dovute a proliferazione degli strati interni della vescicola ottica; a volte il vitreo iperplastico può creare trazione su pieghe retiniche, generalmente nel settore inferiore della retina, e confondere l'intero quadro. Le pieghe possono raggiungere il nervo ottico fino al corpo ciliare (Antoszyk *et al.*, 2000);
- *Toxocariasi*
le infezioni da *toxocaracanis* e da *toxocaracatipossono* causare una uveite posteriore monolaterale che si manifesta come un riflesso bianco in campo pupillare. Sebbene non siano frequenti, le infezioni parassitarie sono responsabili del 16% del riscontro del riflesso biancastro del fondo (Zwaan, 1992);
- *Distacco di retina totale*
la leucocoria può essere manifestazione del distacco di retina qualora esso sia subtotale con interessamento centrale (polo posteriore) o totale;
- *Vitreo-retinopatia essudativa familiare*
è una alterazione genetica autosomica dominante, bilaterale e simmetrica, a prevalenza non nota, tuttavia molto bassa nella popolazione generale. Spesso il bambino è asintomatico, può sussistere lo strabismo oltre alla riduzione visiva. È una condizione che può essere confusa con la retinopatia del pretermine: la periferia retinica appare avascolare, vi sono anastomosi artero-venose e aderenze vitreo-retiniche.
Le manifestazioni più gravi sono le emorragie pre-retiniche, l'essudazione, le bande fibrovascolari, le pieghe retiniche e il distacco di retina.
- *Retinoblastoma*
È la neoplasia intraoculare retinica neurale più comune dell'infanzia. Rappresenta il 3% di tutti i tumori infantili. È un tumore molto raro, la maggior parte dei casi è presente nei bambini di età inferiore a 5 anni, con un picco di incidenza al di sotto di 1 anno di età. I

retinoblastomi non ereditari (somatici) costituiscono il 60% dei casi. Il restante 40% è ereditario (autosomico dominante), causato da una mutazione nel gene del retinoblastoma (Rb1) presente sul braccio lungo del cromosoma 13, che codifica per un'importante proteina oncosoppressore. I retinoblastomi geneticamente ereditati, tipicamente ma non sempre, si presentano bilateralmente, contrariamente alle mutazioni de novo che tendono a essere unilaterali. Queste mutazioni sporadiche di solito colpiscono anche i bambini a un'età leggermente più tarda rispetto alla forma ereditaria. I segni più comuni di retinoblastoma sono un riflesso bianco (leucocoria) invece di un normale riflesso rosso o la completa assenza del riflesso rosso, situazione in cui l'occhio può sembrare solo nero. Altri segni sono lo strabismo (strabismo), l'eterocromia (cambiamento del colore dell'iride), un inspiegabile dolore o la cellulite orbitale (Goddard *et al.*, 1999). Se la mutazione Rb1 viene identificata nei test genetici è importante indirizzare la famiglia alla consulenza genetica. Il retinoblastoma ha un tasso di mortalità estremamente basso, con una sopravvivenza a 5 anni nei bambini di età compresa tra 0 e 14 anni del 96% (Canadian Cancer Statistics Advisory Committee, 2019). La scelta del trattamento dipende dallo stadio del tumore, dal fatto che uno o entrambi gli occhi siano interessati e dal potenziale di visione.

Altre anomalie visive indirettamente valutabili per mezzo di uno screening visivo sono:

- *Danno visivo e ambliopia.*

L'ambliopia è una visione ridotta a causa di una stimolazione visiva anomala nei primi anni di vita ed è una delle principali cause di cecità monoculare (Kanonidou, 2011). Colpisce circa il 3% della popolazione e comporta un rischio previsto di perdita della vista nel corso della vita di almeno l'1,2%. I primi mesi di vita sono fondamentali per lo sviluppo visivo. Qualsiasi ostruzione al percorso visivo durante questo periodo, come la cataratta non trattata, si tradurrà in uno scarso input visivo che porta a un grave grado di ambliopia.

La patogenesi dell'ambliopia viene generalmente raccolta in tre grandi categorie, isolate o in combinazione:

- anisometropica (o refrattiva): poggia su una differenza di difetto refrattivo tra i due occhi (o nella presenza di un difetto importante in entrambi, e in tal caso è bilaterale): l'immagine è (più) sfuocata in un occhio rispetto all'altro, e il cervello non riesce a stabilire le connessioni necessarie per attribuire una sufficiente discriminazione dei dettagli all'immagine;
- da strabismo: il disallineamento dei due bulbi fa sì che il cervello non riceva due immagini sovrapposte, bensì due immagini dello stesso oggetto (diplopia) e un'immagine indesiderata sovrapposta a quella di interesse (confusione): tale situazione, intollerabile per l'attività visiva, nei piccoli viene risolta con la "soppressione" (inattivazione funzionale durante la visione binoculare) dell'immagine peggiore: l'occhio soppresso raramente o mai, e comunque in misura ridotta rispetto al contro laterale, fornirà al cervello omologo il dettaglio necessario a realizzare un corretto sviluppo visivo;
- da deprivazione: in questo caso, l'alterazione della qualità dell'immagine, mono- o bilaterale, dipende da processi patologici (più classicamente opacità corneali e cataratta congenita) ed è, il più delle volte, più grave che nelle precedenti condizioni.

Il trattamento dell'ambliopia viene considerato utile se applicato entro i 7 anni di età (considerati, con la necessaria elasticità e variazione interpersonale, la fine del periodo di plasticità cerebrale visiva), ma esperienze affermano che anche più tardi si riesce a ottenere qualche risultato (Park *et al.*, 2004; Khan 2015). Particolare attenzione, anche in relazione al presente documento, va posta all'importanza di un *timing* precoce di intervento nella

cataratta congenita, soprattutto monolaterale, relativamente alla prevenzione dell'ambliopia.

La reazione pupillare alla luce e la risposta delle palpebre alla luce in entrambi gli occhi rimangono i test più utili per la valutazione della funzione visiva alla nascita (Hoyt *et al.*, 1982).

La chiave per un trattamento ottimale è la diagnosi precoce con conseguente intervento. Più rapidamente viene rilevata e affrontata l'ambliopia, meno negativo sarà l'effetto sul sistema visivo. L'occlusione dell'occhio normale, per incoraggiare l'uso dell'occhio ambliopico, è il trattamento più utilizzato ed efficace.

– *Nistagmo*

Consiste in un'oscillazione ripetitiva, involontaria, avanti e indietro degli occhi. Può essere simmetrico o asimmetrico, unilaterale o bilaterale e coniugato (entrambi gli occhi si muovono insieme) o disconiugato. Nel nistagmo idiopatico congenito, i neonati sviluppano nistagmo in tutte le posizioni dello sguardo, ma con occhi clinicamente normali e tappe dello sviluppo adeguate. Questa diagnosi viene fatta solo quando sono state escluse altre anomalie neurologiche e oculari.

Il nistagmo neurologico può essere associato a lesioni occupanti spazio, malattie metaboliche e disturbi neurodegenerativi. Il nistagmo da deprivazione sensoriale si verifica a causa di un'anomalia in un determinato punto del percorso visivo, che porta alla deprivazione sensoriale. Rappresenta l'80-90% delle forme di nistagmo infantile ed è comune nelle condizioni oculari caratterizzate da problemi di vista. Tra queste le opacità corneali, l'aniridia, l'albinismo, la ROP, l'acromatopsia (disturbo visivo ereditario non progressivo caratterizzato da diminuzione della vista, sensibilità alla luce e assenza di visione dei colori), l'amaurosi congenita di Leber e le anomalie del nervo ottico. Il trattamento dipende dall'eziologia del nistagmo (Fraunfelder FT & Roy HF, 2000; Gittinger, 1994).

– *Strabismo*

Si sviluppa quando gli occhi non guardano nella stessa direzione. La grande maggioranza degli strabismi transitori osservati alla nascita si risolve entro i 6 mesi di età. Lo strabismo si osserva raramente nella fibrosi congenita dei muscoli extraoculari, una malattia rara, non progressiva, caratterizzata da ptosi bilaterale e paralisi dei muscoli oculari.

La sindrome di Duane è un tipo di strabismo congenito e non progressivo, caratterizzato da difficoltà di abduzione o adduzione dell'occhio a causa del 6° nervo cranico che non si sviluppa correttamente.

La sindrome di Möbius è una rara malattia neurologica congenita caratterizzata da paralisi facciale e incapacità di muovere gli occhi da un lato all'altro. Qualsiasi strabismo che persiste oltre i 3-6 mesi di età dovrebbe giustificare un rinvio a un oftalmologo per prevenire l'ambliopia (Archer *et al.*, 1998).

I Neonatologi e i Pediatri hanno un ruolo chiave nella diagnosi precoce e nella gestione multidisciplinare dei casi per ridurre al minimo l'impatto della disabilità visiva nell'infanzia.

Fattori di rischio oftalmologico

Alla luce di quanto riportato in letteratura, nelle raccomandazioni e nelle principali linee guida internazionali citate, e delle considerazioni effettuate nel presente capitolo, riconosciamo i seguenti indicatori di rischio per patologia oculare congenita a esordio precoce o tardivo, che per semplicità vengono elencati nella Tabella 9.

Tabella 9. Fattori di rischio per patologia oculare congenita a esordio precoce o tardivo

Fattori di rischio per	Descrizione
Malformazioni oculari congenite	
	Consanguineità dei genitori
	Storia familiare positiva per anomalie oculari infantili, presenza di casi in famiglia di retinoblastoma, cataratta congenita infantile e giovanile, glaucoma o alterazioni retiniche e albinismo
	Infezione intrauterina da CMV, herpes, rosolia, sifilide e toxoplasmosi
	Dismorfismi cranio facciali
	Segni obiettivi (es. pianto del gatto), indicativi di sindromi nelle quali è presente deficit visivo
Deficit visivo a esordio precoce	
	Nascita pretermine con età gestazionale inferiore a 31 settimane o peso inferiore a 1500 grammi (o anche più grande se con una storia clinica particolarmente a rischio), che esula dalla presente trattazione, in quanto segue un percorso differenziato che ha lo scopo di riconoscere precocemente l'eventuale sviluppo di retinopatia della prematurità
	Patologie neurologiche (per esempio le emorragie cerebrali, le asfissie) e malattie metaboliche
Deficit visivo a esordio tardivo	
	Sospetto da parte di familiari/educatori/curante circa la funzione visiva, o più in generale circa lo sviluppo psicomotorio del bambino
	Storia familiare positiva per disordini neurodegenerativi, quali la sindrome di Hurler, o sindrome di Lowe
	Sindromi associate a deficit neurosensoriale a esordio tardivo, quali la neurofibromatosi, la sindrome di Usher, la Malattia di Batten-Vogt-Mayou, Malattia di Refsum, sindrome di Crouzon sindrome di Laurence-Moon-Bardet-Biedl
	Infezioni post-natali (confermate da colture positive) associate a rischio di deficit visivo neurosensoriale, incluse (in particolare da herpes o varicella)
	Traumi cranici o politraumi che richiedono ricovero

SCREENING: STRUMENTI E LIVELLI OPERATIVI

Strumenti per lo screening neonatale visivo

Test del riflesso rosso

Il test del riflesso rosso (*Red Reflex Test*, RRT) utilizza la trasmissione della luce emessa da un oftalmoscopio attraverso tutte le strutture normalmente trasparenti del bulbo oculare, ovvero il film lacrimale, la cornea, l'umor acqueo, il cristallino e l'umor vitreo; la luce viene quindi riflessa dalla retina verso l'occhio dell'esaminatore. Ogni fattore che impedisca, blocchi o modifichi tale percorso si tradurrà in un RRT anomalo.

Questo può riconoscere come eziologia: accumuli di muco o corpi estranei nel film lacrimale; opacità corneali; opacità dell'umor acqueo; anomalie iridee interessanti la morfologia pupillare; cataratte; opacità vitreali; anomalie retiniche, compresi i tumori e i colobomi (zone di assenza di tessuto oculare a diversi livelli, diffusamente descritti in precedenza).

Difetti refrattivi elevati e/o asimmetrici e disallineamento oculare (strabismo) possono causare anomalie o asimmetrie dell'RRT. I difetti refrattivi importanti possono alterare il riflesso rosso, in considerazione degli effetti di diverse curvature dei mezzi diottrici sull'inclinazione e sul percorso dei raggi luminosi provenienti dall'oftalmoscopio. In condizioni fisiologiche, l'intensità del riflesso può variare tra gruppi etnici con differente pigmentazione del fondo oculare.

Visita oculistica complessiva

L'esame può essere eseguito fondamentalmente in tre modi:

- 1) mediante oftalmoscopia diretta;
- 2) mediante utilizzo di lampada a fessura portatile;
- 3) mediante oftalmoscopia indiretta.

La prima metodica permette una buona visualizzazione, modificando il piano di fuoco dell'apparecchio portatile (lo stesso da utilizzare per l'RRT), sia del segmento anteriore (cornea, congiuntiva, iride, pupilla, cristallino) che del segmento posteriore (vitreo, papilla ottica, retina fino alla vicina-media periferia con pupilla dilatata).

La seconda metodica permette l'esame delle strutture del segmento anteriore, permettendo di individuare con maggiore precisione la localizzazione di una lesione in una struttura (es. la profondità di un'opacità del cristallino). Molto laborioso, soprattutto nei neonati, è l'utilizzo della lampada a fessura portatile con una lente, da tenere tra strumento e occhio, per la visualizzazione delle strutture del fondo oculare.

La terza metodica permette una visualizzazione adeguata delle strutture del segmento anteriore e più che adeguata di quelle del segmento posteriore (vitreo, papilla ottica, retina), potendosi spingere in aree anche periferiche della retina.

L'esame complessivo dell'occhio, in buona sostanza analogo a quello eseguito negli adulti, è di stretta competenza dello specialista oculista.

Esso permette, peraltro, di ottenere una visualizzazione delle strutture oculari, nel loro complesso e singolarmente, ben diversa da quella ottenuta con l'RRT.

La letteratura è povera di studi riguardo il possibile impatto sulla prevenzione della cecità di un programma di screening neonatale con visita oculistica rispetto al semplice test del riflesso rosso. Recentemente è stata pubblicata una metanalisi sulla rivista *JAMA* (Subhi *et al.*, 2021) che

ha avuto lo scopo di valutare l'accuratezza dell'RRT nelle patologie oculari infantili e della quale si riporterà più avanti nel testo del presente documento.

Un grande contributo metodologico è stato fornito da Li nel 2013 (Li *et al.*, 2013) il quale, partendo dalla constatazione che la letteratura non riportava studi sull'affidabilità dell'RRT (nonostante l'ampia raccomandazione all'uso e la diffusione internazionale), né che esistevano dati precisi sulla prevalenza di anomalie oculari, transitorie e permanenti, ha pubblicato i risultati ottenuti su 3.573 neonati a termine esaminati nella prima settimana di vita mediante visita oculistica con:

- ispezione esterna, segmento anteriore e riflessi pupillari con l'uso di una lampadina portatile;
- esame del fondo dopo dilatazione con una goccia per occhio di Tropicamide 1% a distanza di 10 minuti (previa ampia informazione alla famiglia e rilascio di consenso informato), con esecuzione di RRT, esame della retina con oftalmoscopia diretta ed esame con lampada a fessura portatile;
- esame di segmento anteriore e fondo mediante fotocamera digitale (RetCam), dei quali si parlerà più avanti.

Mediante tale completamento dell'RRT si è riscontrata la presenza di reperti patologici di vario tipo (prevalentemente emorragie retiniche, nel 92% dei casi, ma anche più raramente forme infettive, anomalie vascolari e della papilla ottica) nel 24,4% dei neonati. Gli Autori concludevano con la seguente frase: “I nostri dati rivelano, per la prima volta, che un numero significativo di neonati sani ha dimostrato anomalie oculari con la fotografia digitale”. Inoltre essi hanno sollevato il problema della potenziale importanza delle emorragie retiniche persistenti (tipicamente considerate benigne se associate al trauma del parto), come descritto in un precedente paragrafo del documento.

L'esame del segmento anteriore con lampada a fessura portatile, completato con retinografia digitale del fondo e paragonato all'RRT, ha evidenziato, in 7.641 neonati, il 3% di patologie accertate (Subhi *et al.*, 2021).

Una visita oculistica con oftalmoscopia diretta è stata la metodica scelta da Perilli (Perilli *et al.*, 2015) in 5.000 neonati; oltre a riscontrare un'incidenza globalmente maggiore di cataratta, glaucoma e una serie di altri reperti di vario interesse patologico, è emersa – pur se su un campione limitato – la differenza che esiste nell'incidenza tra Caucasiche e non, cosa che ha indotto gli Autori alla riflessione sulla variazione dell'epidemiologia dei singoli Paesi conseguente all'aumento delle migrazioni. Strettamente consequenziale all'identificazione di reperti anomali da parte di un oculista, già nei primi giorni di vita, è stato il vantaggioso invio alla struttura specialistica di riferimento per il completamento diagnostico e la terapia, con un vantaggio prognostico ormai ben noto.

Fotografia digitale del fondo oculare

Razionale dell'esame: la fotografia del fondo oculare è in uso da decenni e ha trovato la sua principale applicazione nella diagnostica maculare, attualmente soprattutto nello screening della retinopatia diabetica. In campo oftalmologico pediatrico, essa è stata introdotta inizialmente per ampliare la diagnostica della ROP (retinopatia della prematurità), patologia dei neonati gravi e moderati prematuri, potenzialmente molto pericolosa per la funzione visiva, la cui identificazione risultava e risulta difficile in molti Paesi nei quali non esiste una quantità di oculisti formati sufficiente a sopperire alle necessità. Da qui a passare allo studio nella possibile applicazione nello screening “universale” il passo è stato breve e le esperienze, anche se la metodica è relativamente recente, annoverano già migliaia di neonati. Il grande vantaggio potenziale, che per molti supera lo svantaggio del costo iniziale dell'apparecchio, è che le immagini digitali possono

essere inviate via rete a “reading centers” internazionali e certificati, dove oculisti esperti nella patologia possono valutare le immagini a distanza.

Un potenziale problema legato alla metodica è quello relativo al tipo di apparecchio utilizzato: attualmente lo strumento più diffuso è la RetCam 3®, che richiede l'utilizzo di un piccolo divaricatore delle palpebre, la midriasi e il contatto tra la lente anteriore e la cornea; ciò può causare, come riportato, stress nel neonato, con apnee, alterazioni del ritmo cardiaco e ridotta saturazione di ossigeno; altri apparecchi (oftalmoscopi a scansione laser, SLO) non richiedono midriasi, divaricazione palpebrale e contatto corneale, pur se l'esecuzione risulta più difficoltosa.

Tra le prime esperienze di retinografiadigitale applicata all'oftalmologia pediatrica annoveriamo quella pionieristica di Li (Li *et al.*, 2012) che integra più metodiche (RRT, oftalmoscopia diretta, fotografia digitale) nello stesso campione, con gli evidenti risultati sopra riportati.

Si aggiungono l'esperienza di Magnusdottir (Magnusdottir *et al.*, 2017), mediante l'utilizzo dell'apparecchio SLO (Optos®), meno invasivo, ottenendo comunque immagini soddisfacenti di un campo retinico centrale più ristretto; di Sun (Sun *et al.*, 2016), che riporta un 26% di patologie del fondo oculare; di Ludwig (Ludwig *et al.*, 2018), che riporta 0 RRT positivi contro 49 reperti patologici con fotografia grandangolare in 194 neonati.

Tuttavia, altri autori sostengono che i benefici di una eventuale esecuzione universale dello screening visivo mediante l'acquisizione di immagini digitali non siano tali da giustificare gli elevati costi da sostenere rispetto all'esecuzione del semplice test del riflesso rosso a opera dei Pediatri/Neonatologi (Goyal *et al.*, 2018).

Procedura

Con l'oftalmoscopio diretto a intensità massima, l'operatore che esegue l'esame ispettivo deve:

- prevedere la normale regolarità e simmetria della rotondità delle pupille e del riflesso pupillare, diretto (allontanando e portando alternativamente la luce sulla pupilla) e consensuale (illuminando una pupilla e osservando il comportamento della controlaterale in luce ambiente);
- porsi davanti al neonato, in linea con il suo naso, onde ottenere una posizione centrale e simmetrica rispetto ai due occhi, alla distanza di un braccio, ovvero di circa 45 cm;
- impostare l'oftalmoscopio diretto, mediante l'apposito regolatore, sul potere diottrico “0” (o a corrispondente errore di rifrazione dell'operatore, se non diversamente corretto);
- oscurare l'ambiente e attendere qualche minuto;
- illuminare entrambi gli occhi contemporaneamente, con l'oftalmoscopio alla massima intensità; annotare il riscontro di eventuali anomalie di simmetria;
- illuminare ciascun occhio, con l'oftalmoscopio alla massima intensità; annotare il riscontro di eventuali anomalie monoculari;
- avvicinarsi successivamente al neonato a circa 10-15 centimetri; con l'oftalmoscopio a intensità sub-massimale, e focalizzandolo mediante apposito cursore sulle strutture da esaminare, ispezionare per ciascun occhio:
 - palpebra superiore e inferiore, a occhi chiusi e aperti secondo le fisiologiche dinamiche di ammiccamento;
 - congiuntiva bulbare;
 - cornea: potrebbe essere utile, sia con illuminazione frontale che tangenziale, porre l'oftalmoscopio a circa 80-90 gradi sul lato temporale di ciascun occhio; nell'esecuzione

di tale manovra, si verificherà che i dettagli dell'iride siano ancora percepibili; un edema o distrofia della cornea potrebbero creare una sorta di "velo" che renderebbe i dettagli stessi più confusi;

- iride e pupilla;
- cristallino;
- escludere la presenza di eventuali segni di glaucoma congenito, quali epifora, fotofobia e buftalmo (considerare sospetto un diametro corneale orizzontale massimale di oltre 10-10,5 mm); più del 40% dei casi di glaucoma congenito presenta opacità corneali (Barsoum-Homsy *et al.*, 1986; Kim *et al.*, 2018);
- tentare di focalizzare il piano retinico focalizzando l'oftalmoscopio su una maggiore profondità e regolando la luminosità (riducendola).

La Figura 6 riporta il quadro normale e i diversi quadri patologici rilevabili attraverso il test del riflesso rosso.

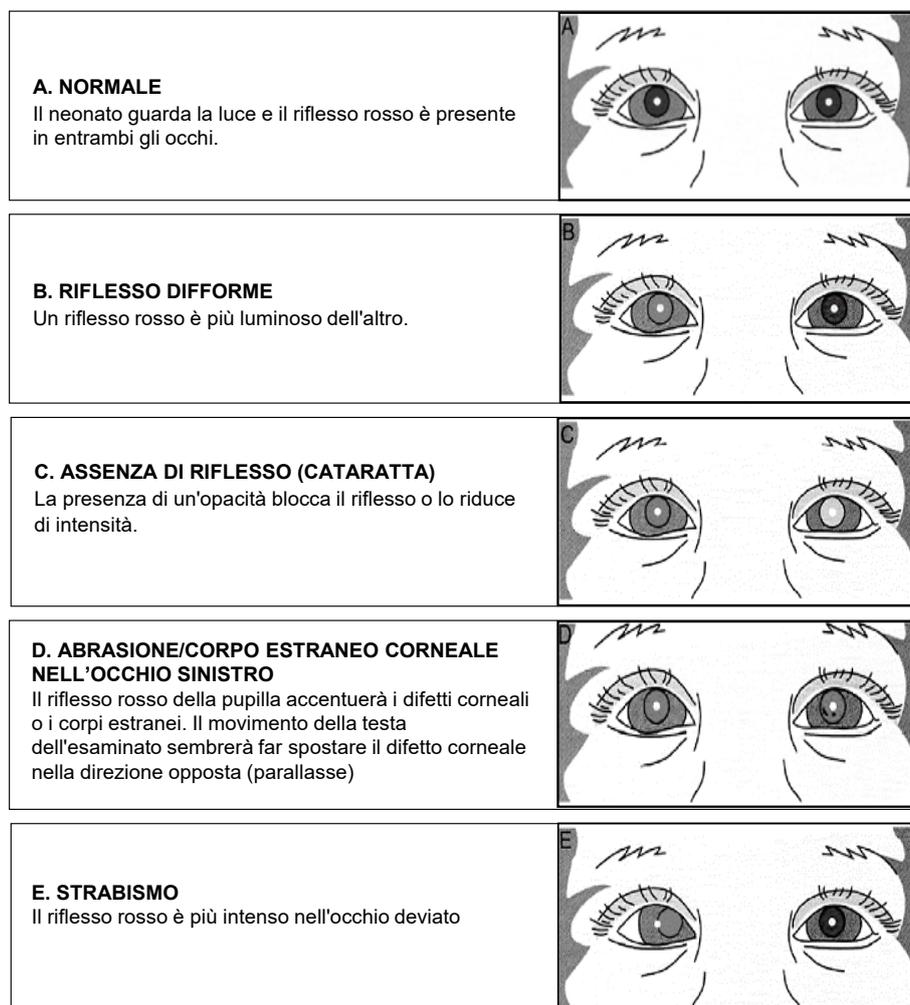


Figura 6. Quadro clinico normale e i diversi quadri patologici rilevabili attraverso il test del riflesso rosso (Fonte: AAP, 2002, modificato da CNMR)

Nella Figura 7 è indicato il percorso diagnostico per neonati senza fattori di rischio, mentre nella Figura 8 è indicato il percorso diagnostico per neonati con fattori di rischio. Infatti, i percorsi diagnostici si differenziano in relazione alla presenza o meno di fattori di rischio in quanto per i neonati sani alla nascita, ma con fattori di rischio oftalmologico, è altamente raccomandata l'esecuzione della valutazione oftalmologica completa precoce, possibilmente prima della dimissione.

In caso di esito patologico (*Refer*) alla valutazione oftalmologica, il neonato andrà preso in carico presso il centro oftalmologico di riferimento per gli interventi e le cure del caso.

In presenza di esito negativo (*Pass*) il bambino sarà comunque preso in carico dal Centro di riferimento per eseguire il follow-up necessario in base alla condizione di rischio.

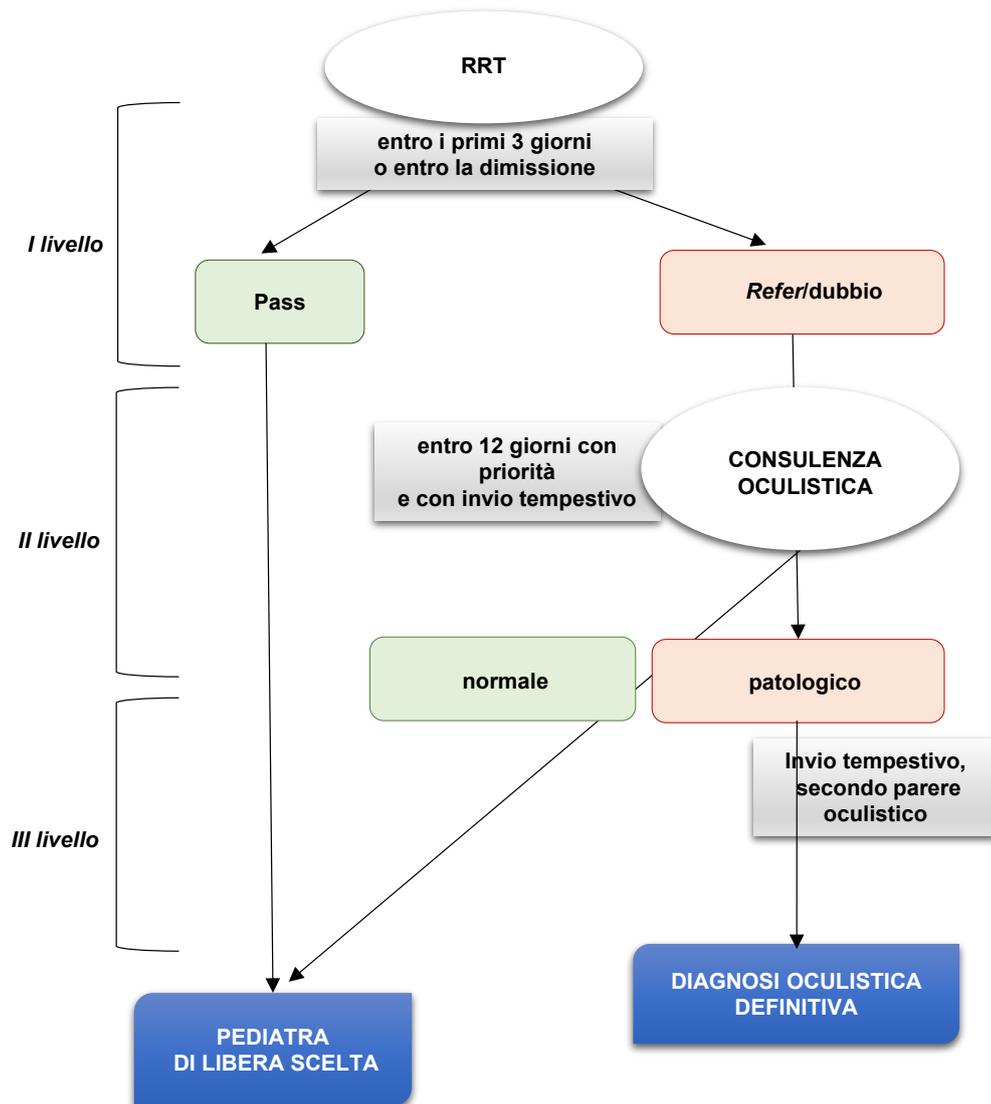


Figura 7. Percorso diagnostico per neonati senza fattori di rischio per deficit visivo a esordio tardivo

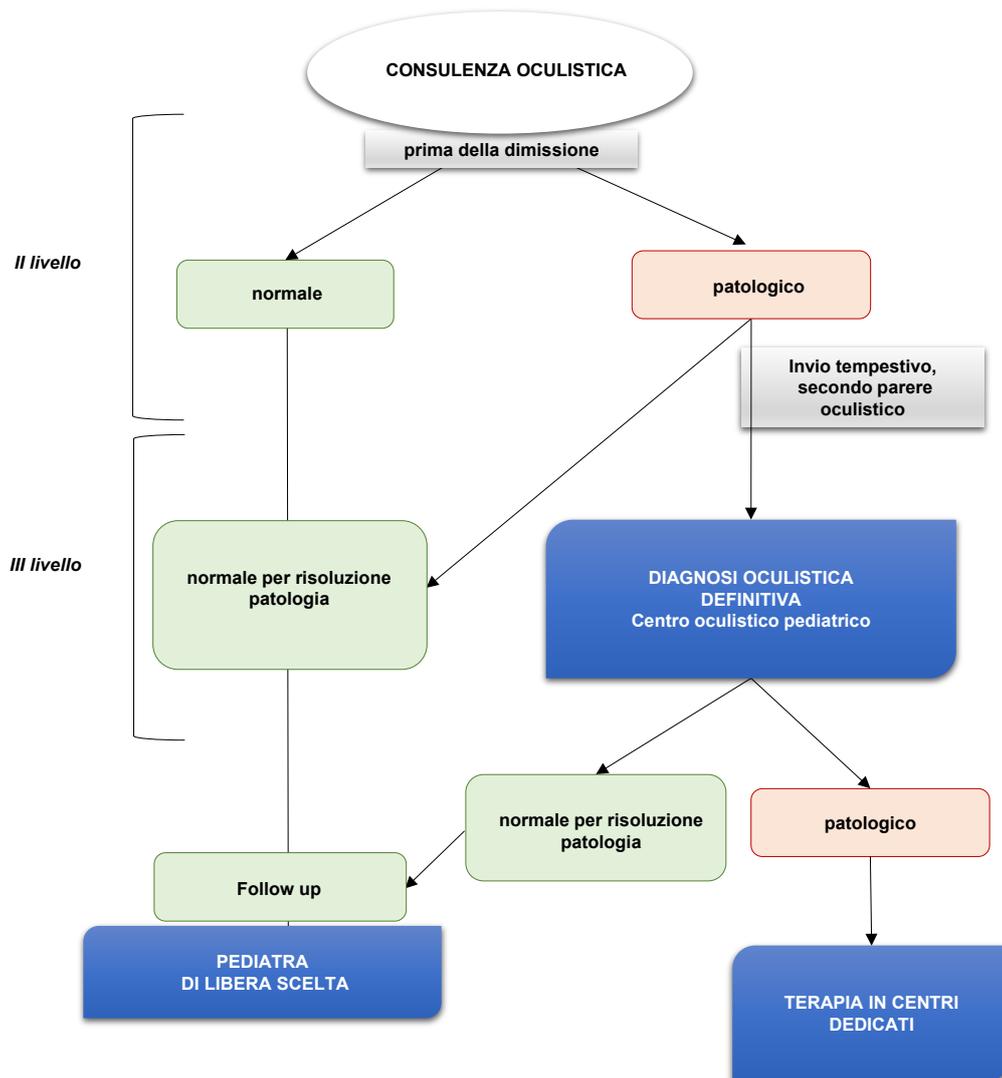


Figura 8. Percorso diagnostico per neonati con fattori di rischio per anomalie oculari a esordio tardivo o progressive

Livelli operativi

Da un punto di vista generale, il successo di un programma di screening è una sfida di grande complessità: essa investe le capacità delle regioni, dei professionisti, del sistema sanitario nel suo insieme e nella sua integrazione col territorio che si integra con la consapevolezza acquisita dai cittadini tramite la comunicazione della prevenzione; in questi scenari è cruciale l'organizzazione dei programmi di screening e l'individuazione del percorso con strumenti atti a garantire la valutazione (Federici, 2007). Lo screening visivo universale volto all'identificazione precoce della cataratta congenita prevede attualmente un approccio diagnostico-assistenziale articolato su tre livelli di complessità:

- *primo livello assistenziale* è rappresentato da tutti i Punti nascita pubblici e privati, accreditati con l’SSN; anche nei Punti nascita allocati in strutture private non accreditate dovrebbe essere comunque garantito lo screening visivo dei neonati, in soluzione solvente o mediante specifiche convenzioni con enti pubblici.
- *secondo livello* è rappresentato dai Servizi di Oftalmologia, autonomi o aggregati alle Unità Operative di Oftalmologia dell’SSN;
- *terzo livello assistenziale* è rappresentato dal Centro o dai centri di Riferimento Regionali specializzati.

Risulta però importante adeguare progressivamente tali livelli organizzativi al modello *Hub & Spoke*, ormai ampiamente diffuso in altri ambiti socio-assistenziali. Il modello organizzativo *Hub & Spoke* (letteralmente “mozzo e ragni”) prevede la costituzione di una rete i cui vari nodi, rappresentati dalle diverse articolazioni delle strutture sanitarie nelle quali viene effettuato lo screening visivo, esprimono livelli di crescente intensità di assistenza e sono tra loro interconnessi. L’utilizzo di tale modello permetterà di costruire una rete di strutture, tra loro interconnesse, secondo livelli crescenti di intensità di cura, che prevedono l’individuazione di centri *Hub* regionali o di macroarea, nei quali si concentrano i livelli maggiori di complessità degli interventi, e un numero di centri periferici *Spoke*, adeguato alla numerosità della popolazione, dove possano venire svolti interventi “basic”, di screening visivo ovvero di minore complessità.

Si parte dunque dall’assunto secondo il quale il percorso diagnostico-assistenziale ha raggiunto un tale livello di complessità per cui è necessario disporre di:

- elevate competenze specialistiche;
- apparecchiature specifiche.

Entrambi questi fattori possono essere assicurati solo in alcuni presidi e non in modo diffuso su tutto il territorio nazionale.

L’attività di screening oftalmologico si configura come un sistema che coinvolge strutture:

- responsabili del primo test di screening RRT presso i Punti nascita e le Terapie intensive neonatali;
- per la conferma diagnostica delle anomalie oculari congenite;
- per il trattamento delle stesse e per la presa in carico globale.

Seguendo il modello assistenziale *Hub & Spoke* il programma di screening oftalmologico dovrebbe essere così articolato:

1. *Centri Spoke*

Il primo livello assistenziale è rappresentato da tutti i Punti nascita pubblici e privati, accreditati con l’SSN; anche nei Punti nascita allocati in strutture private non accreditate dovrebbe essere comunque garantito lo screening visivo dei neonati, in soluzione solvente o mediante specifiche convenzioni con enti pubblici.

In caso di esito positivo o dubbio al termine dello screening eseguito in epoca neonatale o in presenza di particolari fattori di rischio (*vedi* capitoli precedenti), il bambino deve essere indirizzato presso un centro *Hub*. In caso di parto programmato a domicilio, l’organizzazione dello screening visivo presso il punto nascita di riferimento è a carico del professionista che ha praticato l’assistenza al parto.

L’avvenuta esecuzione del test di screening al neonato va registrata, oltre che nella cartella clinica e nella lettera di dimissione del neonato, anche in un Sistema informativo nazionale per il monitoraggio degli screening neonatali uditivo e visivo, collegato a tutti i Punti

nascita e ai rispettivi sistemi informativi regionali; vanno inoltre specificati chiaramente sia l'esito dello screening sia l'eventuale presenza di fattori di rischio oftalmologico.

2. Centri Hub

Sono rappresentati dai centri che hanno il compito di verifica di un risultato *Refer*, oltre che l'inquadramento diagnostico preliminare, l'inserimento dei dati nel Sistema informativo regionale che lo trasmette al Sistema informativo nazionale per il monitoraggio degli screening neonatali, la trasmissione del referto al reparto inviante/Pediatria di libera scelta e la verifica mensile dell'avvenuta valutazione di tutti i neonati inviati per approfondimento.

Risulta evidente che il centro *Hub* è una struttura che può essere dotata di un Punto nascita e di una Terapia intensiva neonatale e pertanto essere in grado di effettuare anche il primo test di screening per tutti coloro che nascono in tale struttura.

Le funzioni che il centro *Hub* dovrebbe garantire sono pertanto:

- fornire informazioni e supporto alla famiglia e *counselling*;
- eseguire la conferma diagnostica del deficit visivo;
- eseguire la diagnosi eziologica del deficit visivo qualora necessario e possibile;
- effettuare la sorveglianza oftalmologica attiva dei neonati con fattori di rischio, ma con test di screening negativo;
- inviare i nati che necessitano di interventi specifici di trattamento e riabilitazione presso i centri *Hub* specializzati;
- effettuare una valutazione multidisciplinare per eventuali ulteriori approfondimenti clinici;
- controllare l'andamento dello screening per eventuali correttivi negli aspetti organizzativi;
- operare una formazione continua del personale che opera presso i centri *Spoke*;
- integrarsi con la Rete dei servizi territoriali, compresa la pediatria di libera scelta, e inviare il referto al reparto inviante/Pediatria di libera scelta;
- inserire dati nel Sistema informativo nazionale per il monitoraggio degli screening neonatali; valutare mensilmente l'esecuzione degli approfondimenti diagnostici in tutti i neonati inviati.

3. Centri Hub specializzati

Sono centri abilitati all'esecuzione di chirurgia oftalmologica pediatrica e dovrebbero possedere i seguenti requisiti:

- personale oftalmologico qualificato strutturato (chirurgo oftalmologo pediatrico, terapeuta in riabilitazione visiva, ortottista);
- disponibilità di neuropsichiatria infantile, psicologo, Pediatria, genetista, neuroradiologo (anche in centri collegati), strumentazione adeguata all'esecuzione di test neuro oftalmologici e test visivi soggettivi e obiettivi, valutazione complessiva della disabilità visiva (attenzione e apprendimento), sala operatoria e servizio anestesiologicalo adeguati all'età pediatrica.

Nella Figura 9 sono descritte le attività in relazione ai diversi livelli operativi.

Indipendentemente dall'età e dalla presenza di fattori di rischio il Pediatria di libera scelta svolge un ruolo essenziale per garantire la salute dei bambini, in termini di prevenzione e qualità assistenziale, anche individuando i casi di di disabilità visiva progressiva o a esordio tardivo, non identificati allo screening neonatale, così da poterli indirizzare presso i centri *Hub* nei tempi idonei per un percorso di intervento abilitativo efficace.

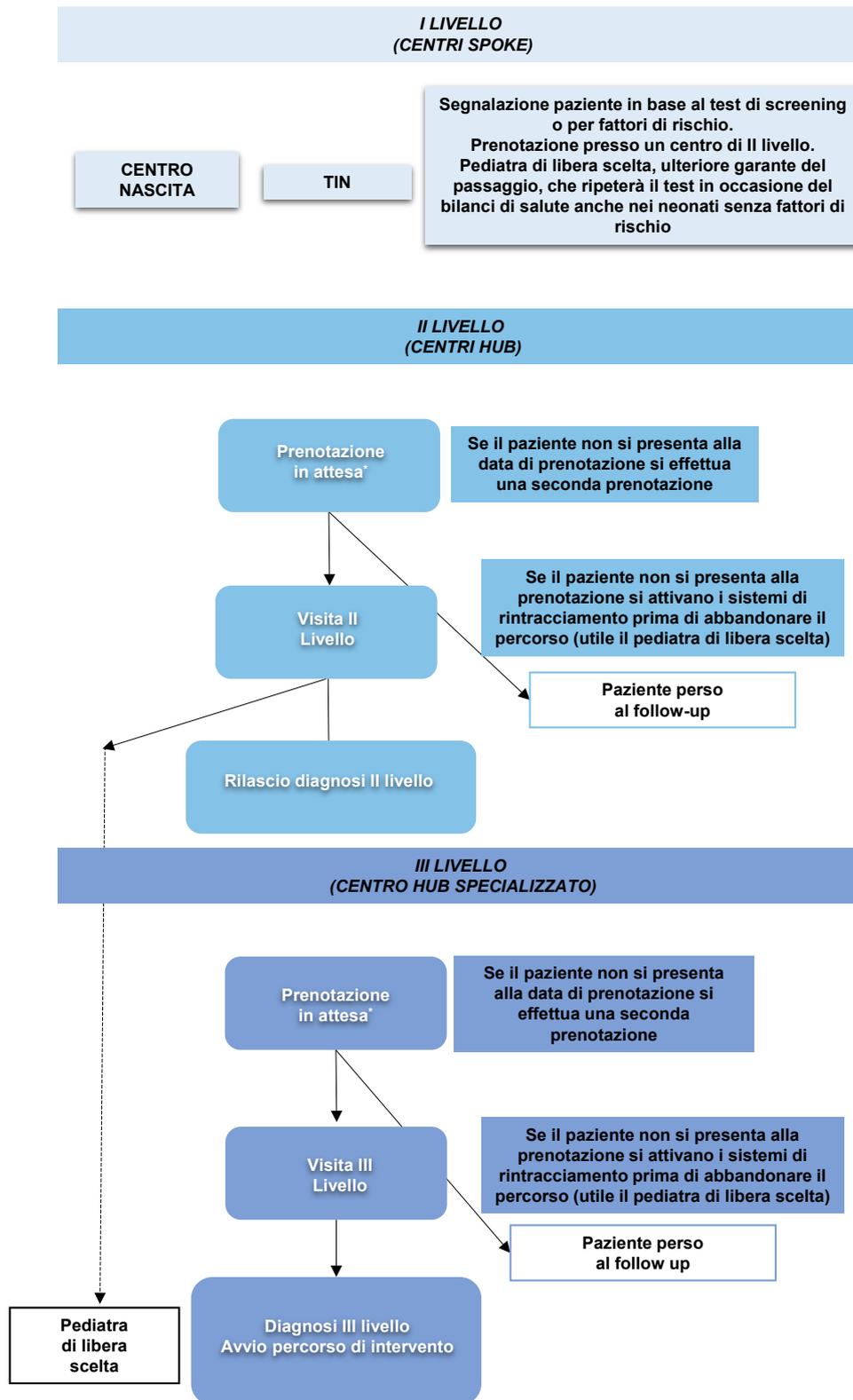


Figura 9. Descrizione dei livelli operativi dello screening neonatale visivo

Indicatori di qualità

Gli Organismi di controllo internazionali raccomandano il controllo periodico degli indicatori di qualità nel programma di screening.

Questi ultimi altro non sono che il monitoraggio dei requisiti minimi che ogni programma di screening deve rispettare per poter essere considerato efficace. Il monitoraggio periodico consente di evidenziare immediatamente le problematiche e intervenire con azioni correttive.

I dati raccolti dovrebbero essere periodicamente condivisi con tutti gli attori coinvolti sia a livello locale che nazionale.

Affinché le informazioni raccolte siano accurate e complete, è necessario definire in maniera chiara ogni indicatore raccolto sia per il numeratore che per il denominatore.

Gli indicatori di qualità dello screening sono:

- Percentuale di tutti i neonati che completano lo screening entro il primo mese di età; lo standard di riferimento raccomandato è superiore al 95% (si accetta la correzione dell'età per i neonati prematuri);
- Percentuale di tutti i neonati che non superano lo screening iniziale e non riescono a eseguire uno screening successivo prima della valutazione oculistica completa; lo standard di riferimento consigliato è inferiore al 4%;
- Percentuale di neonati persi al follow-up, che non hanno una diagnosi documentata, che si sono trasferiti in un altro stato o regione, i cui genitori hanno rifiutato lo screening o non rispondono; lo standard è inferiore al 2%.

RACCOMANDAZIONI INTERNAZIONALI

Le più importanti organizzazioni internazionali (*American Academy of Pediatrics, American Academy of Ophthalmology, American Association for Pediatric Ophthalmology, American Association of Certified Orthoptists*) considerano lo screening visivo RRT neonatale universale un fattore decisivo nella precoce identificazione e intervento delle anomalie oculari congenite, aggiornando negli anni sia gli aspetti generali dello screening visivo che quelli metodologici (AAP, 2002; AAP, 2003; AAP, 2008; AAP, 2012; AAP, 2016; AAP, 2017; Donahue *et al.*, 2016).

In particolare, gli autori dichiarano non necessario l'utilizzo routinario dei farmaci midriatici, raccomandando che l'esecuzione del test del riflesso rosso avvenga in una stanza buia al fine di favorire la naturale dilatazione pupillare.

Consigliano di eseguire, alla nascita e comunque entro i primi 6 mesi, le seguenti valutazioni:

- RRT (segnalando riflesso assente, bianco, attenuato, opacizzato o asimmetrico);
- esame delle strutture oculari (segnalando anomalie strutturali, es. ptosi);
- esame della funzionalità pupillare (segnalando forma irregolare, diametro asimmetrico, reazione alla luce scarsa e/o asimmetrica).

Procedure raccomandate

In Italia la figura professionale demandata a eseguire lo screening oculare neonatale è quella del Pediatra/Neonatologo presso il Punto nascita, adeguatamente formato, o dell'oftalmologo, se presente, e successivamente del Pediatra di libera scelta.

Lo screening ha una durata media di circa 10-15 minuti totali con lo schema seguente:

1. Eseguire il test in un ambiente in cui sia possibile ottenere il buio o la penombra
2. Effettuare il test a entrambi gli occhi in ogni sessione.
3. Eseguire lo screening il 2°-3° giorno dopo la nascita, e in ogni caso prima della dimissione
4. Eseguire l'esame mentre il neonato è tranquillo in braccio o nel lettino per rendere più semplice la procedura.
5. Sottoporre a screening tutti i neonati sani e senza fattori di rischio oftalmologico.
6. Ispezionare accuratamente la regione orbitaria, valutare la simmetria e la conformazione palpebrale.
7. Annotare su apposita scheda i risultati del test ispettivo, segnalando i reperti anomali
8. Eseguire un secondo test prima della dimissione dal nido in presenza di esame dubbio a causa dell'irrequietezza del neonato.
9. Effettuare un periodico controllo degli strumenti.

FORMAZIONE DEGLI OPERATORI SANITARI

In Italia, l'articolo 38, comma 2, dei nuovi LEA (DPCM 12 gennaio 2017) in vigore dal 19 marzo 2017, garantisce a tutti i neonati “le prestazioni necessarie e appropriate per la diagnosi precoce delle malattie congenite previste dalla normativa vigente e dalla buona pratica clinica, incluse quelle per la diagnosi precoce della sordità congenita e della cataratta congenita, nonché quelle per la diagnosi precoce delle malattie metaboliche ereditarie”.

Attualmente, nel nostro Paese, lo screening uditivo e visivo, pur essendo effettuato nella maggior parte delle regioni, non ha ancora i caratteri di universalità e di standardizzazione delle metodologie di attuazione, obiettivo che dovrebbe essere raggiunto in ottemperanza alla normativa e per contrastare le disuguaglianze presenti sul territorio nazionale.

Esistono criticità nell'adesione al percorso di screening nelle diverse fasi, per superare ciò è opportuno considerare tra i temi dei piani formativi anche l'informazione alla popolazione, necessaria per focalizzare l'attenzione dei genitori sull'importanza degli screening neonatali in generale, e dello screening uditivo e visivo in particolare, per conoscere i benefici della prevenzione precoce di patologie congenite, croniche, invalidanti e ad alto impatto socio-economico.

A questo scopo è necessario organizzare programmi formativi dedicati alle figure professionali coinvolte nel percorso nascita, e direttamente nel percorso di screening neonatale, al fine di fornire ai genitori informazioni corrette ed esaustive, sin dalle sue fasi iniziali, in particolare in occasione dei CAN, per accrescere la consapevolezza, la cultura della prevenzione e dell'*health literacy* in generale, utili ad accogliere l'offerta del diritto alla salute, garantito dai LEA a tutti i nuovi nati.

In considerazione di quanto detto si ravvisa l'opportunità di fornire indicazioni generali per organizzare una formazione regionale coerente con l'offerta formativa nazionale, nel rispetto delle esigenze specifiche delle singole regioni. Quindi, nella fase pre-organizzativa, è auspicabile che vengano individuati i bisogni formativi specifici del territorio regionale di appartenenza degli operatori sanitari, attraverso lo sviluppo di apposite *survey* mirate alla individuazione di criticità relative ai percorsi di screening neonatali.

Percorso di formazione a cascata rivolto ai formatori regionali

Lo screening neonatale è un programma complesso, integrato e multidisciplinare di prevenzione sanitaria secondaria, che necessita di formazione continua e specifica sull'intero percorso: dalla informazione ai futuri genitori, al test di screening neonatale, alla presa in carico e al trattamento del neonato, alla informatizzazione e gestione dei dati, alla conoscenza delle buone pratiche, anche internazionali.

Certamente *gold standard* e buone pratiche costituiscono un modello di riferimento per un corso centralizzato, rivolto ai formatori regionali, che possono a loro volta formare le figure professionali facenti parte dei Punti nascita in cui si effettua lo screening uditivo neonatale e visivo, coinvolgendo anche i Pediatri di libera scelta che seguono i neonati dopo la nascita, in ogni Regione e Provincia Autonoma.

Per il raggiungimento di tale modello si raccomandano alcuni principi generali di riferimento, considerato che gli obiettivi del percorso formativo dovrebbero essere basati sul miglioramento delle conoscenze relative agli aspetti tecnici e organizzativi connessi al sistema screening

neonatali, e sulla condivisione delle esperienze e buone pratiche fra le diverse Regioni e Province Autonome sulla organizzazione e la realizzazione dei programmi di tali screening.

In particolare sarebbe necessario: potenziare le capacità di identificazione dei soggetti a rischio, mirati a una diagnosi precoce e per realizzare interventi tempestivi, contemplando anche i casi a insorgenza tardiva; approfondire la conoscenza dei ruoli e dei soggetti istituzionali regionali e nazionali relativamente alle varie fasi del percorso di screening e ai flussi informativi ed epidemiologici; saper valutare e utilizzare i dati relativi alle attività del programma di screening; conoscere gli interventi educativi e riabilitativi precoci e di stimolazione sensoriale, differenziati per medici neonatologi e pediatri di base, e per le altre discipline sanitarie non mediche, anche riguardo alle possibilità offerte dalle strutture territoriali e/o associative presenti nel territorio; acquisire modalità di comunicazione efficace rivolta alle famiglie, ai *caregiver* e al personale sanitario, contemplando anche approfondimenti relativi al *parent training*.

Sviluppo di corsi di formazione a distanza

La Formazione A Distanza (FAD) su queste tematiche rappresenta un ulteriore straordinario strumento per raggiungere efficacemente grandi numeri (corsi FAD a bassa interazione) e gruppi più contenuti (corsi FAD a media-alta interazione) di professionisti sanitari, con costi contenuti e senza oneri a carico di docenti e discenti fruitori da sostenere, in termini di tempi e costi, per partecipare a eventi di formazione in modalità residenziale.

Negli ultimi anni la formazione a distanza ha raggiunto alti livelli qualitativi anche relativamente alle metodologie didattiche applicate. Ne è dimostrazione la Piattaforma per la Formazione a Distanza dell'ISS (EDUISS – www.eduiss.it) dove da anni il Gruppo di lavoro Tecniche e metodologie per la FAD del Servizio di formazione – ISS sviluppa e eroga corsi FAD ispirati metodologicamente ai principi del *Problem-based Learning* (PBL), una modalità didattica di apprendimento attivo applicata efficacemente in ambito sanitario basata su:

- problema iniziale ispirato al contesto lavorativo dei partecipanti per stimolare la definizione da parte dei discenti dei propri obiettivi specifici di apprendimento;
- attivazione di conoscenze pregresse (*experience-embedded learning*);
- orientamento alla responsabilizzazione del partecipante per il proprio apprendimento (*self-direct learning*);
- impegno alla rielaborazione delle conoscenze acquisite, nell'ottica del *learning by doing* (Barrows *et al.*, 1980; Barbina *et al.* 2016).

INFORMAZIONE ALLE FAMIGLIE

Esistono alcune criticità nell'adesione alle diverse fasi del percorso di screening neonatale e, allo scopo di migliorare la situazione, anche l'informazione alla popolazione sui temi inerenti l'importanza dello screening udivo neonatale e visivo garantito dai LEA, in termini di prevenzione di patologie croniche e invalidanti, potrebbe giovare di una campagna informativa rivolta alla popolazione generale e di specifiche informazioni rivolte al target dei genitori sui due screening garantiti dai LEA.

In questa ottica è stato redatto il modello "Informativa Screening neonatale universale udito e vista"; prodotto nell'ambito dell'Azione Centrale – Progetto esecutivo CCM 2018 "Sordità infantile e patologie oculari congenite. Analisi dell'efficacia ed efficienza dei protocolli di screening uditivo e visivo neonatale" e disponibile come Appendice A allegata alle presenti Raccomandazioni.

Possibili adattamenti del testo potranno essere effettuati al fine di aumentare l'efficacia della comunicazione, in considerazione della popolazione destinataria o delle eventuali informative già in uso, ma la struttura e il contenuto del modello nazionale dovranno essere rispettati il più possibile, al fine di garantire una modalità di comunicazione uniforme e coerente sul territorio nazionale.

In particolare, si raccomanda di presentare il modello in una forma facilmente consultabile (es. dépliant, opuscolo), possibilmente a colori e con delle immagini.

Tale materiale dovrà essere reso disponibile sia su supporto cartaceo che elettronico, consultabile sui siti/app/spazi social informativi delle strutture sanitarie e delle Regioni/Province Autonome. Il testo dovrà essere disponibile in italiano, in inglese e nelle lingue più diffuse tra la popolazione locale, tenendo conto anche delle etnie presenti tra le fasce di popolazione straniera. Inoltre, per essere accessibile a tutti dovrà essere stampato in format diversi, ad esempio in Braille per le persone non vedenti, con caratteri ingranditi per gli ipovedenti, integrato con immagini per le persone sorde.

Le Regioni/Province Autonome, dopo aver predisposto le proprie informative sulla base delle presenti indicazioni e successivi aggiornamenti, sono invitate a trasmetterle al Centro Nazionale Malattie Rare dell'ISS, che provvederà a pubblicarle sul proprio sito istituzionale e a inoltrarle al Ministero della Salute, per opportuna condivisione.

L'informativa dovrà essere offerta ai futuri genitori già nel corso della gravidanza, nelle diverse occasioni del percorso nascita, nei Consultori familiari, nei Punti nascita, in occasione dei corsi di accompagnamento alla nascita, dei controlli ostetrici, così che, quando sarà nuovamente offerta in occasione dell'evento nascita, essa risulti già il più possibile nota e compresa. Infatti, offrire l'informativa esclusivamente nel momento subito dopo il parto, potrebbe determinare qualche criticità in termini di adesione allo screening da parte dei genitori.

Occorre attivare un processo di conoscenza e consapevolezza nei genitori fin dal periodo precedente la nascita, affinché possano riconoscere con serenità il diritto alla salute rappresentato dallo screening udivo neonatale e visivo, garantito dai LEA a tutti i nuovi nati.

A questo scopo si rende necessario il coinvolgimento di tutti gli operatori del settore materno-infantile che, con il loro operato, possono essere determinanti nel favorire l'aderenza allo screening da parte dei genitori, offrendo informazioni coerenti, corrette ed esaustive.

AMBITI DI IMPLEMENTAZIONE DEL SISTEMA DI SCREENING VISIVO NEONATALE

Sin dalla nascita ogni persona manifesta bisogni che richiedono risposte diversificate, non solo in rapporto alle condizioni di salute, ma soprattutto in relazione allo sviluppo motorio, psichico, relazionale, emotivo e sociale.

Azioni quali ad esempio l'attenzione ai primi 1000 giorni di vita, la promozione delle vaccinazioni, degli screening neonatali, degli stili di vita salutari, si sono rivelate determinanti per evitare patologie responsabili anche di considerevoli ripercussioni per la salute e decisive per il benessere della popolazione.

È noto che la tutela globale della salute rappresenta un obiettivo raggiungibile attraverso prestazioni rivolte direttamente al bambino, che in Italia, l'SSN, offre sin dall'epoca preconcezionale, per poi proseguire durante la gravidanza e dopo la nascita.

La visione è la funzione che permette di percepire il mondo che ci circonda attraverso la vista, il più importante dei nostri sensi, da tutelare prima e dopo la nascita.

In linea con una prospettiva di tutela della salute del nascituro prima e del futuro adulto poi, come confermato anche dalle prestazioni incluse nei LEA (DPCM del 12 gennaio 2017), il Ministero della Salute, ribadendo il valore strategico della fase dei "primi 1000 giorni di vita: dal concepimento ai due anni di età", considera prioritarie le azioni a favore della salute preconcezionale e di sostegno alla coppia prima e dopo la nascita (art. 24 "Assistenza sociosanitaria ai minori, alle donne, alle coppie, alle famiglie"), della tutela della gravidanza e della maternità (art. 59 "Assistenza specialistica ambulatoriale per le donne in stato di gravidanza e a tutela della maternità"), delle vaccinazioni (art. 4 "Assistenza sanitaria di base"), nonché della diagnosi precoce di malattie congenite, delle malattie metaboliche ereditarie, della sordità e dell'ipovisione (art. 38 "Ricovero ordinario per acuti"), senza tralasciare la garanzia di equità nelle prestazioni anche per i minori stranieri presenti sul territorio nazionale (art. 62 "Cittadini di Stati non appartenenti all'Unione europea iscritti al Servizio sanitario nazionale").

In particolare, il citato articolo 38 "Ricovero ordinario per acuti", comma 2, recita:

"Nell'ambito dell'attività di ricovero ordinario sono garantite tutte le prestazioni cliniche, mediche e chirurgiche, ostetriche, farmaceutiche, strumentali e tecnologiche necessarie ai fini dell'inquadramento diagnostico, della terapia, inclusa la terapia del dolore e le cure palliative, o di specifici controlli clinici e strumentali; sono altresì garantite le prestazioni assistenziali al neonato, nonché le prestazioni necessarie e appropriate per la diagnosi precoce delle malattie congenite previste dalla normativa vigente e dalla buona pratica clinica, incluse quelle per la diagnosi precoce della sordità congenita e della cataratta congenita, nonché quelle per la diagnosi precoce delle malattie metaboliche ereditarie individuate con decreto del Ministro della salute in attuazione dell'art. 1, comma 229, della Legge 27 dicembre 2013, n. 147, nei limiti e con le modalità definite dallo stesso decreto".

Con l'applicazione del DPCM di definizione dei LEA si prevede che il *sistema screening* vada a regime su tutto il territorio nazionale e che quindi sia implementato il processo utile a garantire il raggiungimento della massima omogeneità nell'applicazione della diagnosi precoce neonatale, di idonei standard qualitativi, per ottimizzare i tempi di intervento per la presa in carico clinica e riabilitativa e favorire l'uso efficiente delle risorse.

In Italia tale attività preventiva è stata progressivamente implementata grazie a programmi e progetti regionali, anche in seguito all'impulso fornito dal Piano Nazionale per la Prevenzione 2014-2018, esteso al 2019, in particolare nell'ambito del Macro Obiettivo 2 "Prevenire le

conseguenze dei disturbi neurosensoriali, area ipovisione e cecità”. Questo, nel suo “quadro logico centrale” dedicato ai provvedimenti attuativi, prevedeva quale “strategia” lo screening oftalmologico neonatale; “obiettivo centrale” era quello di effettuare lo screening oftalmologico in tutti i punti nascita; mentre l’“indicatore centrale” era dato dalla proporzione tra il numero di neonati sottoposti a screening oftalmologico neonatale in relazione al numero di tutti i nati nel periodo analizzato.

I programmi regionali e i relativi progetti realizzati sono riportati nella Relazione al Parlamento annuale sullo stato di attuazione delle politiche di prevenzione della cecità, l’educazione e la riabilitazione visiva (L 284/97) per l’anno 2018.

L’attuale scenario relativo al sistema screening, considerato nel suo complesso, richiede una migliore realizzazione dei percorsi sanitari, educativi, formativi, informativi e di sensibilizzazione, una maggiore attenzione ai bisogni delle famiglie e dei *caregiver* e alla sostenibilità, affinché si possa realizzare un’equa, effettiva ed efficace presa in carico e inclusione delle persone con disabilità visiva.

La letteratura scientifica e le esperienze internazionali indicano che è importante concentrare gli sforzi principalmente su ambiti relativi a formazione professionale, informazione alle famiglie sin dalle fasi iniziali del percorso nascita (CAN), promozione nei diversi setting dell’importanza di un intervento precoce e tempestivo, organizzazione dei servizi, supporto alle famiglie dopo la diagnosi e durante il percorso di presa in carico, comunicazione e collaborazione interdisciplinare. Tra le attività e gli ambiti che meritano maggiore attenzione per la buona riuscita del sistema di screening neonatale emerge primariamente la necessità di sviluppare e sostenere un’organizzazione sanitaria in rete, innovativa ed efficiente.

È necessario dunque, in generale, realizzare un sistema sinergico di organizzazione, sorveglianza e *governance* in collaborazione tra Ospedale e Territorio, implementare il sistema di comunicazione e collaborazione tra gli Ospedali e i Pediatri di libera scelta, garantire una adeguata comunicazione tra i servizi, anche per ridurre il grado di frustrazione dei genitori/*caregiver* in termini di gestione dell’assistenza sanitaria.

Punti di forza e ambiti di miglioramento del sistema di screening visivo neonatale

In Italia la prevenzione realizzata tramite l’inserimento dello screening visivo nei LEA è espressione di garanzia del diritto alla salute sin dall’epoca neonatale e per tutto il corso della vita.

L’auspicio che il sistema migliori sempre più, espresso dalla comunità scientifica, dai cittadini e dalle associazioni dei pazienti e dei loro familiari, è condiviso e sostenuto dal lavoro sinergico tra istituzioni, esperti, società scientifiche, cittadini, associazioni.

Quali ambiti di miglioramento è possibile considerare:

- *Sistema informativo nazionale per il monitoraggio degli screening neonatali uditivo e visivo*
I CDC auspicano che i sistemi, la sanità pubblica e i servizi clinici e informatici sanitari nazionali possano raccogliere e scambiare dati, aiutando la connessione tra le diverse attività. È noto che la mancanza di dati standardizzati rende difficile l’acquisizione del numero reale di bambini che presentano sordità e che necessitano di servizi e di intervento tempestivo. Per garantire la migliore realizzazione dello screening una specifica proposta normativa dovrebbe istituire un Sistema informativo nazionale per il monitoraggio degli screening neonatali, collegato a tutti i Punti nascita e ai rispettivi sistemi informativi regionali.

La creazione di una rete digitale di coordinamento e controllo dei programmi di screening permetterebbe il monitoraggio centrale di tutti i neonati sottoposti a screening nei Punti nascita regionali, in un unico Sistema, in un formato standard. La possibilità di accesso al Sistema faciliterebbe il processo degli screening neonatali nel suo insieme, riducendo le dispersioni, favorendo la presa in carico, dalla diagnosi al follow-up, contrastando i ritardi, l'ansia dei genitori e i relativi costi, in termini umani ed economici.

Il Gruppo di Ricerca per la prevenzione delle disabilità neurosensoriali dell'INAPP ha progettato un Sistema di monitoraggio nazionale per lo screening udivo neonatale, implementato anche per lo screening visivo, che potrebbe essere utilizzato in stretta collaborazione con l'ISS, che risulterebbe utile anche per migliorare, a livello nazionale, la programmazione di politiche sanitarie, l'uso adeguato delle risorse economiche, professionali e umane, anche a livello locale e sostenere così il progetto terapeutico e riabilitativo individuale, con la partecipazione del paziente, la sua famiglia e la comunità. Un approccio innovativo alla registrazione dei dati fornirebbe una analisi statistica automatizzata, per un controllo trasparente di efficacia ed efficienza della strategia operativa "in itinere". Inoltre, i dati raccolti risulterebbero utili per le attività di ricerca sulle disabilità neurosensoriali.

- *Fascicolo sanitario elettronico*

Il Fascicolo Sanitario Elettronico (FSE) rappresenta per l'Italia uno strumento tecnologico unico e innovativo in grado di permettere l'interazione tra i professionisti della salute e tra il cittadino e il medico, con un approccio *life-course*. È lo strumento attraverso il quale il cittadino può tracciare e consultare tutta la storia della propria vita sanitaria, condividendola con i professionisti sanitari per garantire un servizio più efficace ed efficiente. L'alimentazione del Fascicolo tramite l'inserimento dei documenti socio-sanitari garantisce la tracciabilità della storia clinica del cittadino in qualunque momento e in qualunque luogo egli si trovi, in totale sicurezza. Anche in caso di mobilità, il medico che prenderà in cura il paziente potrà accedere ai dati e ai documenti necessari per le finalità di cura, evitando che il paziente debba avere con sé tutti i documenti cartacei. Il Medico di Medicina Generale (MMG) o il Pediatra di libera scelta (PLS) rivestono un ruolo fondamentale per l'attivazione e il popolamento del FSE che, a maggior ragione, coinvolge tutti i professionisti del Servizio sanitario, che quando necessario, previa autorizzazione da parte dell'assistito, possono consultare i dati e la documentazione relativa alla sua storia clinica. Tutto ciò riveste particolare importanza anche per l'implementazione del sistema screening neonatale e in particolare per la possibile condivisione tra i professionisti sanitari delle informazioni relative ai singoli neonati, sin dalla nascita.

- *Rapporto sul Certificato di Assistenza al Parto*

Il Rapporto sul Certificato di Assistenza al Parto (CeDAP) a cura dell'Ufficio di Statistica della Direzione generale della digitalizzazione, del sistema informativo sanitario e della statistica del Ministero della Salute, illustra le analisi dei dati rilevati annualmente dal flusso informativo del CeDAP, relativi all'evento nascita su tutto il territorio nazionale. La rilevazione, istituita dal Decreto del Ministro della Sanità del 16 luglio 2001, n. 349, Regolamento recante "Modificazioni al certificato di assistenza al parto, per la rilevazione dei dati di sanità pubblica e statistici di base relativi agli eventi di nascita, alla natimortalità e ai nati affetti da malformazioni" costituisce a livello nazionale la più ricca fonte di informazioni sanitarie, epidemiologiche e socio-demografiche relative all'evento nascita, rappresentando uno strumento essenziale per la programmazione sanitaria nazionale e regionale. Tale strumento fornisce informazioni di carattere sanitario, epidemiologico e socio-demografico, molto importanti ai fini della sanità pubblica e della statistica sanitaria

e indispensabili per la programmazione sanitaria nazionale e regionale. Il Rapporto nazionale CeDAP evidenzia che la disponibilità di dati attendibili e accurati risulta essenziale per supportare le politiche di sanità pubblica (www.salute.gov.it). Attualmente sta proseguendo l'iter istituzionale di aggiornamento del certificato CeDAP e, durante la realizzazione delle attività progettuali dell'Azione Centrale CCM, è stata avviata una riflessione circa l'opportunità di proporre al Ministero della Salute l'inserimento della raccolta relativa ai risultati dell'esecuzione dei test di screening neonatali uditivo e visivo.

– *Formazione dedicata agli operatori sanitari*

Considerato che lo screening neonatale rappresenta uno strumento strategico della pediatria preventiva, i corsi di formazione e aggiornamento rivolti ai professionisti della salute, devono vertere in particolare sui rischi e sulle azioni protettive realizzabili sin dalla fase pre-concezionale e utili a tutelare la salute visiva, sul significato di un risultato positivo allo screening visivo neonatale, sui percorsi per la presa in carico, sugli aspetti clinici relativi alla ipovisione, sull'importanza dei processi riabilitativi e comunicativo-relazionali, anche a garanzia della qualità delle informazioni offerte dagli operatori sanitari ai genitori/*caregiver* coinvolti.

È importante considerare la correlazione funzionale tra le diverse reti, tra cui quella delle malattie rare, attualmente impegnate nelle attività di prevenzione secondaria, in particolare la connessione con i Registri Regionali e il Registro Nazionale Malattie Rare dell'ISS.

Le organizzazioni sanitarie necessitano ancora di una migliore programmazione basata su prove di efficacia, che permetta di offrire la continuità delle cure, la promozione di servizi immediati, più aggiornati, più accessibili e più flessibili, la realizzazione di attività di informazione ed educazione, maggiormente basati sui bisogni e le aspettative delle famiglie con bambini ipoacusici, considerando che la formazione dedicata ai professionisti della salute e la corretta e adeguata comunicazione rivolta ai target di interesse, sono le leve più efficaci nelle organizzazioni sanitarie.

L'RRT rappresenta sicuramente – e testimonianza ne è la sua solida diffusione a livello internazionale – il livello di base dal quale partire per rendere organico a livello nazionale uno screening neonatale di aspetti fondamentali dell'anatomia e funzione visiva. La crescita di una vera e propria “cultura della prevenzione” anche in questo campo sarà resa tangibile dalla diffusione dell'informazione ai vari stakeholder e dalla facilitazione nella raccolta dei dati, rappresentata dall'inserimento della prestazione nel Fascicolo Sanitario Elettronico, e nell'esame longitudinale del singolo individuo; l'aspetto organizzativo legato al follow-up dei quadri normali e patologici delineato precedentemente permetterà di ottimizzare tempi e risorse e di guadagnare salute.

Nell'ambito della organizzazione della rete assistenziale del Servizio sanitario nazionale il percorso innovativo della Sanità digitale svolgerà un ruolo chiave, anche per la prevenzione della ipovisione, rendendo il sistema nel suo insieme più solido e maggiormente competitivo, anche a livello internazionale.

In conclusione, ci si augura che la crescita della cultura della prevenzione possa, in un futuro prossimo, portare all'ampliamento delle potenzialità diagnostiche dello screening visivo, possibilmente mediante una visita oculistica opportunamente calibrata nel luogo e nel tempo, anche con eventuale dilatazione pupillare farmacologica dopo valutazione del rapporto costo/beneficio su larga scala. L'ipovisione e la cecità, che tracciano spesso le loro radici in processi perinatali, sono frequentemente prevenibili ed è dovere morale e scientifico della comunità sanitaria nazionale protendere al massimo i propri sforzi per ampliare le basi per una crescita serena dell'individuo, realizzando appieno quella condizione di benessere psicofisico che la WHO ha posto a definizione della *salute*.

BIBLIOGRAFIA DELLA SECONDA PARTE

- AAP (American Academy of Pediatrics). Committee on practice and ambulatory medicine and section on ophthalmology. Eye examination and vision screening in infants, children and young adults. *Pediatrics* 1996;98:153-57.
- AAP (American Academy of Pediatrics). Red Reflex Subcommittee. Red Reflex examination in infants. *Pediatrics* 2002;109:980-81.
- AAP (American Academy of Pediatrics), American Association of Pediatric Ophthalmology and Strabismus, and the American Academy of Ophthalmology. Eye examination in infants, children and young adults by pediatricians. *Pediatrics* 2003;11(4):902-07.
- AAP (American Academy of Pediatrics). Section on Ophthalmology; American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus: Red reflex examination in neonates, infants and children. *Pediatrics* 2008;122:1401-404.
- AAP (American Academy of Pediatrics). Section on Ophthalmology; American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus; American Academy of Ophthalmology; American Association of Certified Orthoptists. Procedures for the evaluation of the visual system by pediatricians. *Pediatrics* 2016;137(1).
- Al Oum M, Donati S, Cerri L, Agosti M, Azzolini C. Ocular alignment and refraction in preterm children at 1 and 6 years old. *Clin Ophthalmol* 2014;8:1263-268
- Alami B, Maadane A, Sekhsoukh R. Ankyloblepharonfiliformeadnatum: a case report. *Pan Afr Med J* 2013;15:15.
- Al-Umran KU, Pandolfi M. Corneal diameter in premature infants. *Br J Ophthalmol* 1992;76:292-93.
- American Academy of Ophthalmology (AAO). *Preferred practice patterns. Pediatric eye evaluations 2017*. San Francisco, CA: AAO; 2017. Disponibile all'indirizzo: <https://www.aao.org/preferred-practice-pattern/pediatric-eye-evaluations-ppp-2017>, ultima consultazione: 8 giugno 2022.
- Anderson KS, Amos CS, Boppana S, Pass R. Ocular abnormalities in congenital cytomegalovirus infection. *J Am Optom Assoc* 1996;67(5):273-78.
- Antoszyk, J.K. Antoszy K. AA. *Persistent primary hyperplastic vitreous in current ocular therapy*. Philadelphia: Saunders company; 2000. pp. 642-44.
- Archer SM, Sondhi N, Helveston EM. Strabismus in infancy. *Ophthalmology*. 1989;96(1):133-37.
- Arnold SR, Ford-Jones EL. Congenital syphilis: A guide to diagnosis and management. *Paediatr Child Health* 2000;5(8):463-69.
- Assemblea Generale delle Nazioni Unite, risoluzione adottata il 16 dicembre 2006, A/RES/61/106, "Convenzione delle Nazioni Unite sui diritti delle persone con disabilità". Assemblea Generale delle Nazioni Unite: New York; 2006.
- Bainbridge JW, Mehat MS, Sundaram V, Robbie SJ, Barker SE, Ripamonti C, *et al*. Long-term effect of gene therapy on Leber's congenital amaurosis. *N Engl J Med* 2015;372(20):1887-97.
- Barsoum-Homsy M, Chevrette L. Incidence and prognosis of childhood glaucoma. A study of 63 cases. *Ophthalmology* 1986;93(10):1323-7.
- Barrows HS, Tamblyn RM. *Problem-based Learning: an approach to medical education*. New York: Springer Publishing Company; 1980.
- Bermejo E, Martínez-Frías ML. Congenital eye malformations: clinical-epidemiological analysis of 1,124,654 consecutive births in Spain *Am J Med Genet* 1998;75(5):497-504.

- Bubbico L, Ferlito S, Antonelli G, Martini A, Pescosolido N. Hearing and vision screening program for newborns in Italy. *Ann Ig* 2021;33(5):433-42.
- Cagini, C, Tosi, G, Stracci, F, Rinaldi VE, Verrotti A. Red reflex examination in neonates: evaluation of 3 years of screening. *Int Ophthalmol* 2017;37:1199-1204.
- Cavazza S, Laffi GL, Lodi L, Tassinari G, Dall'Olio D. Congenital dacryocystocele: diagnosis and treatment. *Acta Otorhinolaryngol Ital* 2008;28(6):298-301.
- Cerruti Mainardi P. Cri du Chat syndrome. *Orphanet J Rare Dis* 2006 ;1(33).
- Cibis Tongue A, Cibis GW. Bruckner test. *Ophthalmology* 1981;88(10):1041-044.
- Cittadinanza attiva Onlus. *Presentazione report "Percorso nascita". Percorso nascita: i centri più grandi offrono maggiori tutele. Necessario uniformare i servizi delle Regioni per garantire uguale accesso a prestazioni e screening neonatali.* Roma: Cittadinanza attiva Onlus; 27 settembre 2012. www.cittadinanzattiva.it/comunicati/salute/maternita-fertilita/3977-presentazione-report-percorso-nascita.html, ultima consultazione: 8 giugno 2022.
- Clark-Gambelunghe MB, Clark DA. Sensory development. *Pediatr Clin North Am* 2015;62(2):367-84.
- Clinical Skills. How to test for the red reflex test in a child. *Community Eye Health Journal* 2014;27(6):36.
- Dale N, Salt A. Early support developmental journal for children with visual impairment: the case for a new developmental framework for early intervention. *Child Care Health Dev* 2007; 33(6):684-90.
- Day S. Normal and abnormal visual development. In: David T (Ed.). *Pediatric ophthalmology*. Section 1. Chapter 2. Oxford UK: Blackwell Science;1997. p. 13-28.
- Desir J, Abramowicz M. Congenital hereditary endothelial dystrophy with progressive sensorineural deafness (Harboyan syndrome). *Orphanet J Rare Dis* 2008;3:28.
- Dietz H. Marfan Syndrome. 2001 Apr 18 [Updated 2017 Oct 12]. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al. (Ed.). *GeneReviews*®. Seattle, WA: University of Washington; 1993-2022.
- Dollfus H, Verloes A. Dysmorphology and the orbital region: a practical clinical approach. *Survey of Ophthalmology* 2004;49(6):547-61.
- Donahue S, Nixon C, Section on Ophthalmology, American Academy of Pediatrics; Committee on Practice and Ambulatory Medicine, American Academy of Pediatrics; American Academy of Ophthalmology; American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus; American Association of Certified Orthoptists. Visual system assessment in infants, children, and young adults by pediatricians. *Pediatrics* 2016;137(1):28-30.
- Drack AV. Preventing blindness in premature infants. *N Engl J Med* 1998;338:1620-1.
- Duff P. Diagnosis and management of varicella infection in pregnancy. *Perinatology* 2010;1:6-12.
- Elrod JK, John L, Fortenberry Jr. The Hub-and-Spoke organization design: an avenue for serving patients well. *BMC Health Services Research* 2017;17(Suppl 1):457.
- Fawcett SL, Wang Y-Z, Birch EE. The critical period for susceptibility of human stereopsis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005;46:521-25.
- Fierson WM. American Academy of Pediatrics section on ophthalmology. Screening examination of premature infants for retinopathy of prematurity. *Pediatrics* 2018;142: e20183061.
- Foster A, Gilbert C, Rahi J. Epidemiology of cataract in childhood: a global blindness. *Br J Ophthalmol* 1999;83:387-8.
- Foster A, Gilbert C, Rahi J. Epidemiology of cataract in childhood: a global perspective. *J Cataract Refract Surg* 1997;23(Suppl 1):S601-3.
- Fowler KB, McCollister FP, Sabo DL, Shoup AG, Owen KE, Woodruff JL, Cox E, Mohamed LS, Choo DI, Boppana SB, CHIMES Study. A Targeted approach for congenital cytomegalovirus screening within newborn hearing screening. *Pediatrics* 2017;139(2).

- Fraunfelder FT, Roy HF. *Nystagmus in current ocular therapy*. V edition. Philadelphia: WB Saunders Company; 2000.
- Friedman SE, Leiba H, Rimon OF, Reicher AJ, Shinwell ES. The red reflex examination in neonates: an efficient tool for early diagnosis of congenital ocular diseases. *Isr Med Assoc J* 2010;12(5):259-61.
- Gilbert C, Rahi JS, Quinn GE. Visual impairment and blindness in children. In: Johnson GJ, Minassian D, Weale RA, West SK (Ed.). *Epidemiology of eye disease*. 2nd ed. London: Arnold publishers; 2003. p. 260-86.
- Gilbert C. Childhood blindness. In: Johnson GJ, Minassian DC, Weale R (Ed.). *The epidemiology of eye disease*. 1st ed. London: Chapman and Hall; 1998. p. 181-208.
- Gilbert C. Worldwide causes of blindness in children. In: Wilson ME, Saunders RA, Trivedi RH (Ed.). *Pediatric Ophthalmology: current thought and a practical guide*. Heidelberg, Germany: Springer; 2009- p. 47-60.
- Gilbert R, Tan HK, Cliffe S, Guy E, Stanford M. Symptomatic toxoplasma infection due to congenital and postnatally acquired infection. *Arch Dis Child* 2006;91(6):495-98.
- Gittinger JW, Asdourian GK. *Down beat nystagmus in manual of clinical problems in ophthalmology*. First edition. Boston: Littlebrown and Co; 1998.
- Goddard AG, Kingston JE, Hungerford JL. Delay in diagnosis of retinoblastoma: risk factors and treatment outcome. *Br J Ophthalmol* 1999;83(12):1320-323.
- Gogate P, Gilbert C, Zin A. Severe visual impairment and blindness in infants: causes and opportunities for control. *Middle East Afr J Ophthalmol* 2011;18(2):109-14.
- Goyal P, Padhi TR, Das T, Pradhan L, Sutar S, Butola S, Behera UC, Jain L, Jalali S. Outcome of universal newborn eye screening with wide-field digital retinal image acquisition system: a pilot study. *Eye* 2018;32:67-73.
- Graven SN. Early neurosensory visual development of the fetus and newborn. *Clin Perinatol*. 2004;31(2):199-216.
- Hagan JF, Shaw JS, Duncan PM. *Bright futures guidelines for health supervision of infants, children, and adolescents*. 4th Ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2017. Disponibile all'indirizzo: <https://ebooks.aapublications.org/content/bright-futures-guidelines-for-health-supervision-of-infants-children-and-adolescents-4th-ed>; ultima consultazione: 8 giugno 2022.
- Hartnett, ME. Pathophysiology and mechanisms of severe retinopathy of prematurity. *Ophthalmology* 2015;122:200-210.
- Hellstrom A, Smith LE, Dammann O. Retinopathy of prematurity. *Lancet* 2013; 382:1445-457.
- Hornby SJ, Gilbert CE, Rahi JK, Sil AK, Xiao Y, Dandona L, Foster A. Regional variation in blindness in children due to microphthalmos, anophthalmos and coloboma. *Ophthalmic Epidemiol* 2000;7:127-38.
- Hoyt CS, Nickel BL, Billson FA. Ophthalmological examination of the infant. Developmental aspects. *Surv Ophthalmol* 1982 26(4):177-189.
- IAPB. International Agency for the Prevention of Blindness-IAPB Italia Onlus. *Malattie oculari*. IAPB: Roma. Disponibile all'indirizzo: <https://www.iapb.it/cataratta-congenita>, ultima consultazione 8 giugno 2022.
- Huff T, Mahabadi N, Tadi P. Neuroanatomy, visual cortex in: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021.
- İdil ŞA, Altınbay D, Şahlı E, Kızıltunç PB, Timlioğlu-İper HS, Turan KE, Acar DE, Bektaş FM. Ophthalmologic approach to babies with cerebral visual impairment. *Turk J Pediatr* 2021;63(1):1-10.
- Jefferies AL, Canadian Paediatric Society, Fetus and Newborn Committee. Retinopathy of prematurity: An update on screening and management. *Paediatr Child Health* 2016; 21:101-4.

- Jorge EC, Jorge EN, El Dib RP. Early light reduction for preventing retinopathy of prematurity in very low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;(8):CD000122.
- Kanonidou E. Amblyopia: a mini review of the literature. *Int Ophthalmol* 2011;31(3):249-56.
- Khan T. Is there a critical period for amblyopia therapy? Results of a study on older anisometropic amblyopes. *J Clin Diagn Res.* 2015 ;9(8):NC01-NC04.
- Kim YJ, Jeoung JW, Kim MK, Park KH, Yu YS, Oh JY. Clinical features and outcome of corneal opacity associated with congenital glaucoma. *BMC Ophthalmol* 2018;18(1):190.
- Kimberling WJ, Hildebrand MS, Shearer AE, Jensen ML, Halder JA, Trzuppek K, Cohn ES, Weleber RG, Stone EM, Smith RJ. Frequency of Usher syndrome in two pediatric populations: implications for genetic screening of deaf and hard of hearing children. *Genet Med* 2010;12:512-6.
- Kocur I, Resnikoff R. Visual impairment and blindness in Europe and their prevention. *Br J Ophthalmol* 2002;86(7):716-22.
- Kohler L. Early detection and screening programs for children in Sweden. In: Macfarlane JA (Ed.). *Progress in child health* (Vol 1). Edinburgh: Churchill Livingstone, 1984. p. 230-2.
- Kohli D, Rana N. Congenital varicella syndrome: presenting with eye complications. *Indian Pediatrics* 2006;43(7):653-54.
- Kothari MT. Can the Brückner test be used as a rapid screening test to detect significant refractive errors in children? *Indian J Ophthalmol* 2007;55:213-5.
- Italia. Legge 138 del 3 aprile 2001 “Classificazione e quantificazione delle minorazioni visive e norme in materia di accertamenti oculistici”. *Gazzetta Ufficiale, Serie Generale*, 93 del 21 aprile 2001.
- Italia. Decreto del Ministero della Salute n. 279 del 18 maggio 2001. “Regolamento di istituzione della rete nazionale delle malattie rare e di esenzione dalla partecipazione al costo delle relative prestazioni sanitarie ai sensi dell'articolo 5, comma 1, lettera b) del DL.vo 29 aprile 1998, n. 124”. *Gazzetta Ufficiale, Serie Generale*, del 12 luglio 2001, n. 160. Supplemento Ordinario n.180/L.
- Italia. DPCM 15 del 12 gennaio 2017. Definizione e aggiornamento dei livelli essenziali di assistenza, di cui all'articolo 1, comma 7, del decreto legislativo 30 dicembre 1992, n. 502. *Gazzetta Ufficiale, Serie Generale*, n. 65 del 18 marzo 2017.
- Italia. Decreto del Presidente della Repubblica 12 ottobre 2017. Adozione del secondo programma di azione biennale per la promozione dei diritti e l'integrazione delle persone con disabilità. *Gazzetta Ufficiale, Serie Generale* n. 289 del 12 dicembre 2017.
- Lasky RE, Williams AL. Noise and light exposures for extremely low birth weight newborns during their stay in the neonatal intensive care unit. *Pediatrics* 2009;123(2):540-6.
- Letamendia-Richard E, Périllaud-Dubois C, de la Guillonnière L, *et al.* Universal newborn screening for congenital cytomegalovirus infection: feasibility and relevance in a French type-III maternity cohort. *BJOG* 2021.
- Liang J. Systematic review and meta-analysis of the negative outcomes of retinopathy of prematurity treated with laser photocoagulation. *Eur J Ophthalmol* 2019;29(2):223-28.
- Lewis RA, Nussbaum RL, Brewer ED. Lowe Syndrome. 2001; Jul 24 [updated 2019 Apr 18]. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Mirzaa G, Amemiya A (Ed.). *GeneReviews*®[Internet]. Seattle, WA: University of Washington; 1993-2021.
- Lewis TL, Maurer D. The development of the temporal and nasal visual fields during infancy. *Vision Res* 1992;32(5): 903-11.
- Li L, Wang Y, Xue C. Effect of timing of initial cataract surgery, compliance to amblyopia therapy on outcomes of secondary intraocular lens implantation in chinese children: a retrospective case series. *J Ophthalmol* 2018. (eCollection 2018).

- Li LH, Li N, Zhao JY, Fei P, Zhang G, Mao J, Rychwalski PJ. Findings of perinatal ocular examination performed on 3573, healthy full-term newborns. *Br J Ophthalmol* 2013;97:588-91.
- Ludwig CA, Callaway NF, Blumenkranz MS, Fredrick DR, Moshfeghi DM. Validity of the Red Reflex exam in the newborn eye screening test cohort. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina* 2018;49(2):103-110.
- Magnusdottir V, Vehmeijer WB, Eliasdottir TS, Hardarson SH, Schalijs-Delfos NF, Stefánsson E. Fundus imaging in newborn children with wide-field scanning laser ophthalmoscope. *Acta Ophthalmologica* 2017;95(8):842-44.
- Malik AN, Hildebrand GD, Sekhri R, Russell-Eggitt IM. Bilateral macular scars following intrauterine herpes simplex virus type 2 infection. *J AAPOS*. 2008;12(3):305-06.
- Mansouri B, Stacy RB, Kruger J, Cestari DM. Deprivation amblyopia and congenital hereditary cataract. *Semin Ophthalmol* 2013;28(5-6):321-6.
- Matejcek A, Goldman RD. Treatment and prevention of ophthalmia neonatorum. *Can Fam Physician*. 2013;59(11):1187-190.
- Mathur P, Yang J. Usher syndrome: hearing loss, retinal degeneration and associated abnormalities. *Biochim Biophys Acta* 2015;1852(3) 406-20.
- Matthew J *et al*. The Lancet Global Health Commission on Global Eye Health: vision beyond 2020. *Lancet Glob Health* 2021;9(4):e489-e551.
- Mintz-Hittner HA, Geloneck MM. Review of effects of anti-VEGF treatment on refractive error. *Eye Brain* 2016;8:135-40.
- MIUR. *I principali dati relativi agli alunni con disabilità per l'a.s. 2016/2017*. Roma: MIUR; 2018. Disponibile all'indirizzo: https://www.miur.gov.it/documents/20182/0/FOCUS_I+principali+dati+relativi+agli+alunni+con+disabilit%C3%A0_a.s.2016_2017_def.pdf/1f6eeb44-07f2-43a1-8793-99f0c982e422, ultima consultazione 8 giugno 2022.
- Moosajee M, Hingorani M, Moore AT. PAX6-Related Aniridia. 2003 May 20 [updated 2018 Oct 18]. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Mirzaa G, Amemiya A (Ed.). *GeneReviews*® [Internet]. Seattle, WA: University of Washington; 1993-2022.
- Morag I, Ohlsson A. Cycled light in the intensive care unit for preterm and low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;2016(8):CD006982.
- Mussavi M, Asadollah K, Janbaz F, Mansoori E, Abbasi N. The evaluation of Red Reflex sensitivity and specificity test among neonates in different conditions. *Iran J Pediatr* 2014; 24(6):697-702.
- Natarajan G, Shankaran S, Nolen TL, Sridhar A, Kennedy KA, Hintz SR, Phelps DL, DeMauro SB, Carlo WA, Gantz MG, Das A, Greenberg RG, Younge NE, Bliss JM, Seabrook R, Sánchez PJ, Wyckoff MH, Bell EF, Vohr BR, Higgins RD. Neurodevelopmental outcomes of preterm infants with retinopathy of prematurity by treatment. *Pediatrics* 2019;144(2):e20153218 10.1542/peds.2015-3218.
- Nelson LB, Spaeth GL, Nowinski TS, Margo CE, Jackson L. Aniridia. A review. *Surv Ophthalmol* 1984;28(6):621-42.
- NEI (National Eye Institute). *Amblyopia (Lazy Eye)*. Bethesda, MD: NEI; 2019. Disponibile all'indirizzo: <https://www.nei.nih.gov/learn-about-eye-health/eye-conditions-and-diseases/amblyopia-lazy-eye>; ultima consultazione 8 giugno 2022.
- Norrie G. Causes of blindness in children. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 1927;5:357-86.
- Ozdemir O, Tunay ZO, Petriçli IS, ErgintürkAcar D, Acar U, Erol MK. Analysis of the horizontal corneal diameter, central corneal thickness, and axial length in premature infants. *Arq Bras Oftalmol* 2014;77(4):225-27.

- Palazzo F, Mennini FS. Valutazione Economica della Prevenzione in Oculistica. In: Cerulli L, Miglior M, Ponte F (Ed.). *L'epidemiologia oftalmica in Italia*. Roma: INC (Innovation-News-Communication) 1998. p. 355-68.
- Parag T, Sagar C. Study on prevalence of congenital ocular anomalies in paediatric age group. *Int J Med Res Health Sci* 2015;4(4):884-8.
- Park J. Sleep Promotion for Preterm Infants in the NICU. *Nurs Womens Health* 2020;24(1):24-35.
- Park KH, Hwang J-M, Ahn JK. Efficacy of amblyopia therapy initiated after 9 years of age. *Eye* 2004;18:571-4.
- Parker EL, Lopez MJ, Craig N, Czyz CN. Embryology, Eye Malformations. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021.
- Pascolini D, Mariotti SP, Pokharel GP, Pararajasegaram R, Etya'ale D, Negrel AD, Resnikoff S. 2002 global update of available data on visual impairment: a compilation of population-based prevalence studies. *Ophthalmic Epidemiol* 2004;11:67-115.
- Perilli R, Lanci M, Romanzo A, Sabatini L, Fusilli P. Screening eye diseases in babies: an Italian experience on 5000 healthy, consecutive newborns. *Ann Ist Super Sanità* 2015;51(4):387-9.
- Picciolini O, Porro M, Cattaneo E, Castelletti S, Maserà G, Mosca F, Bedeschi MF. Moebius syndrome: clinical features, diagnosis, management and early intervention. *Ital J Pediatr* 2016;3;42(1):56.
- Rahi JS, Cable N. Severe visual impairment and blindness in children in the UK. *Lancet* 2003;362(9393):1359-365.
- Resnikoff S, Pascolini D, Etya'ale D, Kocur I, Pararajasegaram R, Pokharel GP, Mariotti SP. Global data on visual impairment in the year 2002. *Bull World Health Organ* 2004;82:844-851.
- Robin NH, Moran RT, Ala-Kokko L. Stickler Syndrome. 2000 Jun 9 [Updated 2021 May 6]. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al. (Ed.). *GeneReviews*® [Internet]. Seattle, WA: University of Washington; 1993-2022.
- Robinson GC, Jan JE, Kinnis C. Congenital ocular blindness in children, 1945 to 1984. *Am J Dis Child* 1987;141:1321-44.
- Rubenstein JLR, Rakic P. *Development of the Visual System. Comprehensive developmental neuroscience: neural circuit development and function in the brain* (1st ed). Amsterdam: Elsevier; 2013.
- Sakol PJ, Mannor G, Massaro BM. Congenital and acquired blepharoptosis. *Curr Opin Ophthalmol* 1999;10(5):335-59.
- Sauerbrei A, Wutzler P. Herpes simplex and varicella-zoster virus infections during pregnancy: current concepts of prevention, diagnosis and therapy. Part 2: Varicella-zoster virus infections. *Med Microbiol Immunol* 2007;196(2):95-102.
- Shah R, Harding J, Brown J, McKinlay C. Neonatal glycaemia and neurodevelopmental outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Neonatology* 2019;115:116-26.
- Sheeladevi S, Lawrenson JG, Fielder AR, Suttle CM. Global prevalence of childhood cataract: a systematic review. *Eye* 2016;30(9):1160-9.
- Slavotinek AM, Tiffit CJ. Fraser syndrome and cryptophthalmos: review of the diagnostic criteria and evidence for phenotypic modules in complex malformation syndromes. *J Med Genet* 2002;39(9):623-33.
- Slavotinek AM. Eye development genes and known syndromes. *Mol Genet Metab*. 2011;104(4):448-56.
- Smith D, Ropar D, Allen HA. Does stereopsis account for the link between motor and social skills in adults? *Molecular Autism* 2018;9:55.
- Spinoni V, Fiorentini S, Barezzani MG, Raiti A, Bettelli S, Accorsi P, Martelli P, Bazzana T, Caruso A, Chirico G. Universal congenital cytomegalovirus infection screening using saliva samples: a single

- center experience. In: Selected Lectures of the XXIII National Congress of the Italian Society of Neonatology (Società Italiana di Neonatologia, SIN); Milan (Italy); September 25-28, 2017. *J Pediatr Neonat Individual Med* 2017;6(2):e060222.
- Stayte M, Johnson A, Wortham C. Ocular and visual defects in a geographically defined population of 2-year-old children. *Br J Ophthalmol* 1990;74:465-8.
- Steinberg SJ, Raymond GV, Braverman NE, Moser AB. Zellweger Spectrum Disorder. 2003 Dec 12 [updated 2020 Oct 29]. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Mirzaa G, Amemiya A (Ed.). *GeneReviews*®[Internet]. Seattle, WA: University of Washington; 1993-2022.
- Stoll C, Alembik Y, Dott B, Roth MP. Epidemiology of congenital eye malformations in 131,760 consecutive births. *Ophthalmic Paediatr Genet* 1992;13(3):179-86.
- Subhi Y, Chabané Schmidt D, Al-Bakri M, Bach-Holm D, Kessel L. Diagnostic accuracy of the red reflex test for ocular pathology in infants. *JAMA Ophthalmol* 2021;139(1):33-40.
- Sun M, Ma A, Li F, Cheng K, Zhang M, Yang H, Nie W, Zhao B. Sensitivity and specificity of Red Reflex Test in newborn eye screening. *J Pediatr* 2016;179:192-196.e4.
- Swanson EC, Schleiss MR. Congenital cytomegalovirus infection: new prospects for prevention and therapy. *Pediatr Clin North Am* 2013;60(2):335-49.
- Taksande A, Jameel PZ, Taksande B, Meshram R. Red reflex test screening for neonates: A systematic review and meta-analysis. *Indian J Ophthalmol* 2021;69:1994-2003.
- van Ravenswaaij-Arts CM, Hefner M, Blake K, Martin DM. CHD7 Disorder. 2006 Oct 2 [updated 2020 Sep 17]. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Mirzaa G, Amemiya A (Ed.). *GeneReviews*® [Internet]. Seattle, WA: University of Washington; 1993-2022.
- VanderVeen DK, Bremer DL, Fellows RR, *et al*; Early Treatment for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. Prevalence and course of strabismus through age 6 years in participants of the early treatment for Retinopathy of prematurity randomized trial. *J AAPOS* 2011;15(6):536-40.
- Viquez MV, WuL. Sensibilidad y especificidad del reflejo rojo en recién nacidos en Costa Rica. *Archivos de la Sociedad Española de Oftalmología* 2020;95(1):4-8.
- Wan MJ, VanderVeen DK. Eye disorders in newborn infants (excluding retinopathy of prematurity) *Arch Dis Child Fetal Neonatal* 2015;100(3):F264-F269.
- Warburg M. Classification of microphthalmos and coloboma. *J Med Genet* 1993;30(8):664-69.
- WHO (World Health Organisation). International statistical classification of diseases and health related problems. 10th revision. Geneva: WHO; 1992.
- WHO (World Health Organization). *International statistical classification of diseases and related health problems 10th revision. Version for 2003*. Geneva: WHO; 2003.
- WHO (World Health Organization). *ICD-11 for mortality and morbidity statistics (version: 04/2019) 9D90 vision impairment including blindness*. Geneva: WHO; 2019.
- WHO/Europe (World Health Organization/Regional Office Europe). *The Minsk Declaration. The Life-course approach in the context of Health 2020*. Copenhagen: WHO- Regional Office Europe; 2015.
- Wittenborn, JS, Zhang X, Feagan, CW, Crouse WL, Shrestha S, Kemper AR, Hoerger TJ and Saaddine JB. Vision Cost-Effectiveness Study Group. The economic burden of vision loss and eye disorders among the United States population younger than 40 years. *Ophthalmology* 2013; 120(9):1728-35.
- Zwaan JT, Heuven WAJ. Does this baby see in decision making in ophthalmology? In: *Decision Making in Ophthalmology*. St. Louis Missouri: Mosby Company; 1992. p. 1-124.

APPENDICE A
Informativa per i genitori



Screening neonatale universale udito e vista

Informativa per i genitori

Cari Genitori,

*i primi giorni di vita di vostro/a figlio/a rappresentano un momento importante per effettuare alcuni test utili per tutelare al meglio la sua salute, tra cui lo **screening neonatale universale di udito e vista**.*

Lo screening udivo neonatale e visivo è un test non invasivo di medicina preventiva in grado di individuare precocemente malattie per le quali esiste una cura o un trattamento specialistico, utili a migliorare la malattia.

Il Servizio Sanitario Nazionale offre a tutti i neonati (attraverso lo screening universale) l'opportunità di eseguire i due test in modo gratuito; l'esecuzione del test non necessita di consenso da parte di voi genitori dal momento che si tratta di un test disciplinato da normativa nazionale (articolo 38 del DPCM 12 gennaio 2017 inerente alla Definizione e aggiornamento dei livelli essenziali di assistenza, di cui all'articolo 1, comma 7, del decreto legislativo 30 dicembre 1992, n. 502).

A cosa serve lo screening neonatale universale dell'udito e della vista?

L'obiettivo dello screening uditivo alla nascita è quello di identificare precocemente i neonati con eventuali deficit congeniti, e attivare un percorso per ottenere la diagnosi entro il terzo mese di vita ed, eventualmente, mettere in atto tempestivamente i trattamenti più opportuni a impedire che la sordità provochi un ritardo o un mancato apprendimento del linguaggio e, di conseguenza, un alterato sviluppo della personalità, delle capacità intellettive, problemi nell'inclusione, che possono svilupparsi, dopo il primo anno di vita, con possibili deficit in età scolare difficilmente curabili in seguito.

Pertanto, prima che sia troppo tardi, è di assoluta importanza seguire interamente l'eventuale percorso diagnostico intrapreso dopo lo screening, così da poter avviare la terapia più efficace.

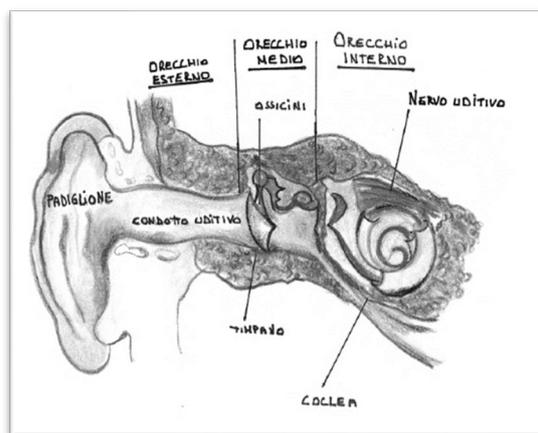
Analogamente, lo screening visivo neonatale, individuando precocemente alcune anomalie oculari, consente un più rapido accesso alle cure e una più efficace riabilitazione visiva, limitando la probabilità di danno alla funzione visiva, e le conseguenti alterazioni dello sviluppo di diverse funzioni e competenze (ritmo sonno/veglia, abilità cognitivo/relazionali, motorie e di orientamento, cognitive e linguistiche). Inoltre, l'identificazione precoce di patologie ereditarie individuate in seguito agli screening uditivo e visivo, permetterà di accedere alla necessaria consulenza genetica, individuale e familiare.

Cosa è lo screening udivo neonatale?

Lo screening udivo neonatale si esegue con un test chiamato *Emissioni otoacustiche* di rapida esecuzione e indolore che permette di individuare tutti i pazienti con sospetto deficit uditivo.

L'ESAME NON È DOLOROSO, NÉ INVASIVO E SI ESEGUE IN POCHI MINUTI!

Il test consiste nell'inviare all'orecchio del neonato stimoli sonori, registrati automaticamente, durante il sonno spontaneo. Una piccola sonda rivestita da un tappo in gomma viene posta nell'orecchio del bambino. Gli stimoli sonori emessi dall'apparecchio giungono alla coclea e le risposte cocleari emesse verranno registrate.



Se si rileva una risposta (Pass), il test indica che il bambino, con elevatissima probabilità, ha una coclea che funziona normalmente e, quindi, non ha perdita uditiva. Frequentemente, per presenza di vernice caseosa nel condotto uditivo esterno o per una particolare irrequietezza del bambino durante il test, oppure a causa dell'esecuzione in un ambiente rumoroso, accade che il test non registri alcuna risposta ma ciò non deve preoccupare, infatti, in questo caso, l'esito del test risulta *Refer*, quindi il neonato dovrà essere ricontrollato dopo 15-20 giorni ripetendo il test o mediante un ulteriore approfondimento diagnostico denominato *Potenziali Evocati Uditivi – ABR*. Anche questo è un test oggettivo, non invasivo né doloroso che non necessita della collaborazione del bambino e che si

esegue durante il sonno spontaneo o indotto. Gli elettrodi adesivi vengono posizionati sul capo del piccolo paziente e permettono di registrare le risposte uditive della coclea e del nervo acustico, in seguito a stimoli acustici di diversa intensità.

Entrambi gli esami, Emissioni otoacustiche e ABR, vengono eseguiti in condizioni di sonno spontaneo; quindi, si raccomanda a voi genitori di rendere più tranquillo il bambino e, eventualmente, allattarlo per conciliare il suo sonno durante la visita.

In alcuni casi può essere necessario eseguire il test della *Impedenzometria*, che studia la funzionalità della membrana del timpano e della catena di ossicini dell'orecchio.

Cosa è lo screening visivo?

Lo screening visivo del **riflesso rosso** si esegue attraverso uno strumento fonte di illuminazione, che somiglia a una lampadina portatile, indirizzato verso l'occhio del bambino. L'assenza o l'alterazione del riflesso rosso può indicare anomalie di sviluppo oculare, quali in particolare la cataratta congenita, o altre anomalie.

Tuttavia, dopo la nascita, anche voi genitori potete verificare la presenza o meno del riflesso rosso oculare, ad esempio quando fotografate il vostro bambino con il flash. È noto infatti che la fotografia con il flash determina i cosiddetti "occhi rossi" e, nel caso di alcune patologie che potrebbero insorgere nel tempo, dopo la nascita, le fotografie di famiglia sono un vero e proprio strumento di diagnosi. Alcuni aspetti non regolari sono presentati nella Figura sottostante e richiedono un consulto immediato con il Pediatra e/o l'Oculista. Meglio eccedere con gli scrupoli!

Quando e come conoscerete i risultati dello screening?

Al momento della dimissione dal Punto nascita vi verrà consegnata una lettera di dimissione, da presentare anche al Pediatra di libera scelta, con annotati i risultati degli screening neonatali uditivo e visivo. In una piccola percentuale di casi potrebbe essere necessario ripetere i test di screening per verificarne il risultato oppure, eventualmente, accedere ad approfondimenti diagnostici. Il personale medico della Neonatologia spiegherà tutti i passaggi successivi del percorso diagnostico.

ATTENZIONE: è di fondamentale importanza seguire tutte le indicazioni fornite dagli operatori sanitari ed eseguire gli accertamenti successivi previsti, al fine di pervenire alla diagnosi e avviare il percorso terapeutico più indicato.



NORMALE

Il bambino fissa la luce.
Entrambi i riflessi rossi sono uguali

POTERE OTTICO DIVERSO

Un riflesso è più luminoso dell'altro



NESSUN RIFLESSO (CATARATTA)

La presenza di opacità del cristallino o di altri mezzi ottici blocca il riflesso rosso o ne riduce l'intensità

CORPO ESTRANEO/ABRASIONE (CORNEA SINISTRA)

La proiezione della luce determina una retroilluminazione del corpo estraneo e/o dell'abrasione corneale; il movimento della luce in una direzione sembra spostare, per la parallasse, l'ombra nella direzione opposta.

STRABISMO

Il riflesso proveniente dall'occhio deviato è più intenso

Per saperne di più

- *Primi 1000 giorni di vita*
<https://www.salute.gov.it/portale/saluteBambinoAdolescente/dettaglioContenutiSaluteBambinoAdolescente.jsp?lingua=italiano&id=5692&area=saluteBambino&menu=azioni;>
- *Screening neonatali*
<https://www.salute.gov.it/portale/saluteBambinoAdolescente/dettaglioContenutiSaluteBambinoAdolescente.jsp?lingua=italiano&id=1920&area=saluteBambino&menu=nascita;>
- *Opuscolo IABP Italia onlus "I suoi occhi vedranno un mondo di cose, proteggili"* iniziativa di comunicazione patrocinata dal Ministero della Salute nel 2020-2021
[https://www.proteggilasuavista.it/;](https://www.proteggilasuavista.it/)
- *Screening uditivo e visivo neonatale in Italia*
[https://inapp.org/sites/default/files/SITO%20INAPP%20NEW.pdf;](https://inapp.org/sites/default/files/SITO%20INAPP%20NEW.pdf)

I dati personali saranno trattati per le sole finalità dello screening e nel rispetto della normativa vigente sulla privacy (GDPR 2016/679).

*Serie Rapporti ISTISAN
numero di luglio 2022, 3° Suppl.*

*Stampato in proprio
Servizio Comunicazione Scientifica – Istituto Superiore di Sanità*

Roma, luglio 2022