



## Screening elettrocardiografico neonatale: una procedura salva-vita ad un piccolo costo

Cinzia Dossena<sup>1</sup>, Elisa Mastantuono<sup>1</sup>, Roberto Insolia<sup>2</sup>, Federica Dagradi<sup>1</sup>,  
Barbara Petracci<sup>1</sup>, Roberto Rordorf<sup>1</sup>, Simone Savastano<sup>1</sup>,  
Alessandro Vicentini<sup>1</sup>, Lia Crotti<sup>2</sup>, Peter J Schwartz<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Clinica Cardiologica, Università degli Studi di Pavia, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, e  
<sup>2</sup>Dipartimento di Medicina Molecolare, Sezione di Cardiologia, Università degli Studi di Pavia, Pavia, Italia

---

### **Screening elettrocardiografico neonatale: una procedura salva-vita ad un piccolo costo**

Gli esami di screening neonatale hanno lo scopo di identificare i soggetti affetti da patologie a prognosi severa, il cui decorso può essere positivamente influenzato da una diagnosi precoce, a cui possa seguire un'adeguata terapia. Un test di screening deve essere ben tollerato da parte del paziente, deve avere un'elevata sensibilità e un favorevole rapporto costo-beneficio. Attualmente in Italia è obbligatoria per legge l'esecuzione di cinque test di screening neonatale, in grado di diagnosticare patologie la cui prevalenza è compresa tra 1/1,000 e 1/10,000 nati. Appare auspicabile che anche l'esame elettrocardiografico possa rientrare nella rosa di questi test. Questo semplice test può infatti rivelare la presenza di patologie potenzialmente letali quali la sindrome del QT lungo (LQTS), che espone i soggetti affetti ad un aumentato rischio di aritmie ventricolari maligne; questa cardiopatia genetica è infatti responsabile di circa il 10% dei casi di morte improvvisa infantile (SIDS). La prevalenza della sindrome del QT lungo è di circa 1/2,000 soggetti, un dato equiparabile se non superiore a quanto riportato per le altre patologie, attualmente già sottoposte in Italia a screening obbligatorio neonatale. Inoltre, la diagnosi precoce di LQTS permette di intraprendere una terapia mirata, in prima battuta farmacologica, in grado di ridurre la mortalità dal 50% a meno dell'1% dei casi diagnosticati. L'individuazione dei neonati affetti da LQTS permette di estendere le indagini cliniche, ed eventualmente quelle genetiche nel caso sia stata identificata una mutazione nel probando, anche ai familiari: questo approccio permette di identificare, all'interno di una intera famiglia, i soggetti potenzialmente a rischio di morte improvvisa e di iniziare quindi un trattamento antiaritmico preventivo.

### **Neonatal electrocardiographic screening: a way to save lives, at low cost**

Neonatal screening tests aim to identify infants seriously affected by diseases in which early diagnosis and therapy may positively modify clinical outcome. A screening test should be highly cost-effective and well tolerated by patient, with high analytical sensitivity. Nowadays, in Italy five neonatal screening tests are required by law, detecting diseases with a prevalence between 1/1,000 and 1/10,000 newborns. Introduction of 12-lead electrocardiogram as a required neonatal screening test is desirable, since this test may unmask potentially lethal diseases such as the long QT syndrome (LQTS), a genetic disorder increasing the risk of malignant ventricular arrhythmias. As a matter of fact LQTS is involved in nearly 10% of sudden infant death syndrome (SIDS) cases. The prevalence of this syndrome is nearly 1/2,000, similar to or greater than the prevalence of other diseases that are already screened in Italy

in newborns. Notably, early diagnosis of LQTS may allow prompt treatment of the disease, thus reducing the mortality from 50% to less than 1%. Furthermore, following the identification of neonates affected by LQTS, family members may undergo clinical and possibly genetic test, in case of a positive genetic screening. Accordingly, identification of subjects at higher risk for sudden cardiac death will lead to the most appropriate treatment.

---

## Introduzione

Con il termine screening si intende un protocollo di indagine volto a identificare precocemente patologie o soggetti a rischio in una determinata popolazione, attraverso precisi esami clinico-strumentali o laboratoristici. Un test di screening deve essere di facile esecuzione, privo di rischi per il paziente e poco costoso, per poter essere applicato a un elevato numero di soggetti. Un test di screening di per sé può non essere diagnostico, ma deve suddividere la popolazione in due gruppi: i positivi e i negativi allo screening; successivamente, i soggetti risultati positivi potranno essere sottoposti ad ulteriori accertamenti volti a confermare l'effettiva presenza della patologia, scongiurando così il trattamento di soggetti falsi positivi. Il motivo per cui eseguire un test di screening neonatale è quindi quello di individuare, entro pochi giorni dalla nascita, una patologia relativamente grave e di cui sia nota la storia naturale; la diagnosi precoce di questa patologia deve essere vantaggiosa rispetto a una diagnosi tardiva, esistendo un terapia che, se instaurata precocemente, può modificare significativamente l'outcome del paziente [1]. Un test di screening neonatale deve avere un'elevata sensibilità, non essendo tollerabili dei falsi negativi a fronte di patologie per le quali il trattamento tempestivo è essenziale; è altrettanto importante screenare patologie la cui prevalenza nella popolazione generale sia tale da garantire un favorevole rapporto costo-beneficio. In Italia, cinque test di screening neonatale sono obbligatori per legge [1]. Tra essi figura il test per la fenilchetonuria, patologia genetica causata da mutazioni nel gene codificante l'enzima fenilalanina idrossilasi; l'assente o carente funzione enzimatica legata a specifiche mutazioni genetiche comporta un accumulo tissutale della fenilalanina, con progressivo sviluppo di ritardo mentale. Quello per la fenilchetonuria è stato in assoluto il primo test di screening introdotto nella pratica clinica, alla fine degli anni sessanta, grazie all'opera di Robert Guthrie [1]. Questa patologia mostra una prevalenza alla nascita di 1.14/10,000 nei soggetti caucasici [2]. Alla fine degli anni settanta, fu introdotto lo screening neonatale per l'ipotiroidismo congenito [3], causa più frequente di ritardo mentale evitabile. In Italia la patologia ha un prevalenza alla nascita di 1/2,400 [4] e attualmente lo screening è obbligatorio. Successivamente fu introdotto il test per la fibrosi cistica, patologia genetica a trasmissione recessiva dovuta a mutazione del gene CFTR, con una prevalenza alla nascita di 1/2,500-3,000 casi nella popolazione caucasica. È stata poi la volta della sindrome adrenogenitale, patologia autosomica recessiva provocata dall'assenza o dal deficit dell'enzima 21-beta-idrossilasi, essenziale per la biosintesi del cortisolo; a seconda del livello di attività residua dell'enzima si distinguono una forma classica, più severa e con una prevalenza di 1/13,000-15,000, e una forma non classica, più sfumata, ad esordio tardivo e con una prevalenza di 1/100-300. Lo screening prenatale di tale patologia è comunque obbligatorio solo in alcune regioni italiane [1]. Infine, è obbligatoria un'ecografia di screening per evidenziare una eventuale displasia congenita dell'anca a 3 mesi dalla nascita, mentre nel neonato ci si avvale della manovra di Ortolani. Questa patologia presenta un'incidenza alla nascita di 1/1,000 circa nella popolazione caucasica. In alcuni centri, si eseguono anche lo screening audiologico, la valutazione oculare del riflesso rosso del fondo e un ECG di superficie a 12 derivazioni. Attualmente, in Italia, l'esecuzione di un ECG di screening neonatale non è vincolata ad alcun obbligo di legge. Tuttavia, l'introduzione routinaria di tale semplice pratica è assolutamente auspicabile, consentendo sia la diagnosi precoce di alcune cardiopatie strutturali,

sfuggite a un primo esame fisico, che il riscontro di un prolungamento dell'intervallo di ripolarizzazione ventricolare (intervallo QT), noto marcatore di rischio aritmico. In particolare, il prolungamento dell'intervallo QT può essere un marcatore diagnostico della sindrome del QT lungo (LQTS), patologia genetica a trasmissione principalmente autosomica-dominante, caratterizzata da aumentato rischio di aritmie ventricolari maligne [5]. Alla base di questa patologia vi sono mutazioni in alcuni canali ionici cardiaci, fra cui le subunità  $\alpha$  dei canali al potassio codificati dai geni *KCNQ1* (LQT1) e *KCNH2* (LQT2), e il canale al sodio codificato da *SCN5A* (LQT3). La LQTS si caratterizza per un elevato rischio di morte soprattutto tra gli adolescenti e i giovani adulti; in alcuni casi il primo evento aritmico è rappresentato da una fibrillazione ventricolare che, se non prontamente cardiovertita, esita in morte improvvisa [5]. È quindi una patologia suscettibile a elevata mortalità, tuttavia un'adeguata terapia è in grado di ridurre significativamente il rischio di decesso. La terapia farmacologica beta-bloccante è infatti altamente efficace nella prevenzione degli episodi aritmici e, se assunta con adeguata compliance, riduce la mortalità dal 50-60% al 2% [6]. Nel caso di inadeguata protezione offerta dalla terapia farmacologica, vi sono poi altre strategie terapeutiche in grado di ridurre il rischio aritmico, come la denervazione simpatica cardiaca sinistra e l'impianto di un defibrillatore [5]. La diagnosi clinica di sindrome del QT lungo risulta piuttosto agevole nel caso del tipico riscontro di prolungamento dell'intervallo QT all'ECG di superficie, in soggetti sintomatici (sincope, arresto cardiaco). Esistono tuttavia casi asintomatici con anomalie ECGgrafiche lievi nei quali la determinazione di malattia è meno immediata. Ai fini diagnostici è fondamentale la raccolta di un'adeguata anamnesi personale e familiare volta ad evidenziare la presenza di episodi sincopali di natura aritmica, morti cardiache improvvise in giovane età o aborti tardivi in gravidanza. Per quantificare la probabilità che un soggetto sia affetto da LQTS si utilizza routinariamente lo Schwartz Score, attribuendo un punteggio per i reperti elettrocardiografici, sia basali che nel recupero del test ergometrico, gli aspetti clinici e la storia familiare del paziente [5]. Certamente l'attenta analisi dell'ECG basale a 12 derivazioni è un elemento cruciale nella diagnosi di sindrome del QT lungo, soprattutto nei pazienti affetti da forme gravi di patologia, le quali frequentemente si manifestano con episodi aritmici. Inoltre, questa indagine rappresenta un adeguato test di screening: infatti, è di semplice esecuzione, non comporta alcun rischio né dolore per il paziente, presenta un basso costo. I criteri d'interpretazione dell'ECG neonatale differiscono da quelli utilizzati negli adulti: è quindi importante effettuarne un'attenta analisi, possibilmente con il supporto di un cardiologo pediatra esperto [7]. Il periodo più adeguato per eseguire un elettrocardiogramma di screening neonatale è la quarta settimana di vita; i neonati mostrano infatti un fisiologico allungamento dell'intervallo QT a partire dal secondo mese di vita, con una progressiva riduzione fino al sesto mese, quando l'intervallo QT raggiunge i medesimi valori registrati nelle prime settimane di vita [7]. L'esecuzione di un ECG nel periodo neonatale può essere una procedura salvavita poiché la prognosi della LQTS, se non riconosciuta e non trattata, può essere precocemente infausta. L'utilità di effettuare l'ECG già in età neonatale risiede inoltre nelle evidenze della letteratura scientifica, che correlano alcuni casi di SIDS (Sudden Infant Death Syndrome) al prolungamento dell'intervallo QT. Nel 1998 Schwartz et al. [8] hanno effettuato uno studio prospettico su oltre 33.000 neonati, registrando 24 casi di SIDS; la metà dei neonati deceduti improvvisamente presentava un prolungamento dell'intervallo QT. Inoltre, hanno evidenziato come il rischio di morte improvvisa per un neonato con  $QTc > 440$  ms fosse di 41 volte superiore a quello di un neonato con un  $QTc$  normale. Nel 2000 è stato descritto un caso di near-miss SIDS in un neonato di 44 giorni con  $QTc$  prolungato all'ECG, portatore di mutazione del gene *SCN5A* [9]; l'anno successivo è stato riportato un caso di SIDS in un neonato con mutazione del gene *KCNQ1* [10]. Successivamente, in una popolazione di 201 casi SIDS provenienti dalla Norvegia, il nostro gruppo ha identificato mutazioni funzionali, potenzialmente alla base di LQTS, nel 9% dei soggetti [11]. Alla luce di queste evidenze, è emerso come almeno il 10% dei casi SIDS sia riconducibile ad una eziologia di tipo aritmico, geneticamente ricon-

ducibile alla sindrome del QT lungo. Attraverso analisi statistiche mirate e stimando che la prevalenza di LQTS sia di 1/2500 soggetti, abbiamo quindi dimostrato che l'introduzione di un programma di screening ECGgrafico neonatale in un Paese europeo sarebbe vantaggioso in termini di costi-benefici. A rendere tale rapporto ancor più proficuo è il fatto che il test di screening, eseguito entro il primo mese di vita, è in grado di individuare, oltre al prolungamento dell'intervallo QT, anche altre patologie potenzialmente pericolose quali malformazioni cardiache congenite sfuggite ad un primo esame fisico (ad esempio la coartazione aortica e l'origine anomala della coronaria sinistra dall'arteria polmonare) ed altre patologie aritmogene, come la sindrome di Brugada e la sindrome del QT corto [12].

Alla luce dell'evidenza sperimentale di un rapporto tra LQTS e SIDS e della mancanza di un reale dato di prevalenza della sindrome del QT lungo nella popolazione generale, il Ministero della Sanità ha chiesto e finanziato uno studio prospettico al fine di stabilire il concreto impatto di questa patologia aritmogena nella realtà italiana. Il nostro gruppo ha quindi esaminato oltre 40,000 elettrocardiogrammi neonatali, eseguiti in 18 neonatologie di ospedali italiani dal 2001 al 2006. Per ciascun ECG è stata valutata la lunghezza dell'intervallo QT, corretta con la formula di Bazett [13]. Il 2.5% dei neonati presentava un QTc superiore a 440 ms, cut off definito dalle linee guida europee per l'interpretazione dell'ECG neonatale; il 2.0% di questi presentava un QTc compreso tra 451 e 460 ms, lo 0.4% un QTc compreso tra 451 e 460 ms, lo 0.06% un QTc compreso tra 461 e 470 ms e lo 0.07% QTc superiore a 470 ms. Per 28 dei 29 (96%) neonati con QTc >470 ms e per 14 dei 28 (50%) neonati con QTc compreso tra 460 ms e 470 ms è stata eseguita l'indagine molecolare nei geni *KCNQ1*, *KCNH2*, *SCN5A*, *KCNE1*, *KCNE2*, *CAV3* e *SCN4B*. Tale analisi ha individuato mutazioni disease causing nel 43% dei neonati con QTc >470 ms e nel 29% dei neonati con QTc compreso tra 460 e 470 ms. Complessivamente, abbiamo quindi dimostrato come la sindrome del QT lungo ha una prevalenza di circa 1/2,000 nuovi nati [14]. Nella gestione clinica di un neonato che allo screening ECGgrafico mostri un prolungamento dell'intervallo QT è opportuno osservare alcuni accorgimenti. Anzitutto, l'ECG deve essere ripetuto dopo una o due settimane, allo scopo di confermare il reperto. Inoltre, è importante riconoscere e trattare eventuali cause alla base di un prolungamento secondario dell'intervallo QT, quali gli squilibri elettrolitici (in particolare l'ipokaliemia, l'ipocalcemia e l'ipomagnesiemia), l'assunzione da parte del neonato di farmaci in grado di prolungare l'intervallo QT e la presenza nella madre di patologia materna di tipo autoimmune con positività per gli anticorpi anti-Ro/SSA, che possono passare la placenta [7]. Qualora non si rilevino cause secondarie di prolungamento dell'intervallo QT e questo persista prolungato al secondo ECG di controllo, è opportuno valutare l'inizio di una terapia. In particolare, è consigliabile intraprendere una terapia beta-bloccante con propranololo o nadololo in tutti coloro che mostrino QTc  $\geq$ 470 ms in entrambi i controlli ECGgrafici effettuati. È importante seguire tali pazienti con un adeguato follow-up e, in caso di normalizzazione dell'intervallo QT in assenza di qualsiasi sospetto di LQTS nella famiglia, sospendere progressivamente la terapia; il 40-50% dei neonati presenterà infatti una normalizzazione dell'intervallo QT dopo circa un anno. Il razionale alla base del trattamento di questi neonati risiede nella necessità di proteggerli dal rischio di morte cardiaca improvvisa, che appare elevato in caso di prolungamento dell'intervallo QT, indipendentemente dalla presenza di una mutazione genetica. È opportuno eseguire immediatamente l'indagine genetica in tutti i neonati con un QTc >485 ms mentre si può valutare se posporre tale esame nei neonati con QTc compreso tra 460 e 485 ms. La conoscenza del gene mutato consente di mettere in atto alcuni accorgimenti per evitare l'esposizione a specifici triggers aritmici: ad esempio, in presenza di un neonato con mutazione sul gene *KCNH2* sarà importante evitare l'esposizione a rumori improvvisi, soprattutto nei periodi di sonno [15]. Inoltre, essendo la sindrome del QT lungo una patologia genetica, l'individuazione di un neonato affetto permette di estendere le indagini ai familiari, primi fra tutti i genitori, anch'essi potenzialmente affetti da LQTS e perciò a rischio di aritmie fatali. L'identificazione dei soggetti portatori di mutazione consente d'intraprendere in essi una terapia potenzialmente

salvavita [12]. In attesa delle auspiccate disposizioni normative da parte del Ministero della Salute è importante che i genitori di ciascun neonato siano informati sull'esistenza di una malattia genetica, con una prevalenza di circa 1/2,000, in grado di portare a morte improvvisa nel primo anno di vita; è altrettanto importante informare che questa patologia è diagnosticabile in modo semplice e poco costoso, mediante un ECG basale, e che esistono terapie efficaci nella riduzione del rischio aritmico. L'omissione di tali informazioni potrebbe avere serie implicazioni medico-legali [12].

---

### **Bibliografia**

1. Nenna R, Luparia RPL. Pediatria preventiva e sociale. In: Manuale di pediatria generale e specialistica. Società editrice Esculapio, Bologna, IT 2009.
2. Hardelid P, Cortina-Borjia M, Munro A et al. The birth prevalence of PKU in populations of European, South Asian and sub-Saharan African ancestry living in South East England. *Ann Hum Genet* 2008;72:65-71.
3. Klein AH, Agustin AV, Foley TP. Successful laboratory screening for congenital hypothyroidism. *Lancet* 1974;2:77-79.
4. Olivieri A. The Italian National Register of infants with congenital hypothyroidism: twenty years of surveillance and study of congenital hypothyroidism. *Riv Italian Pediatr* 2009;35:2.
5. Schwartz PJ, Crotti L, Insolia R. Long QT syndrome: from genetics to management. *Circ Arrhyth Electr* 2011, in press.
6. Vincent GM, Schwartz PJ, Denjoy I et al. High efficacy of beta-blockers in long QT syndrome type 1: contribution of non-compliance and QT prolonging drugs to the occurrence of beta-blocker treatment failures. *Circulation* 2009;119:215-221.
7. Schwartz PJ, Garson A, Paul T et al. Guidelines for the interpretation of the neonatal electrocardiogram: a task force of the European Society of Cardiology. *European Heart Journal* 2002;23:1329-1344.
8. Schwartz PJ, Stramba-Badiale M, Segantini A et al. Prolongation of the QT interval and the sudden infant death syndrome. *N Engl J Med* 1998;338:1709-1714.
9. Schwartz PJ, Priori SG, Dumaine R et al. A molecular link between the sudden infant death syndrome and the long QT syndrome. *N Engl J Med* 2000;343:262-267.
10. Schwartz PJ, Priori SG, Bloise R et al. Molecular diagnosis in a child with sudden infant death syndrome. *Lancet* 2001;358:1342-1343.
11. Arnestad M, Crotti L, Rognum TO et al. The role of long QT syndrome in sudden infant death syndrome. *Circulation* 2007;115:361-367.
12. Quaglini S, Rognoni C, Spazzolini C et al. Cost-effectiveness of neonatal ECG screening for the long QT syndrome. *Eur Heart J* 2006;27:1824-1832.
13. Bazett JC. An analysis of time relations of electrocardiograms. *Heart* 1920;7:353-370.
14. Schwartz PJ, Stramba-Badiale M, Crotti L et al. Prevalence of the congenital long-QT syndrome. *Circulation* 2009;120:1761-1767.
15. Schwartz PJ, Stramba-Badiale M. Repolarization abnormalities in the newborn. *J Cardiovasc Pharmacol* 2010;55:539-543.