

OGGETTO: Approvazione "Documento di indirizzo per lo Screening Metabolico di Base ed Esteso". Legge 19 agosto 2016 n.167, DM 13 ottobre 2016.

IL PRESIDENTE IN QUALITA' DI COMMISSARIO AD ACTA

VISTA la Legge Costituzionale 18 ottobre 2001, n. 3 concernente "Modifiche al titolo V della parte seconda della Costituzione";

VISTO lo Statuto della Regione Lazio;

VISTA la Legge regionale 18 febbraio 2002, n.6, concernente "Disciplina del sistema organizzativo della Giunta e del Consiglio e disposizioni relative alla dirigenza ed al personale regionale", e successive modificazioni ed integrazioni;

VISTO il Regolamento Regionale 6 settembre 2002, n.1, concernente "Regolamento di organizzazione degli Uffici e dei Servizi della Giunta regionale", e successive modificazioni ed integrazioni;

VISTA la Legge 23 dicembre 1978, n. 833 recante "Istituzione del Servizio Sanitario Nazionale";

VISTO il Decreto Legislativo 30 dicembre 1992, n. 502 concernente il "Riordino della disciplina in materia sanitaria, a norma dell'art. 1 della legge 23 ottobre 1992, n. 421 e successive modificazioni";

VISTA la Legge Regionale 16 giugno 1994, n. 18, concernente il riordino del servizio sanitario regionale ai sensi del d.lgs. 502/1992;

VISTA la Deliberazione del Consiglio dei Ministri del 10 aprile 2018, con la quale il Presidente della Regione Lazio è stato nominato Commissario *ad acta* per l'attuazione del vigente Piano di rientro dai disavanzi del Servizio sanitario regionale del Lazio, secondo i Programmi operativi di cui all'articolo 2, comma 88, della legge 23 dicembre 2009, n. 191 e ss.mm.ii.;

VISTA la Deliberazione della Giunta Regionale del Lazio n. 837 dell' 11 dicembre 2017 con la quale è stato attribuito al Segretario generale *pro tempore* il potere di adozione degli atti e dei provvedimenti amministrativi inerenti la Direzione regionale Salute e Politiche sociali;

VISTA la Legge Regionale 06 maggio 1985, n.64 "Provvedimenti per l'individuazione precoce e la prevenzione di alcune malattie di interesse sociale";

VISTA la DGR n. 1425 del 17 marzo 1990 "Attuazione della legge regionale 6 maggio 1985 n.64 concernente "Provvedimenti per l'individuazione precoce e la prevenzione di alcune malattie di interesse sociale";

VISTA la legge 19 agosto 2016 n. 167 recante " Disposizioni in materia di accertamenti diagnostici neonatali obbligatori per la prevenzione e la cura delle malattie metaboliche ereditarie";

VISTO il Decreto Ministeriale 13 ottobre 2016, recante "Disposizioni per l'avvio dello screening neonatale per la diagnosi precoce di malattie metaboliche ereditarie" che approva l'elenco delle patologie oggetto di screening e definisce le modalità di effettuazione e l'organizzazione del sistema di screening regionale;

VISTA l'Intesa Rep. Atti n. 243/CSR del 22 dicembre 2016 "Intesa, ai sensi dell'articolo 39, comma 1, del decreto legislativo 15 dicembre 1997, n. 446 e dell'articolo 115, comma 1, lettera a), del decreto legislativo 31 marzo 1998, n. 112, tra il Governo, le Regioni e le Province autonome di Trento e Bolzano sulla proposta del Ministro della Salute di deliberazione CIPE concernente il riparto tra le Regioni, triennio 2014 - 2016, delle risorse vincolate agli accertamenti diagnostici neonatali obbligatori per la prevenzione e la cura delle malattie metaboliche ereditarie di cui all'articolo 1, comma 229, della legge 27 dicembre 2013, n. 147";

VISTO il DPCM 12 gennaio 2017 recante "Definizione e aggiornamento dei livelli essenziali di assistenza, di cui all'articolo 1, comma 7, del decreto legislativo 30 dicembre 1992, n. 502";

VISTA la Delibera CIPE 3 marzo 2017 "Fondo sanitario nazionale 2014, 2015 e 2016. Ripartizione tra le regioni della quota destinata al finanziamento in via sperimentale dello Screening neonatale per la diagnosi precoce di patologie metaboliche ereditarie (Delibera n.41/2017);

PRESO ATTO che nella Regione Lazio l'esecuzione degli esami diagnostici dello screening neonatale obbligatorio sono stati garantiti dall'attività dei centri del Laboratorio per lo screening neonatale dell'Azienda Ospedaliera Universitaria (AOU) Policlinico Umberto I e della Croce Rossa Italiana (quest'ultima sino al 31.12.2017) ciascuno dei quali, in base ad una suddivisione basata sul numero dei Punti Nascita, volume di attività ostetrica e collocazione delle maternità del Lazio ha assicurato l'esecuzione delle analisi diagnostiche per fenilchetonuria, ipotiroidismo congenito, galattosemia e fibrosi cistica;

TENUTO CONTO che a partire dal 2004, il Laboratorio di Screening Neonatale dell'AOU Policlinico Umberto I ha avviato un progetto pilota di Screening Neonatale Esteso (SNE) e che dal giugno 2009 ha reso operativo il programma sui campioni dei neonati del bacino dei punti nascita di pertinenza;

CONSIDERATO che l'attuale assetto normativo determina l'obbligo di rafforzare ed estendere gli attuali programmi di screening neonatale a tutto il territorio nazionale per una efficace prevenzione delle malattie metaboliche ereditarie, sulla base dei progressi delle tecniche diagnostiche, favorendo la massima uniformità nell'applicazione della diagnosi precoce neonatale sul territorio nazionale;

VISTA la relazione tecnica sulle attività di Screening Neonatale Esteso svolte dal Laboratorio di Screening Neonatale del Policlinico Umberto I trasmessa con nota prot. 368 del 14/12/2016 dall'Azienda Policlinico Umberto I - UOC Patologia Clinica;

PRESO ATTO del processo di privatizzazione che ha riguardato la Croce Rossa Italiana (CRI) di cui al Dlgs 28 settembre 2012, n. 178 modificato dalla legge 25 febbraio 2016, n.21 di conversione del decreto legge 30 dicembre 2015, n.210;

VISTA la Determinazione n.G16642 del 29/12/2016 con la quale viene individuato quale Laboratorio unico di riferimento regionale per lo Screening Neonatale Esteso il Laboratorio di Screening Neonatale dell'Azienda Policlinico Umberto I;

VISTA Determinazione n.G04311 del 05/04/2017 di rettifica alla succitata Determinazione n.G16642/2016 con la quale si dispone che l'Azienda Policlinico Umberto I e LazioCrea SpA procedano, rispettivamente per la propria parte di competenza, alla definizione delle procedure finalizzate all'attivazione dello screening neonatale esteso per la diagnosi precoce di patologie metaboliche ereditarie di cui al D.M 13/10/2016 e si invita, nel contempo, l'Azienda Policlinico

Umberto I a garantire, nelle more di definizione delle procedure di competenza, l'estensione e completamento del progetto SNE a tutti i punti nascita presenti nel territorio regionale;

VISTO il DCA n. U00257 del 05/07/2017 concernente "Attuazione Programma Operativo di cui al Decreto del Commissario ad Acta n. U00052/2017. Adozione del Documento Tecnico denominato: "Programmazione della rete ospedaliera nel biennio 2017-2018, in conformità agli standard previsti nel DM 70/2015";

VISTA la Determinazione n.G11739 del 28 agosto 2017 concernente "Costituzione e nomina dei componenti del Tavolo Tecnico regionale degli Screening Neonatali: Screening neonatale per la diagnosi precoce di malattie metaboliche ereditarie, Screening oftalmologico neonatale e Screening uditivo neonatale";

VISTA la Determinazione n.G17020 del 11/12/2017 con cui viene affidato a LazioCrea SpA la realizzazione di un sistema informativo per la gestione dei programmi informativi dello screening neonatale esteso nonché dello screening neonatale audiologico ed oftalmologico;

VISTE le note prot. n.0645895 del 19/12/2017 e n.0656323 del 22/12/2017 con le quali la Direzione Regionale Salute e Politiche Sociali ha comunicato alle Direzioni Sanitarie delle ASL e a tutte le strutture con reparto ostetrico - neonatologico del Lazio le prime procedure operative per la gestione della fase di transizione dal precedente al nuovo sistema dei servizi dello screening neonatale esteso;

CONSIDERATO che da gennaio 2018 il Laboratorio di Screening Neonatale del Policlinico Umberto I, nelle more della definizione delle procedure di competenza, effettua lo screening neonatale esteso a tutti i nati nella Regione garantendo anche la continuità delle prestazioni precedentemente effettuate dalla CRI;

VISTO il DCA n.U00063 del 27/02/2018 recante "Aggiornamento della Rete regionale malattie rare in attuazione del Decreto del Commissario ad Acta 15.09.2017, n. U00413- Individuazione Centri e Presidi di riferimento";

VISTA la Determinazione n.G04147 del 30 marzo 2018 recante Istituzione Centro di Coordinamento regionale dello screening neonatale – Decreto Ministero della Salute 13 ottobre 2016 "Disposizioni per l'avvio dello screening neonatale per la diagnosi precoce di malattie metaboliche ereditarie";

PREMESSO che, ai sensi dell'art. 4 del DM 13 ottobre 2016, il sistema di screening neonatale è un'organizzazione regionale o interregionale a carattere multidisciplinare deputata a garantire l'intero percorso dello screening neonatale dal test, alla conferma diagnostica, alla presa in carico e al trattamento del neonato, con un coordinamento regionale dell'intero sistema e deve prevedere i seguenti elementi: Laboratorio di screening neonatale, Laboratorio per i test di conferma diagnostica, Centro Clinico per le malattie metaboliche ereditarie oggetto di screening, Coordinamento regionale del sistema screening;

RITENUTO di procedere all'individuazione delle strutture di riferimento regionali tenendo conto di quanto già attuato nel territorio e delle consolidate esperienze avviate in materia di Screening Metabolico di Base ed Esteso;

RITENUTO, pertanto, necessario definire l'organizzazione regionale del Sistema di screening neonatale di cui all'art.4 del DM 13 ottobre 2016 attraverso l'individuazione delle seguenti strutture:

- Laboratorio di Screening Neonatale (LSN) presso l'AOU Policlinico Umberto I;
- Laboratori per i test di conferma diagnostica, rappresentati dal LSN dell'AOU Policlinico Umberto I e dai Laboratori di Patologia Metabolica e Genetica Medica dell' Ospedale Pediatrico Bambino Gesù;
- Centri Clinici di riferimento regionale (CCRR) identificati presso l'AOU Policlinico Umberto I -UO di Neuropsichiatria Infantile e l'Ospedale Pediatrico Bambino Gesù- UO di patologica Metabolica;

CONSIDERATO che il Centro di Coordinamento regionale dello screening neonatale è stato istituito presso la Regione Lazio con la citata Determinazione n.G04147/2018;

VISTO il documento tecnico denominato "Documento di indirizzo per lo Screening Metabolico di Base ed Esteso" elaborato dal Gruppo Tecnico Regionale di cui alla citata Determinazione n. G11739/2017 e dall'Ufficio Screening della Regione Lazio sulla base di quanto indicato dalle disposizioni nazionali di cui alla L.167/2016 e al DM 13 ottobre 2016;

RITENUTO di approvare il documento tecnico allegato, parte integrante e sostanziale del presente provvedimento, denominato "Documento di indirizzo per lo Screening Metabolico di Base ed Esteso";

DECRETA

Per le motivazioni espresse in premessa, che vengono integralmente richiamate:

- di approvare il documento tecnico allegato, parte integrante e sostanziale del presente provvedimento, denominato "Documento di indirizzo per lo Screening Metabolico di Base ed Esteso";
- di approvare l'organizzazione regionale del Sistema di screening neonatale di cui all'art.4 del DM 13 ottobre 2016 attraverso l'individuazione delle seguenti strutture:
 - Laboratorio di Screening Neonatale (LSN) presso l'AOU Policlinico Umberto I;
 - Laboratori per i test di conferma diagnostica, rappresentati dal LSN dell'AOU Policlinico Umberto I e dai Laboratori di Patologia Metabolica e Genetica Medica dell' Ospedale Pediatrico Bambino Gesù;
 - Centri Clinici di riferimento regionale (CCRR) identificati presso l'AOU Policlinico Umberto I -UO di Neuropsichiatria Infantile e l' Ospedale Pediatrico Bambino Gesù- UO di patologica Metabolica;
- di demandare alla Direzione Regionale Salute e Politiche Sociali tutti gli atti necessari e conseguenti all'attuazione del presente provvedimento.

Avverso il presente provvedimento è ammesso ricorso giurisdizionale dinanzi al Tribunale Amministrativo Regionale del Lazio entro 60 giorni dalla sua pubblicazione, ovvero ricorso straordinario al Presidente della repubblica entro 120 giorni dalla sua pubblicazione.

Il presente provvedimento sarà pubblicato sul Bollettino Ufficiale della Regione Lazio.

Nicola Zingaretti




Documento di indirizzo per lo Screening Metabolico di Base ed Esteso

(L. 19 agosto 2016 n. 167 - DM 13 ottobre 2016)

(ALLEGATO TECNICO)

GIUGNO 2018

Documento a cura di:

Regione Lazio

Domenico Di Lallo	<i>Dirigente Responsabile Area Program. Rete Ospedaliera e Risk Management</i>
Alessandra Barca	<i>Dirigente Responsabile Ufficio Screening–Area Prevenzione Promozione Salute</i>
Diego Baiocchi	<i>Ufficio Screening–Area Prevenzione Promozione Salute</i>
Bruna Villani	<i>Ufficio Screening–Area Prevenzione Promozione Salute</i>

Componenti tavolo tecnico regionale sullo screening metabolico (Determina G11739 del 28 agosto 2017)

Antonio Angeloni	<i>Direttore del Laboratorio di riferimento regionale per lo Screening Neonatale – Policlinico Umberto I</i>
Carlo Dionisi Vici	<i>Direttore UO Patologia Metabolica Ospedale Pediatrico Bambino Gesù</i>

Ha partecipato ai lavori:

Vincenzo Leuzzi	<i>Direttore UO Neuropsichiatria Infantile - Policlinico Umberto I</i>
-----------------	--

INDICE

INTRODUZIONE.....	4
IL CONTESTO DELLA REGIONE LAZIO.....	5
IL PANNELLO DI MALATTIE METABOLICHE SOTTOPOSTE A SCREENING NEONATALE.....	6
IL PERCORSO DI SCREENING: DAL PRELIEVO PER IL TEST DI I LIVELLO ALLA PRESA IN CARICO CLINICA	6
Informativa ai genitori	7
Prelievo e raccolta del campione	7
Trasporto del campione	8
Conservazione dei campioni.....	8
Il Laboratorio Regionale di Riferimento per lo screening neonatale	8
Processazione del campione (Test di I livello)	9
Richiami	9
Conferma diagnostica	11
Presa in carico dei neonati positivi.....	11
IL SISTEMA SCREENING NEONATALE NEL LAZIO	12
Il coordinamento dello screening.....	12
Le strutture inserite nella rete	13
Il sistema informativo.....	13
BIBLIOGRAFIA	15

ALLEGATI

- Allegato 1 Elenco delle patologie oggetto di Screening Metabolico (DM 13 ottobre 2016)
- Allegato 2 Organizzazione dello Screening Neonatale Esteso: nodi e funzioni della rete
- Allegato 3 Istruzioni per l'effettuazione del prelievo del campione e registrazione dati
- Allegato 4 Facsimile lettera informativa ai genitori
- Allegato 5 Elenco punti nascita Regione Lazio

ABBREVIAZIONI:

- LSN = Laboratorio di Riferimento Regionale per lo Screening Neonatale
- PN = Punti Nascita
- CCRR= Centri Clinici di Riferimento Regionale
- SNE = Screening Neonatale Esteso (o allargato)
- S.I.= Sistema Informativo

INTRODUZIONE

Le Malattie Metaboliche Ereditarie, appartenenti alla famiglia delle Malattie Rare, costituiscono un gruppo di malattie geneticamente determinate dovute ad un alterato funzionamento di una specifica via metabolica. Esse possono essere causate sia da un difetto enzimatico sia da alterazioni nei meccanismi di trasporto cellulare.

Dal punto di vista clinico, data la complessità dei fenomeni biologici interessati, queste malattie si manifestano il più delle volte con sintomi sistemici e con contemporanea compromissione di più organi e apparati progressivamente ingravescenti e che compromettono il normale sviluppo psico-fisico del paziente e in alcuni casi la stessa sopravvivenza. La comparsa dei sintomi clinici della malattia avviene nella maggior parte dei casi in età infantile e per le forme più gravi, anche nei primi giorni di vita. La diagnosi si basa sul dosaggio di metaboliti specifici (biomarcatori metabolici), in diverse matrici biologiche (sangue/plasma, urine, liquido cefalorachidiano), seguita dalla misura dell'attività enzimatica e/o dallo studio genetico-molecolare.

Per molte di queste malattie la precocità della diagnosi si associa ad una migliore prognosi, misurabile in termini di ridotta mortalità, morbosità od esiti, in quanto permette di intraprendere tempestivamente trattamenti specifici, con terapie di tipo dietetico e/o farmacologico o, in un numero crescente di patologie, con interventi di tipo sostitutivo come la terapia enzimatica, il trapianto di cellule staminali da midollo osseo o il trapianto di fegato.

Va inoltre considerato che un corretto e tempestivo inquadramento diagnostico e la sollecita istituzione della terapia specifica riducono i costi diretti e indiretti per il SSR e per le famiglie, riducendo i ritardi nella diagnosi, favorendo e indirizzando le attività di *counselling* genetico nel gentilizio e complessivamente riducendo il carico di sofferenza familiare.

Il modello consolidato di approccio a questo tipo di patologie è quello, già applicato anche nella nostra Regione dai primi anni '80, dello screening neonatale di massa, per il quale esiste una rete efficiente in tutto il territorio della Regione che ha consentito di prevenire il ritardo psicomotorio da Fenilchetonuria e da Ipotiroidismo e di ridurre in maniera significativa la gravità del quadro clinico della Fibrosi Cistica e della Galattosemia.

La semplice tecnica dello screening neonatale di massa, attraverso la raccolta di una goccia di sangue dal tallone del neonato su carta bibula nei primi giorni di vita e la tempestiva analisi di laboratorio, permette infatti, anche in questo gruppo di gravi patologie neonatali e infantili, di porre sospetto di diagnosi in tempi brevi e di istituire, in caso di conferma diagnostica, la terapia opportuna in tempo utile per prevenire il manifestarsi dei sintomi della malattia o limitarne gli effetti.

L'introduzione della Spettrometria di Massa Tandem (MS/MS) ha modificato in modo sostanziale la filosofia dello screening neonatale rendendo possibile lo screening neonatale di un ampio gruppo di malattie metaboliche attraverso il cosiddetto "Screening Neonatale Allargato" o "Screening Neonatale Esteso" (SNE). Attraverso lo stesso prelievo di sangue dal tallone su cartoncino, già utilizzato per lo screening neonatale di base dell'Ipotiroidismo e della Fibrosi Cistica, oltre alla Fenilchetonuria è possibile identificare numerose altre Malattie Metaboliche, molte delle quali ad elevato rischio di scompenso acuto ma suscettibili di una sostanziale riduzione della morbidità e di miglioramento della prognosi se precocemente trattate. L'analisi contemporanea di un'ampia gamma di biomarcatori (aminoacidi e acilcarnitine) permette infatti l'identificazione di oltre 40 errori congeniti del metabolismo (aminoacidopatie, compresi i difetti del ciclo dell'urea; acidurie organiche; difetti della β -ossidazione degli acidi grassi) a partire da un singolo spot di sangue.

La legge n. 167 del 19 agosto 2016 e il successivo Decreto Ministeriale del 13 ottobre 2016 introducono e disciplinano lo Screening Neonatale Esteso in tutte le Regioni. Nello specifico il DM 13 ottobre 2016, pubblicato su G.U del 15.11.2016, approva l'elenco delle patologie oggetto di screening, le modalità di effettuazione dello screening e l'organizzazione del sistema di screening regionale.

IL CONTESTO DELLA REGIONE LAZIO

In base ai dati riportati nel rapporto tecnico della Società Italiana per lo Studio Malattie Metaboliche Ereditarie e lo Screening Neonatale (SIMMESN, <https://www.simmesn.it/it/>), sulla base dei dati nazionali riferiti all'anno 2016, l'incidenza delle malattie metaboliche ereditarie identificate attraverso lo Screening Neonatale Esteso (253.124 nati testati) è risultata di 1:2.637 nati vivi (con l'esclusione della Fenilchetonuria la cui incidenza è risultata di 1:3.272). Applicando questi valori alla popolazione neonatale del Lazio di circa 50.000 nuovi nati/anno è possibile stimare un numero di circa 34 nuovi casi/anno di cui 15 casi di Fenilchetonuria/iperfenilalaninemia e 19 casi appartenenti alle altre malattie metaboliche ereditarie. La positività al test di screening, intesa come rapporto fra il numero di soggetti risultati positivi al re-test e il numero totale di campioni analizzati, dai dati raccolti nel 2016 è stata stimata complessivamente pari a circa 0.91%. Applicando tale percentuale ai nati del Lazio, ogni anno si avrebbero circa 455 neonati sottoposti ad un test di conferma.

Lo screening neonatale obbligatorio nella Regione Lazio sino a tutto il 2017 è stato garantito dall'attività dei laboratori dei due centri di screening neonatale: il Laboratorio per lo Screening Neonatale del Policlinico Umberto I e quello del Centro Nazionale Trasfusione Sangue della Croce Rossa Italiana. Ciascuno dei due Centri, in base ad un criterio basato sul numero dei Punti Nascita, volume di attività ostetrica e collocazione delle maternità del Lazio, ha assicurato lo svolgimento di tale programma di screening, eseguendo le analisi diagnostiche per Fenilchetonuria, Ipotiroidismo

congenito, Galattosemia e Fibrosi Cistica (Legge Regionale n.64/85 e successive Deliberazioni della Giunta Regionale DGR 1425/90).

A partire dal 2004, il Laboratorio del Policlinico Umberto I ha avviato un progetto pilota di Screening Neonatale Esteso e dal giugno 2009 ha reso operativo il programma sui campioni dei neonati di tutto il bacino dei punti di nascita di pertinenza.

I risultati relativi all'anno 2016 sono illustrati nella Tabella sottostante.

TABELLA. Attività di screening neonatale e Screening Neonatale Esteso. Lazio, 2016. Dati estrapolati dal Rapporto Tecnico della 26^a Conferenza Nazionale sui Programmi di Screening Neonatale in Italia (RAPPORTO SIMMESN 2017)

LABORATORI	TEST EFFETTUATI	CASI CONFERMATI ANNO 2016				
		Iper-fenilalaninemia	Galattosemia	Ipotiroidismo	Fibrosi Cistica	SNE
Policlinico Umberto I	18.072	7	2	21	7	7
Croce Rossa Italiana	29.502	8	1	21	8	Non eseguito
Totale Lazio	47.574	15	3	42	15	7

IL PANNELLO DI MALATTIE METABOLICHE SOTTOPOSTE A SCREENING NEONATALE

L'elenco delle patologie incluse nello SNE è quello definito dal DM 13 ottobre 2016 (GU n.267 del 15-11-2016) e riportato nell'Allegato 1 del presente documento. Tale lista sarà sottoposta a revisione almeno triennale, in relazione all'evoluzione nel tempo delle evidenze scientifiche in campo diagnostico e terapeutico, da parte del Ministero della Salute, come previsto dal citato decreto ministeriale. Sarà possibile avviare progetti pilota su specifiche patologie non ancora incluse nel pannello, previa valutazione delle evidenze scientifiche disponibili.

IL PERCORSO DI SCREENING: DAL PRELIEVO PER IL TEST DI I LIVELLO ALLA PRESA IN CARICO CLINICA

Il sistema di screening prevede, oltre la fase di esecuzione del test e della conferma diagnostica di laboratorio, un tempestivo inquadramento clinico dei casi confermati fino al follow-up a lungo termine. La definizione di una corretta strategia di screening neonatale non può infatti riguardare la sola messa a

punto delle prime fasi laboratoristiche e cliniche ma deve prevedere la definizione e la strutturazione di un'offerta di servizi che dalla positività allo screening accompagni il neonato e la famiglia in un percorso integrato di assistenza, adeguato alla complessità e rarità della condizione, con particolare attenzione alla gestione delle emergenze cliniche.

Il percorso del sistema di screening neonatale è riassunto schematicamente nell'Allegato 2.

La prima fase prevede il prelievo di alcune gocce di sangue del neonato dal tallone (Allegato 3), durante il ricovero per nascita, previa idonea ed esaustiva comunicazione ai genitori da parte degli operatori sanitari. Successivamente il campione raccolto su carta bibula viene inviato al Laboratorio di Screening Neonatale (LSN) il quale inserisce il campione nella routine operativa analitica e avvia un sistema di richiami per i soggetti che mostrino livelli di specifici metaboliti al di sopra di valori soglia, definiti punti di cut-off. In base alla patologia sospettata, i soggetti positivi allo screening vengono direttamente riferiti al Centro Clinico di Riferimento Regionale (CCRR) (*percorso ad alto rischio*) o vengono richiamati tramite i Punti Nascita (PN) (*percorso a basso rischio*) per la conferma diagnostica e la successiva presa in carico clinica o di follow-up da parte del CCRR, in caso di confermata positività.

Va precisato che l'esecuzione del test di screening non è in grado di fornire una diagnosi di malattia ma si limita ad identificare i soggetti a rischio. La diagnosi definitiva si basa sull'integrazione dei dati clinici e laboratoristici. Va inoltre considerato che la variabilità in epoca neonatale di un determinato metabolita in base all'alimentazione e alla maturazione dei sistemi enzimatici richiede in casi specifici l'adozione di opportuni protocolli finalizzati, per minimizzare la possibilità di falsi negativi e/o falsi positivi.

Di seguito si esplicitano i dettagli operativi del percorso di screening e i nodi del sistema.

INFORMATIVA AI GENITORI

Lo SNE è effettuato previa idonea informativa (Allegato 4), fornita agli interessati (genitori o esercenti la tutela parentale) dagli operatori del punto nascita (PN), redatta in forma e linguaggio facilmente comprensibile e tradotta nelle lingue maggiormente diffuse nel territorio. Tale informativa deve precisare sinteticamente e in modo colloquiale gli scopi e le finalità dello SNE, le modalità di effettuazione del test e le malattie testate, i risultati conseguibili.

PRELIEVO E RACCOLTA DEL CAMPIONE

Il prelievo per lo spot ematico va eseguito come indicato nell'Allegato 3, fra le 48 e le 72 ore di vita del neonato, nello specifico:

- a) In caso di parto presso un punto nascita, dal personale del punto stesso, specificatamente formato.

b) In caso di parto a domicilio, dal professionista che ha assistito al parto che provvede a consegnare il campione di cartoncino presso la maternità di riferimento affinché il campione segua rigorosamente lo stesso percorso del campione prelevato dal bambino nato in struttura sanitaria.

E' stato osservato che nei nati con peso <1.800 grammi i valori delle acilcarnitine e degli aminoacidi risultano frequentemente alterati. Per questi neonati e per altre categorie speciali (neonati in nutrizione parenterale e/o da sottoporre a infusione di emoderivati, trasferiti, dimessi o usciti prima delle 48 ore di vita) è necessario eseguire lo spot ematico prima della dimissione e seguire una procedura specifica che prevede, secondo le linee guida sullo SNE e il documento di consenso sul sistema screening neonatale redatti dalla SIMMESN (<https://www.simmesn.it/it/>), un controllo a 15 e a 30 giorni di vita (Allegato 3).

Lo spot ematico è prelevato su tutti i nati vivi, compresi i nati vivi con successivo *exitus* entro le 48-72 ore di vita per i quali il prelievo è effettuato "peri-mortem". Tale evento è comunicato al LSN e l'esito delle analisi viene comunicato dal LSN al PN e, in caso di positività, il PN indirizzerà i genitori per la successiva consulenza genetica al CCRR.

Lo spot ematico raccolto è utilizzato per l'effettuazione dello screening neonatale di tutte le patologie ricomprese nella norma di legge vigente.

TRASPORTO DEL CAMPIONE

Data la necessità di garantire la tempestività dell'esame, il trasporto viene effettuato attraverso un servizio di corriere dedicato che assicuri, per tutti i giorni feriali fino al sabato mattina, la consegna dei campioni al LSN entro 24-48 ore dal prelievo e, comunque, solo in casi eccezionali, non oltre le 72 ore.

Nelle more dell'avvio del sistema di trasporto regionale, il trasporto dei campioni è a carico degli ospedali sedi dei Punti Nascita, secondo le indicazioni trasmesse alle Direzioni Sanitarie competenti.

CONSERVAZIONE DEI CAMPIONI

Per la conservazione dei campioni si fa riferimento al documento emesso dalla Presidenza del Consiglio dei Ministri, nella figura istituzionale del Comitato Nazionale per la Bioetica, Comitato Nazionale per la Biosicurezza, le Biotecnologie e le Scienze della vita dal titolo "Conservazione protratta del materiale biologico residuo allo screening neonatale" 16 luglio 2010. Tali indicazioni varranno fino a diverse disposizioni in merito come specificato nell'articolo 3 comma 7 del *DM 13 ottobre 2016* e a diverse indicazioni fornite dal Centro di Coordinamento degli screening neonatali presso l'Istituto Superiore di Sanità.

IL LABORATORIO REGIONALE DI RIFERIMENTO PER LO SCREENING NEONATALE

All'arrivo del cartoncino inviato dal punto nascita, il LSN attiva le procedure di accettazione e presa in carico del campione.

Se il campione risulta essere adeguato il LSN procede con le analisi di I livello. Se il campione risulta essere inadeguato (ad esempio è insufficiente) il LSN effettua immediatamente una notifica al PN, affinché i genitori siano richiamati da parte del PN per un secondo prelievo dal tallone del neonato. Effettuato il prelievo presso il PN, il trasporto del secondo cartoncino segue lo stesso percorso del primo campione.

PROCESSAZIONE DEL CAMPIONE (TEST DI I LIVELLO)

Dopo aver separato il talloncino relativo al prelievo dalla matrice, la parte contenente il sangue viene avviata all'area analitica. L'esecuzione del test dovrà avvenire nelle 24/48 ore successive all'accettazione del campione come disposto dal DM 13/10/2016.

Al campione analizzato possono essere associate le seguenti risposte:

1. campione negativo;
2. campione positivo considerato a "basso rischio";
3. campione positivo considerato ad "alto rischio".

In caso di esito negativo (*normale*), il PN viene a conoscenza della negatività del test tramite Sistema Informativo (S.I.). Di prassi il risultato negativo non va comunicato ai genitori, a meno che questi non lo richiedano esplicitamente al PN.

Il campione che mostra valori degli analiti alterati, laddove appropriato, viene sottoposto al *second tier test*. I campioni identificati come positivi sono sottoposti a due tipi di richiamo, a seconda del rischio (basso o alto) definito come nel documento di consenso sullo SNE della SIMMESN (<https://www.simmesn.it/it/>):

- a) *Basso rischio*. 1) Campioni con valori alterati per metaboliti caratteristici di patologie senza rischio di scompenso metabolico; 2) campioni con valori alterati non conformi al pattern caratteristico di una singola patologia.
- b) *Alto rischio*. 1) Campioni con valori alterati per patologie ad elevato rischio di scompenso metabolico acuto per le quali è necessaria l'attivazione tempestiva di percorsi clinici ad alta intensità di cure che comprendano anche la gestione delle emergenze in area intensiva.

RICHIAMI

In caso di campioni a basso rischio: la positività a basso rischio viene visualizzata dal PN tramite S.I..

Il PN provvede al richiamo della famiglia fornendo una comunicazione per le ragioni del richiamo, alla ripetizione del prelievo, all'invio del nuovo campione al LSN, utilizzando il sistema di trasporto sopra descritto. Tutto il percorso deve essere tracciato sul S.I. e visibile al LSN.

Il LSN effettua tempestivamente il test di conferma sul campione oggetto di richiamo.

In caso di esito negativo del test sul campione di richiamo il percorso di screening si conclude. Il PN visualizza la negatività del test di richiamo e ne dà comunicazione alla famiglia.

In caso di esito positivo del test di conferma, il risultato viene visualizzato sul S.I. (visibile sia al PN e, a questo punto anche ai Centri Clinici di Riferimento Regionale, CCRR), la famiglia viene contattata dal LSN e indirizzata al CCRR di competenza. Il LSN dovrà riportare sul S.I. i contatti avvenuti con la famiglia. Il CCRR dovrà riportare sul S.I. l'avvenuta presa in carico del neonato. La presa in carico del neonato da parte del CCRR deve essere visualizzata sul S.I. da parte del PN e del LSN. Tali informazioni sono necessarie per la tracciabilità dell'intero percorso.

In caso di campioni ad alto rischio: la positività ad alto rischio viene visualizzata tramite S.I. dal PN e dai CCRR. Il LSN contatta immediatamente la famiglia inviandola al CCRR il più rapidamente possibile, per effettuare gli approfondimenti per la conferma diagnostica, e contestualmente, allerta il CCRR dell'attivazione della procedura di alto rischio.

L'invio immediato del bambino risultato positivo per una malattia ad alto rischio verso il CCRR nasce dalla necessità di effettuare tempestivamente l'inquadramento clinico contestualmente all'esecuzione dei test di conferma diagnostica ed eventualmente mettere in atto i presidi terapeutici necessari con particolare riguardo alla gestione dell'emergenza metabolica. Il LSN dovrà riportare sul S.I. i contatti avvenuti con la famiglia. Il CCRR dovrà riportare sul S.I. l'avvenuta presa in carico del paziente.

La presa in carico del neonato da parte del CCRR deve essere visualizzata sul S.I. da parte del PN e del LSN. Tali informazioni sono necessarie per la tracciabilità dell'intero percorso.

Nelle more dell'attivazione del Sistema Informativo Regionale le modalità di comunicazione saranno le seguenti:

In caso di campioni a **basso rischio**: il LSN invia i referti al Responsabile della UO di Neonatologia del PN con l'indicazione del richiamo da effettuare mediante lettera in doppia copia (una per il PN, l'altra da consegnare alle famiglie all'atto del richiamo da parte del PN), trasmesse in busta chiusa utilizzando il trasportatore che consegna i cartoncini al LSN per ogni PN. L'esito del test di conferma viene trasmesso mediante lettera sia al PN che alla famiglia, la quale viene indirizzata al CCRR di competenza dal LSN.

In caso di campioni ad **alto rischio**: il LSN contatta con urgenza la famiglia, il PN e il CCRR di competenza, invitando la famiglia a recarsi con urgenza presso il CCRR attivato. Il CCRR dà riscontro al LSN dell'avvenuta presa in carico del neonato.

CONFERMA DIAGNOSTICA

I test di conferma di genetica biochimica richiesti dal CCRR al momento della presa in carico saranno eseguiti dal laboratorio incaricato anche in regime di urgenza per la precisa definizione del caso.

La conferma definitiva si avrà dopo l'esecuzione dei test molecolari e, in alcuni casi, di specifici test enzimatici. Tali test sono gli unici in grado di permettere una diagnosi finale, di fornire in alcuni casi un'indicazione prognostica e, dopo la conferma della segregazione familiare, di indirizzare la famiglia alla consulenza genetica per la valutazione del rischio di ricorrenza.

E' possibile, in base a specifiche necessità di approfondimento diagnostico, trasferire il campione presso altri laboratori di riferimento nazionali e/o internazionali. I dati della conferma diagnostica sono inviati al CCRR richiedente come referto cartaceo e inseriti in forma sintetica nel S.I., in modo da essere accessibili sia ai CCRR che al LSN.

Questo permetterà: a) la chiusura del caso da parte del LSN, per le proprie competenze; b) la valutazione annuale di efficacia ed efficienza del programma di SN; c) la redazione dei report annuali da inviare alla Regione e alla Direzione Sanitaria di competenza.

PRESA IN CARICO DEI NEONATI POSITIVI RIFERITI AL CENTRO CLINICO DI RIFERIMENTO

Nella Regione Lazio sono identificati 2 centri clinici di riferimento per i neonati risultati positivi ai test di Screening. I CCRR devono essere dotati di personale pediatrico e infermieristico dedicato, e devono garantire una reperibilità specialistica h24 per i casi trattati in regime di ricovero, prevedendo nella propria struttura l'esecuzione, anche in regime di urgenza dei test di laboratorio appropriati per la conferma diagnostica.

Nella prima fase della presa in carico vengono individuati "percorsi clinici" differenziati per ciascuna malattia inserita nello screening. L'elemento principale che differenzia i vari percorsi si basa sul rischio di scompenso metabolico. A seconda del livello di rischio della patologia, nella prima fase il percorso prevede una prima valutazione clinica ed un eventuale ricovero ordinario (**alto rischio**) o ricovero diurno/accertamenti in regime ambulatoriale (**basso rischio**).

Per il follow-up, il CCRR deve garantire gli stessi standard di assistenza applicati al momento della diagnosi. Il percorso del paziente può quindi prevedere l'accesso attraverso ricovero ordinario sia in caso di scompenso metabolico (compresa la gestione in area intensiva), che in caso di necessità di uno stretto monitoraggio biochimico e clinico, ivi compresa l'esecuzione periodica di procedure strumentali complesse, soprattutto se svolte sottoponendo il paziente ad anestesia generale. Il periodico monitoraggio clinico, biochimico, nutrizionale e le valutazioni multidisciplinari attraverso consulti complessi vengono effettuati secondo programmi definiti in base alle esigenze cliniche dei pazienti, in regime di ricovero diurno o

attraverso valutazioni ambulatoriali. Negli ultimi anni sono stati sviluppati protocolli e linee guida che prevedono per alcune delle malattie oggetto di SNE l'opzione terapeutica del trapianto epatico. E' compito del CCRR la gestione di questo complesso percorso di cura che estende ulteriormente lo spettro delle competenze necessarie per il follow-up a lungo termine del malato.

I CCRR e il LSN sono tenuti annualmente al riesame dei dati relativi ai pazienti diagnosticati, con reciproca informazione dell'andamento clinico e dei relativi dati laboratoristici. Il LSN redige annualmente un rapporto delle attività connesse al programma di Screening e lo invia alla Direzione Regionale per le valutazioni di competenza.

La complessità assistenziale legata alle malattie metaboliche ereditarie, che nei casi favorevoli accompagnano il paziente per tutta la durata della vita, richiede l'attivazione di collegamenti interdisciplinari integrati ospedali-territorio, con l'obiettivo comune di garantire al bambino e alla sua famiglia la migliore qualità di vita possibile, compatibilmente con la storia naturale di ciascuna malattia. Particolare rilevanza assume, in tal senso, la gestione complessiva del paziente nel passaggio dall'infanzia all'età adulta, nella quale sono primariamente coinvolti i medici delle cure primarie (PLS e MMG) oltre che i neuropsichiatri infantili, i servizi sociali e altri servizi coinvolti nel percorso assistenziale.

I percorsi clinici devono integrarsi con la rete dei servizi delle Malattie Rare nel Lazio (DCA U00063 del 27 febbraio 2018).

Per quanto riguarda, infine, i percorsi assistenziali già identificati e adottati per il trattamento delle malattie non metaboliche già oggetto di screening per legge, in particolare la Fibrosi Cistica e l'Ipotiroidismo congenito, si rimanda ai Centri Clinici identificati dalla normativa regionale vigente.

IL SISTEMA SCREENING DELLA REGIONE LAZIO

IL COORDINAMENTO DELLO SCREENING

E' istituito con Determina G04147 del 30 marzo 2018, presso la Direzione Regionale Salute e Politiche Sociali il coordinamento regionale dello screening neonatale con i compiti di programmazione, monitoraggio e valutazione dei percorsi, gestione del sistema informativo, aggiornamento dei protocolli operativi e promozione della corretta informazione all'utenza.

Il coordinamento si avvale del supporto tecnico-scientifico degli esperti sullo screening neonatale che fanno parte del tavolo tecnico regionale (Determinazione n. G11739 del 28 agosto 2017) e dei responsabili dei nodi della rete (PN, LSN, CCRR).

Deve lavorare in sinergia con il coordinamento regionale malattie rare e con gli organismi nazionali di riferimento.

Deve rapportarsi con i Pediatri di Libera Scelta e collaborare con le Associazioni dei Malati.

LE STRUTTURE INSERITE NELLA RETE

Fanno parte della rete dello screening neonatale della Regione Lazio:

- i Punti Nascita della Regione Lazio riportati nell' Allegato 5.
- il Laboratorio di Screening Neonatale del Policlinico Umberto I, identificato tramite atti regionali (Determinazioni n. G16642 del 29/12/2016 e n. G04311 del 05/04/2017), quale Laboratorio unico di riferimento regionale per lo Screening Neonatale (LSN).
- I Laboratori di Conferma diagnostica quali il LSN del Policlinico Umberto I, il Laboratorio di Patologia Metabolica e il Laboratorio di Genetica Medica dell'Ospedale Bambino Gesù.
- I Centri Clinici di Riferimento Regionale (CCRR), identificati presso il Policlinico Umberto I, attraverso la UO di Neuropsichiatria Infantile e tutte le sue articolazioni assistenziali in area pediatrica, e l'Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, attraverso la UO di Patologia Metabolica, con la medesima offerta assistenziale integrata dalla presenza di un centro di chirurgia del trapianto in età pediatrica.

I due CCRR devono essere entrambi disponibili ai fini della gestione immediata dei neonati ad alto rischio mentre, ai fini del trattamento successivo e del follow-up, si fanno carico, secondo criteri condivisi, delle malattie per le quali hanno nel tempo sviluppato maggiori competenze clinico-scientifiche seguendo il criterio della prevalenza dei disturbi neurologici in un contesto clinico di cronicità (Policlinico Umberto I) o delle malattie ad alto rischio di scompenso metabolico che necessitano di percorsi clinici ad alta intensità di cure (Ospedale Bambino Gesù). Il LSN deve attenersi a tali criteri per l'invio dei neonati positivi ai CCRR, fermo restando il criterio che in caso di indisponibilità momentanea di uno dei centri, l'altro espleti, nei tempi e secondo le modalità previste, un'azione sostitutiva indipendentemente dal tipo di patologia.

IL SISTEMA INFORMATIVO

L'attività dello Screening Neonatale deve essere registrata in un Sistema Informativo (S.I.) via WEB, basato su chiavi di accesso personali e con accounts di accesso gerarchizzati, consegnate a ciascun referente del PN ed agli operatori del LSN e dei CCRR. Il S.I. ha la finalità di gestire il percorso di screening di ciascun neonato e di monitorare a livello regionale il funzionamento del programma.

Una volta effettuato il prelievo, il PN inserisce nel S.I. i dati anagrafici e anamnestici del neonato, ivi incluso il codice identificativo associato al cartoncino, le informazioni su data e ora del prelievo, peso ed età gestazionale del nato, trattamenti e alimentazione del neonato, le eventuali trasfusioni di emocomponenti e emoderivati, le condizioni cliniche particolari (ivi inclusa la nutrizione parenterale), le modalità del parto nonché i riferimenti necessari per consentire, in caso di richiamo, una rapida reperibilità della famiglia del neonato (indirizzo e recapiti telefonici verificati).

Tali dati sono contenuti anche nel cartoncino per la raccolta del sangue, come indicato nell'articolo 3 comma 2 del DM 13 ottobre 2016. Il LSN, una volta ricevuto il campione, inserisce le informazioni su data e ora di accettazione del campione nel S.I. Una volta effettuato il test di screening, nel S.I. risulteranno data di validazione clinica del test di screening e il risultato secondo una delle categorie sopra indicate: ovvero esito positivo o negativo del test di screening.

In caso di risultato positivo al test di screening come riportato nel paragrafo precedente, i percorsi si differenziano in base al profilo a basso o alto rischio.

In caso di richiamo a basso rischio, il PN avvia le procedure per la ripetizione del prelievo e inserisce le informazioni pertinenti nel S.I. (data contatto con i genitori, data prelievo, data invio al LSN). Il LSN attiva le procedure per la conferma del test di screening riportando nel S.I. gli esiti analitici e chiudendo il percorso in caso di negatività, oppure avviando il neonato al CCRR, in caso di confermata positività; i relativi esiti analitici e le procedure attivate dal LSN sono comunque inseriti su S.I.

In caso di richiamo ad alto rischio il LSN deve registrare sul S.I. i contatti avvenuti con la famiglia. Il CCRR deve riportare sul S.I. l'avvenuta presa in carico del paziente.

La presa in carico del neonato da parte del CCRR deve essere visualizzata sul S.I. da parte del PN e del LSN. Inoltre il CCRR riporterà nel S.I. tutte le informazioni di propria competenza (dati relativi ai test effettuati per la conferma della diagnosi e alla diagnosi molecolare definitiva).

Il PN ha l'accesso ai dati dell'intero percorso dei nati sottoposti a SNE nella propria struttura, il LSN ai dati di tutti i neonati sottoposti a screening, i CCRR, in modalità condivisa, ai dati dei neonati inviati ai CCRR.

Per l'utilizzo del S.I., principalmente da parte dei PN, è prevista una formazione/addestramento degli operatori in possesso delle credenziali di accesso da parte dei fornitori del S.I. in collaborazione con il LSN e i CCRR anche per garantire un tempestivo adeguamento ai cambiamenti eventualmente apportati al percorso di screening.

BIBLIOGRAFIA

- American College of Medical Genetics. *Newborn screening act sheets and confirmatory algorithms*. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK55827>
- Antonozzi I, Burlina A, Caruso U, et al. SISMMME SISN. Linee guida per lo screening neonatale allargato e la conferma diagnostica 2008.
<http://www.sismme.it/it/documents/glexpnbs2008.pdf>
- Marquardt G, Currier R, McHugh DMS, et al (2012) *Enhanced interpretation of newborn screening results without analyte cutoff values*. *Genet in Med* 2012(7); 14: 648-655
- McCabe LL, McCabe ER. *Expanded newborn screening: implications for genomic medicine*. *Annu Rev Med*. 2008; 59:163-75
- McHugh DM, Cameron CA, Abdenur JE, et al *Clinical validation of cutoff target ranges in newborn screening of metabolic disorders by tandem mass spectrometry: A worldwide collaborative project*. *Genet Med*. 2011 Mar;13(3):230-54
- New England Consortium of metabolic programs. *Newborn Screening Protocols*.
<http://newenglandconsortium.org/for-professionals/newborn-screening-protocols/>
- Ozben T *Expanded newborn screening and confirmatory follow-up testing for inborn error of metabolism detected by tandem mass spectrometry*. *Clin Chem Lab Med*. 2013 Jan;51(1):157-76.
- Pandor A, Eastham J, Beverley C, Chilcott J, et al. (2004) *Clinical effectiveness and cost-effectiveness of neonatal screening for inborn errors of metabolism using tandem mass spectrometry: a systematic review*. *Health Technol Assess* 2004, 8:1-121.
- Pollit RJ. *International perspectives on newborn screening*. SSIEM Symposium 2005. *J Inherit Metab Dis* 2006; 29: 390-396.
- Presidenza del Consiglio dei Ministri - Comitato Nazionale per la Bioetica- Comitato Nazionale per la Biosicurezza, le Biotecnologie e le Scienze della vita "Conservazione protratta del materiale biologico residuo allo screening neonatale" 16 luglio 2010.
- Schulze A et al. *Expanded Newborn Screening for Inborn Errors of Metabolism by Electrospray Ionization-Tandem Mass Spectrometry: Results, Outcome, and Implications*. *Pediatrics* 2003; 111: 1399-1406.
- Società Italiana per lo Studio delle Malattie Metaboliche Ereditarie e lo Screening Neonatale (SIMMESN). 26^ Conferenza Nazionale sui Programmi di Screening Neonatale in Italia.
<http://www.sismmesn.it/>

- Società Italiana per lo Studio delle Malattie Metaboliche Ereditarie e lo Screening Neonatale (SIMMESN). Documento di Consenso "Sistema di Screening Neonatale Esteso (SNE) secondo legge 167/2016 e DM 13 Ottobre 2016 e normative correlate (pubblicato il 29 gennaio 2018)
- Watson MS, Mann MY, Lloyd-Puryear MA, Rinaldo P, Howell RR [editors]. (2006) Newborn screening: Toward a uniform screening panel and system . *Genet Med* 2006, 8(5): 12S-252S.
- Wilcken B et al. *Screening Newborns for Inborn Errors of Metabolism by Tandem Mass Spectrometry*. *N Engl J Med* 2003; 348: 2304-12.
- Wilcken B. *The consequences of extended newborn screening programmes: do we know who needs treatment?* *J Inher Metab Dis*. 2008 Apr;31(2):173-7.
- Wilson JMG, Jungner G. *Principles and Practice of Screening for Disease World Health Organization Public Health Papers*, No. 34; 1968.
http://whqlibdoc.who.int/php/WHO_PHP_34.pdf

ALLEGATO 1

ELENCO DELLE PATOLOGIE OGGETTO DI SCREENING METABOLICO

(Allegato al DM 13 ottobre 2016 - GU n.267 del 15-11-2016)



Tabella 1. Malattie metaboliche ereditarie oggetto di screening neonatale con metodica di massa tandem										
Malattia	Acronimo	Numero MM	Gruppo (*)	Denominazione del Gruppo Patologia (D.M. 279/2001 All. N.1)	Cod. di assegnazione (D.M. 279/2001 All. N.1)	Marker primari (vedi legenda**)				
Fenilketonuria		261600	AA	DISTURBI DEL METABOLISMO E DEL TRASPORTO DEGLI AMMINOACIDI	RCG040	Phe	Phe	Phe	Phe	
						Phe	Phe	Phe	Phe	
						SUAC	Tyr	Val	Xeu	
						Met alta	Met bassa	CS-DC	CS	
						CS-1	CS-OH	CS-DC	CS	
						CS-OH	CS-DC	CS	CS	
						CS	CS	CS	CS	
						CS	CS	CS	CS	
						CS	CS	CS	CS	
						CS	CS	CS	CS	
						CS	CS	CS	CS	
						CS	CS	CS	CS	
						CS	CS	CS	CS	
						CS	CS	CS	CS	
						CS	CS	CS	CS	
Acidemia galattica tipo I	GA I	231670	OA		RCG080	RCG080	GA I	GA I	GA I	GA I
							GA I	GA I	GA I	GA I
							GA I	GA I	GA I	GA I
							GA I	GA I	GA I	GA I
							GA I	GA I	GA I	GA I
							GA I	GA I	GA I	GA I
							GA I	GA I	GA I	GA I
							GA I	GA I	GA I	GA I
							GA I	GA I	GA I	GA I
							GA I	GA I	GA I	GA I
							GA I	GA I	GA I	GA I
							GA I	GA I	GA I	GA I
							GA I	GA I	GA I	GA I
							GA I	GA I	GA I	GA I
							GA I	GA I	GA I	GA I
Acidemia isovalerica	IVA	243500	OA		RCG080	RCG080	IVA	IVA	IVA	IVA
							IVA	IVA	IVA	IVA
							IVA	IVA	IVA	IVA
							IVA	IVA	IVA	IVA
							IVA	IVA	IVA	IVA
							IVA	IVA	IVA	IVA
							IVA	IVA	IVA	IVA
							IVA	IVA	IVA	IVA
							IVA	IVA	IVA	IVA
							IVA	IVA	IVA	IVA
							IVA	IVA	IVA	IVA
							IVA	IVA	IVA	IVA
							IVA	IVA	IVA	IVA
							IVA	IVA	IVA	IVA
							IVA	IVA	IVA	IVA
Deficit di beta-chetotilasi	BKT	203750	OA		RCG080	RCG080	BKT	BKT	BKT	BKT
							BKT	BKT	BKT	BKT
							BKT	BKT	BKT	BKT
							BKT	BKT	BKT	BKT
							BKT	BKT	BKT	BKT
							BKT	BKT	BKT	BKT
							BKT	BKT	BKT	BKT
							BKT	BKT	BKT	BKT
							BKT	BKT	BKT	BKT
							BKT	BKT	BKT	BKT
							BKT	BKT	BKT	BKT
							BKT	BKT	BKT	BKT
							BKT	BKT	BKT	BKT
							BKT	BKT	BKT	BKT
							BKT	BKT	BKT	BKT
Acidemia 3-idrossi 3-metilglutarica	HMG	246450	OA		RCG080	RCG080	HMG	HMG	HMG	HMG
							HMG	HMG	HMG	HMG
							HMG	HMG	HMG	HMG
				HMG			HMG	HMG	HMG	
				HMG			HMG	HMG	HMG	
				HMG			HMG	HMG	HMG	
				HMG			HMG	HMG	HMG	
				HMG			HMG	HMG	HMG	
				HMG			HMG	HMG	HMG	
				HMG			HMG	HMG	HMG	
				HMG			HMG	HMG	HMG	
				HMG			HMG	HMG	HMG	
				HMG			HMG	HMG	HMG	
				HMG			HMG	HMG	HMG	
				HMG			HMG	HMG	HMG	
Acidemia propionica	PA	606054	OA	RCG080	RCG080	PA	PA	PA	PA	
						PA	PA	PA	PA	
						PA	PA	PA	PA	
						PA	PA	PA	PA	
						PA	PA	PA	PA	
						PA	PA	PA	PA	
						PA	PA	PA	PA	
						PA	PA	PA	PA	
						PA	PA	PA	PA	
						PA	PA	PA	PA	
						PA	PA	PA	PA	
						PA	PA	PA	PA	
						PA	PA	PA	PA	
						PA	PA	PA	PA	
						PA	PA	PA	PA	
Acidemia metilmalonica (Cbl-A)	Cbl A	251100	OA	RCG080	RCG080	Cbl A	Cbl A	Cbl A	Cbl A	
						Cbl A	Cbl A	Cbl A	Cbl A	
						Cbl A	Cbl A	Cbl A	Cbl A	
						Cbl A	Cbl A	Cbl A	Cbl A	
						Cbl A	Cbl A	Cbl A	Cbl A	
						Cbl A	Cbl A	Cbl A	Cbl A	
						Cbl A	Cbl A	Cbl A	Cbl A	
						Cbl A	Cbl A	Cbl A	Cbl A	
						Cbl A	Cbl A	Cbl A	Cbl A	
						Cbl A	Cbl A	Cbl A	Cbl A	
						Cbl A	Cbl A	Cbl A	Cbl A	
						Cbl A	Cbl A	Cbl A	Cbl A	
						Cbl A	Cbl A	Cbl A	Cbl A	
						Cbl A	Cbl A	Cbl A	Cbl A	
						Cbl A	Cbl A	Cbl A	Cbl A	
Acidemia metilmalonica (Cbl-B)	Cbl B	251110	OA	RCG080	RCG080	Cbl B	Cbl B	Cbl B	Cbl B	
						Cbl B	Cbl B	Cbl B	Cbl B	
						Cbl B	Cbl B	Cbl B	Cbl B	
						Cbl B	Cbl B	Cbl B	Cbl B	
						Cbl B	Cbl B	Cbl B	Cbl B	
						Cbl B	Cbl B	Cbl B	Cbl B	
						Cbl B	Cbl B	Cbl B	Cbl B	
						Cbl B	Cbl B	Cbl B	Cbl B	
						Cbl B	Cbl B	Cbl B	Cbl B	
						Cbl B	Cbl B	Cbl B	Cbl B	
						Cbl B	Cbl B	Cbl B	Cbl B	
						Cbl B	Cbl B	Cbl B	Cbl B	
						Cbl B	Cbl B	Cbl B	Cbl B	
						Cbl B	Cbl B	Cbl B	Cbl B	
						Cbl B	Cbl B	Cbl B	Cbl B	
Acidemia metilmalonica con omocistinuria (deficit Cbl C)	Cbl C	277400	OA	RCG080	RCG080	Cbl C	Cbl C	Cbl C	Cbl C	
						Cbl C	Cbl C	Cbl C	Cbl C	
						Cbl C	Cbl C	Cbl C	Cbl C	
						Cbl C	Cbl C	Cbl C	Cbl C	
						Cbl C	Cbl C	Cbl C	Cbl C	
						Cbl C	Cbl C	Cbl C	Cbl C	
						Cbl C	Cbl C	Cbl C	Cbl C	
						Cbl C	Cbl C	Cbl C	Cbl C	
						Cbl C	Cbl C	Cbl C	Cbl C	
						Cbl C	Cbl C	Cbl C	Cbl C	
						Cbl C	Cbl C	Cbl C	Cbl C	
						Cbl C	Cbl C	Cbl C	Cbl C	
						Cbl C	Cbl C	Cbl C	Cbl C	
						Cbl C	Cbl C	Cbl C	Cbl C	
						Cbl C	Cbl C	Cbl C	Cbl C	
Acidemia metilmalonica con omocistinuria (deficit Cbl D)	Cbl D	277410	OA	RCG080	RCG080	Cbl D	Cbl D	Cbl D	Cbl D	
						Cbl D	Cbl D	Cbl D	Cbl D	
						Cbl D	Cbl D	Cbl D	Cbl D	
						Cbl D	Cbl D	Cbl D	Cbl D	
						Cbl D	Cbl D	Cbl D	Cbl D	
						Cbl D	Cbl D	Cbl D	Cbl D	
						Cbl D	Cbl D	Cbl D	Cbl D	
						Cbl D	Cbl D	Cbl D	Cbl D	
						Cbl D	Cbl D	Cbl D	Cbl D	
						Cbl D	Cbl D	Cbl D	Cbl D	
						Cbl D	Cbl D	Cbl D	Cbl D	
						Cbl D	Cbl D	Cbl D	Cbl D	
						Cbl D	Cbl D	Cbl D	Cbl D	
						Cbl D	Cbl D	Cbl D	Cbl D	
						Cbl D	Cbl D	Cbl D	Cbl D	
Deficit di 2-metilbutirr-CoA deidrogenasi	2MBG	610006	OA	RCG080	RCG080	2MBG	2MBG	2MBG	2MBG	
						2MBG	2MBG	2MBG	2MBG	
						2MBG	2MBG	2MBG	2MBG	
						2MBG	2MBG	2MBG	2MBG	
						2MBG	2MBG	2MBG	2MBG	
						2MBG	2MBG	2MBG	2MBG	
						2MBG	2MBG	2MBG	2MBG	
						2MBG	2MBG	2MBG	2MBG	
						2MBG	2MBG	2MBG	2MBG	
						2MBG	2MBG	2MBG	2MBG	
						2MBG	2MBG	2MBG	2MBG	
						2MBG	2MBG	2MBG	2MBG	
						2MBG	2MBG	2MBG	2MBG	
						2MBG	2MBG	2MBG	2MBG	
						2MBG	2MBG	2MBG	2MBG	
Aciduria melonica	MAL	606761	OA	RCG080	RCG080	MAL	MAL	MAL	MAL	
						MAL	MAL	MAL	MAL	
						MAL	MAL	MAL	MAL	
						MAL	MAL	MAL	MAL	
						MAL	MAL	MAL	MAL	
						MAL	MAL	MAL	MAL	
						MAL	MAL	MAL	MAL	
						MAL	MAL	MAL	MAL	
						MAL	MAL	MAL	MAL	
						MAL	MAL	MAL	MAL	
						MAL	MAL	MAL	MAL	
						MAL	MAL	MAL	MAL	
						MAL	MAL	MAL	MAL	
						MAL	MAL	MAL	MAL	
						MAL	MAL	MAL	MAL	
Deficit multiplo di carbosilasi	MCD	253270	OA	RCG080	RCG080	MCD	MCD	MCD	MCD	
						MCD	MCD	MCD	MCD	
						MCD	MCD	MCD	MCD	
						MCD	MCD	MCD	MCD	
						MCD	MCD	MCD	MCD	
						MCD	MCD	MCD	MCD	
						MCD	MCD	MCD	MCD	
						MCD	MCD	MCD	MCD	
						MCD	MCD	MCD	MCD	
						MCD	MCD	MCD	MCD	
						MCD	MCD	MCD	MCD	
						MCD	MCD	MCD	MCD	
						MCD	MCD	MCD	MCD	
						MCD	MCD	MCD	MCD	
						MCD	MCD	MCD	MCD	
Deficit di carnitina palmitoil-trasferasi I	CPT Ia	255120	UCD	DISTURBI DEL CICLO DELL'UREA	RCG080	CPT Ia	CPT Ia	CPT Ia	CPT Ia	
						CPT Ia	CPT Ia	CPT Ia	CPT Ia	
						CPT Ia	CPT Ia	CPT Ia	CPT Ia	
						CPT Ia	CPT Ia	CPT Ia	CPT Ia	
						CPT Ia	CPT Ia	CPT Ia	CPT Ia	
						CPT Ia	CPT Ia	CPT Ia	CPT Ia	
						CPT Ia	CPT Ia	CPT Ia	CPT Ia	
						CPT Ia	CPT Ia	CPT Ia	CPT Ia	
						CPT Ia	CPT Ia	CPT Ia	CPT Ia	
						CPT Ia	CPT Ia	CPT Ia	CPT Ia	
						CPT Ia	CPT Ia	CPT Ia	CPT Ia	
						CPT Ia	CPT Ia	CPT Ia	CPT Ia	
						CPT Ia	CPT Ia	CPT Ia	CPT Ia	
						CPT Ia	CPT Ia	CPT Ia	CPT Ia	
						CPT Ia	CPT Ia	CPT Ia	CPT Ia	
Deficit di carnitina acilcarnitina traslocasi	CACT	212138	UCD	DISTURBI DEL CICLO DELL'UREA	RCG080	CACT	CACT	CACT	CACT	
						CACT	CACT	CACT	CACT	
						CACT	CACT	CACT	CACT	
						CACT	CACT	CACT	CACT	
						CACT	CACT	CACT	CACT	
						CACT	CACT	CACT	CACT	
						CACT	CACT	CACT	CACT	
						CACT	CACT	CACT	CACT	
						CACT	CACT	CACT	CACT	
						CACT	CACT	CACT	CACT	
						CACT	CACT	CACT	CACT	
						CACT	CACT	CACT	CACT	
						CACT	CACT	CACT	CACT	
						CACT	CACT	CACT	CACT	
						CACT	CACT	CACT	CACT	
Deficit di carnitina palmitoil-trasferasi II	CPT II	600650	UCD	DISTURBI DEL CICLO DELL'UREA	RCG080	CPT II	CPT II	CPT II	CPT II	
						CPT II	CPT II	CPT II	CPT II	
						CPT II	CPT II	CPT II	CPT II	
						CPT II	CPT II	CPT II	CPT II	
						CPT II	CPT II	CPT II	CPT II	
						CPT II	CPT II	CPT II	CPT II	
						CPT II	CPT II	CPT II	CPT II	
						CPT II	CPT II	CPT II	CPT II	
						CPT II	CPT II	CPT II	CPT II	
						CPT II	CPT II	CPT II	CPT II	
						CPT II	CPT II	CPT II	CPT II	
						CPT II	CPT II	CPT II	CPT II	
						CPT II	CPT II	CPT II	CPT II	
						CPT II	CPT II	CPT II	CPT II	
						CPT II	CPT II	CPT II	CPT II	
Deficit del trasporto della carnitina	CUD	212140	UCD	DISTURBI DEL CICLO DELL'UREA	RCG080	CUD	CUD	CUD	CUD	
						CUD	CUD	CUD	CUD	
						CUD	CUD	CUD	CUD	
						CUD	CUD	CUD	CUD	
						CUD	CUD	CUD	CUD	
						CUD	CUD	CUD	CUD	
						CUD	CUD	CUD	CUD	
						CUD	CUD	CUD	CUD	
						CUD	CUD	CUD	CUD	
						CUD	CUD	CUD	CUD	
						CUD	CUD	CUD	CUD	
						CUD	CUD	CUD	CUD	
						CUD	CUD	CUD	CUD	
						CUD	CUD	CUD	CUD	
						CUD	CUD	CUD	CUD	
Arginemia	ARG	207900	UCD	DISTURBI DEL CICLO DELL'UREA	RCG080	ARG	ARG	ARG	ARG	
						ARG	ARG	ARG	ARG	
						ARG	ARG	ARG	ARG	
						ARG	ARG	ARG	ARG	
						ARG	ARG	ARG	ARG	
						ARG	ARG	ARG	ARG	
						ARG	ARG	ARG	ARG	
						ARG	ARG	ARG	ARG	
						ARG	ARG	ARG	ARG	
						ARG	ARG	ARG	ARG	
						ARG	ARG	ARG	ARG	
						ARG	ARG	ARG	ARG	
						ARG	ARG	ARG	ARG	
						ARG	ARG	ARG	ARG	
						ARG	ARG	ARG	ARG	
Acidemia argininosuccinica	ASA	207900	UCD	DISTURBI DEL CICLO DELL'UREA	RCG080	ASA	ASA	ASA	ASA	
						ASA	ASA	ASA	ASA	
						ASA	ASA	ASA	ASA	
						ASA	ASA	ASA	ASA	
						ASA	ASA	ASA	ASA	
						ASA	ASA	ASA	ASA	
						ASA	ASA	ASA	ASA	
						ASA	ASA	ASA	ASA	
						ASA	ASA	ASA	ASA	
						ASA	ASA	ASA	ASA	
						ASA	ASA	ASA	ASA	
						ASA	ASA	ASA	ASA	
						ASA	ASA	ASA	ASA	
						ASA	ASA	ASA	ASA	
						ASA	ASA	ASA	ASA	
Arginuria			UCD	DISTURBI DEL CICLO DELL'UREA	RCG080	Arg	Arg	Arg	Arg	
						Arg	Arg	Arg	Arg	
						Arg	Arg	Arg	Arg	
						Arg	Arg	Arg	Arg	
						Arg	Arg	Arg	Arg	
						Arg	Arg	Arg	Arg	
						Arg	Arg	Arg	Arg	
						Arg	Arg	Arg	Arg	
						Arg	Arg	Arg	Arg	
						Arg	Arg	Arg	Arg	
						Arg	Arg	Arg	Arg	
						Arg	Arg	Arg	Arg	
						Arg	Arg	Arg	Arg	
						Arg	Arg	Arg	Arg	
						Arg	Arg	Arg	Arg	

ALLEGATO

Deficit di acil-CoA deidrogenasi a catena molto lunga	VLCAD	609575	FAO	ALTERAZIONI CONGENITE DEL METABOLISMO	RCG070	C14:2 C14:1 C14
Deficit della proteina trifunzionale mitocondriale	TFP	609015				C16:1-OH C16: OH C18:1-OH C18-OH
Deficit di 3-idrossi-acil-CoA deidrogenasi a catena lunga	LCHAD	609018				C16:1-OH C16: OH C18:1-OH C18-OH
Deficit di acil-CoA deidrogenasi a catena media	MCAD	201450				C6 C8 C10:1 C10
Deficit di 3-idrossi-acil-CoA deidrogenasi a catena media/corta	M/SCHAD	231530				C4-OH
Acidemia glutarica tipo II	GA II/MADD	231680				da C4 a C18 sature e insature

Si segnala la possibilità, per alcune condizioni e per cause fisiologiche, di normali concentrazioni del biomarcatore in epoca neonatale pur in presenza di patologia (falso negativo).

Note:

* La Fenilchetonuria è già oggetto di screening neonatale obbligatorio.

** Acronimi gruppi di malattie: AA, aminoacidopatie; OA, organico acidemie; UCD, disturbi del ciclo dell'urea; FAO, disturbi dell'ossidazione degli acidi grassi.

***** Legenda della nomenclatura dei marcatori primari:**

Aminoacidi
Arg = Arginina
Asa = Acido argininosuccinico
Cit = Citrullina
Met = Metionina
Orn = Ornitina
Phe = Fenilalanina
SUAC = Succinilacetone
Tyr = Tirosina
Val = Valina
Xleu = Leucina /isoleucina/alloisoleucina
Acilcarnitine
C0 = Carnitina libera
C3 = Acilcarnitina (3 atomi di carbonio) satura
C3-DC = Acilcarnitina (3 atomi di carbonio) dicarbossilica
C4 = Acilcarnitina (4 atomi di carbonio) satura
C4-OH = Acilcarnitina (4 atomi di carbonio) satura idrossilata
C5 = Acilcarnitina (5 atomi di carbonio) satura
C5:1 = Acilcarnitina (5 atomi di carbonio) monoinsatura
C5-DC = Acilcarnitina (5 atomi di carbonio) dicarbossilica
C5-OH = Acilcarnitina (5 atomi di carbonio) satura idrossilata
C6 = Acilcarnitina (6 atomi di carbonio) satura
C6-DC = Acilcarnitina (6 atomi di carbonio) dicarbossilica
C8 = Acilcarnitina (8 atomi di carbonio) satura
C10 = Acilcarnitina (10 atomi di carbonio) satura
C10:1 = Acilcarnitina (10 atomi di carbonio) monoinsatura
C14 = Acilcarnitina (14 atomi di carbonio) satura
C14:1 = Acilcarnitina (14 atomi di carbonio) monoinsatura
C14:2 = Acilcarnitina (14 atomi di carbonio) di-insatura
C16 = Acilcarnitina (16 atomi di carbonio) satura
C16-OH = Acilcarnitina (16 atomi di carbonio) satura idrossilata
C16:1 = Acilcarnitina (16 atomi di carbonio) monoinsatura
C16:1-OH = Acilcarnitina (16 atomi di carbonio) monoinsatura idrossilata
C18 = Acilcarnitina (18 atomi di carbonio) satura
C18-OH = Acilcarnitina (18 atomi di carbonio) satura idrossilata
C18:1 = Acilcarnitina (18 atomi di carbonio) monoinsatura
C18:1-OH = Acilcarnitina (18 atomi di carbonio) monoinsatura idrossilata
C18:2 = Acilcarnitina (18 atomi di carbonio) di-insatura



Tabella 2. Malattie metaboliche ereditarie oggetto di screening neonatale con metodiche diverse dalla spettrometria di massa tandem

Malattia	Acronimo	Numero MIM	Denominazione del Gruppo Patologia (D.M 279/2001 All. N.1)	Cod. di esenzione (D.M 279/2001 All. N.1)
Galattosemia	GALT	230400	DISTURBI DEL METABOLISMO E DEL TRASPORTO DEI CARBOIDRATI	RCG060
Difetto di biotinidasi	BTD	253260	DISTURBI DEL METABOLISMO E DEL TRASPORTO DEGLI AMINOACIDI	RCG040



Tabella 3. Malattie metaboliche ereditarie che entrano in diagnosi differenziale con le malattie oggetto di screening neonatale con metodica di massa tandem elencate in tabella 1 in quanto condividono i biomarcatori primari

Malattia	Acronimo	Numero MIM	Marker condiviso (vedi legenda*)
Tirosinemia tipo III	TYR III	276710	Tyr
Deficit di glicina N-metiltransferasi	GNMT	606664	Met
Deficit di metionina adenosiltransferasi	MAT	250850	Met
Deficit di S-adenosilomocisteina idrolasi	SAHH	613752	Met
Acidurie 3-metil glutaconiche	3MGCA		C5-OH
Deficit di 3-metilcrotonil-CoA carbossilasi	3MCC	210200	C5-OH
Deficit di 2-metil 3-idrossibutiril-CoA deidrogenasi	2M3HBA	300438	C5:1 C5-OH
Deficit di Isobutiril-CoA deidrogenasi	IBG	271980	C4
Deficit di acil-CoA deidrogenasi a catena corta	SCAD	606885	C4

* Legenda della nomenclatura dei marcatori primari:

Acilcarnitine

C4 = Acilcarnitina (4 atomi di carbonio) satura

C5:1 = Acilcarnitina (5 atomi di carbonio) monoinsatura

C5-OH = Acilcarnitina (5 atomi di carbonio) satura idrossilata

Aminoacidi

Met = Metionina

Tyr = Tirosina



ALLEGATO 2 - ORGANIZZAZIONE DELLO SCREENING NEONATALE ESTESO: NODI E FUNZIONI DELLA RETE

La rete per lo screening neonatale esteso ai sensi della normativa vigente, è costituita dall'insieme dei punti nascita (PN) attivi sul territorio regionale (che includono anche le attività di parto a domicilio), dal Laboratorio di Screening Neonatale (LSN) e dai Centri Clinici di Riferimento Regionale (CCRR). I nodi della rete sono collegati da un flusso continuo di informazioni gestite dal sistema informatico regionale.

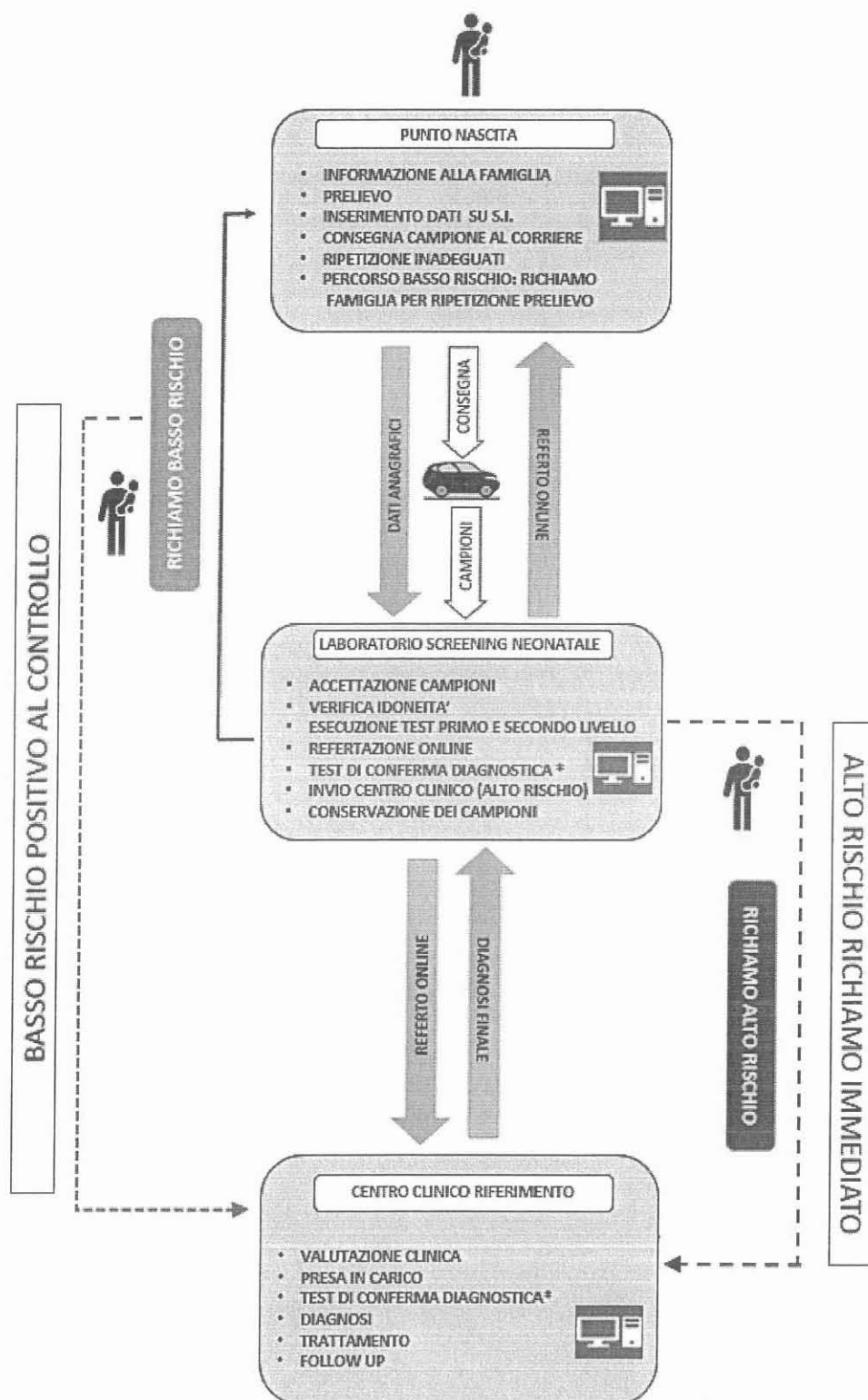
I PN regionali raccolgono il campione di sangue sul cartoncino e lo inviano, tramite corriere, al Laboratorio di Screening Neonatale (LSN); inseriscono sul sistema informatico tutti i dati anagrafici e anamnestici necessari; ricevono il risultato del test di screening; gestiscono i contatti con le famiglie in caso di richiamo del neonato per controlli successivi al primo prelievo.

Il LSN riceve il campione di sangue inviato dal PN; esegue il test di screening neonatale e, laddove appropriato, dei *"second tier test"*; comunica i risultati agli altri due attori della rete (PN e CCRR) tramite sistema informatizzato; allerta il CCRR in caso di positività; effettua in sinergia con il coordinamento regionale il monitoraggio dell'intero sistema.

I CCRR, si occupano della presa in carico, della diagnosi e del trattamento dei neonati positivi allo screening neonatale. Comunicano l'avvenuta presa in carico, l'esecuzione dei test di conferma e la diagnosi finale ai PN e al LSN tramite il sistema informatico.

Di seguito la flow chart del sistema di screening i nodi del percorso.

Segue ALLEGATO 2 - ORGANIZZAZIONE DELLO SCREENING NEONATALE ESTESO: NODI E FUNZIONI DELLA RETE



*test di conferma diagnostica in sinergia tra il LSN e i CCRR.

ALLEGATO 3 – ISTRUZIONI PER L'EFFETTUAZIONE DEL PRELIEVO DEL CAMPIONE E REGISTRAZIONE DATI

Si riportano di seguito le indicazioni operative per l'effettuazione del prelievo e la raccolta del campione sul cartoncino, presso il Punto Nascita.

1. Il prelievo va eseguito possibilmente dopo 24 h dalla prima poppata e non oltre le 48-72 ore di vita.

ATTENZIONE! *Prelievi eseguiti in neonati con problemi alimentari o che non siano allattati normalmente possono dar luogo a falsi negativi!*

ATTENZIONE! *I neonati di basso peso (≤ 1800 grammi) non devono essere inseriti nelle procedure di screening ordinarie. Lo stato di prematurità e/o basso peso va segnalato nel cartoncino. Per i neonati di peso inferiore o uguale a 1800 grammi il prelievo deve essere ripetuto a 15 e 30 gg di vita, indipendentemente dal risultato degli screening. Qualora il neonato sia sotto regime di nutrizione parenterale oltre il 30° giorno di vita, dovrà essere eseguito un ulteriore test ad almeno 48h dall'inizio dell'alimentazione e non oltre i successivi 7 giorni.*

ATTENZIONE! *I neonati trasfusi prima del prelievo devono ripetere il prelievo a 15 e a 30 giorni dalla trasfusione. Va comunque considerato che la procedura prevede l'effettuazione del prelievo per lo screening pre-trasfusione.*

2. Riscaldare il calcagno e disinfettare con alcol, possibilmente con una soluzione di alcol isopropilico/acqua, 70:30 v/v). Lasciare asciugare.

3. Eseguire con lancetta sterile monouso una puntura della profondità approssimativa di 2mm.

ATTENZIONE! *Una maggiore profondità della puntura può causare danno alle ossa del piede!*

4. Asciugare la prima goccia di sangue. Lasciare quindi che si raccolga una goccia abbastanza larga e, avvicinando ad essa il cartoncino, lasciarlo imbibire in maniera da riempire completamente, da ambedue le facce del cartoncino, uno dei cerchi prestabiliti. Ripetere l'operazione per i rimanenti cerchi.

ATTENZIONE! *Raccogliere il sangue solo da un lato della carta.*

5. In alternativa raccogliere la goccia attraverso uno o più capillari (generalmente 3 capillari sono sufficienti) e quindi assorbire il sangue sul cartoncino lasciandolo passare per capillarità.

ATTENZIONE! *Non utilizzare capillari contenenti EDTA.*

6. Esaminare con attenzione il cartoncino, assicurandosi che il sangue abbia saturato la carta da ambedue i lati.

ATTENZIONE! I cerchi prestampati devono essere tutti completamente e uniformemente riempiti di sangue.

7. Non comprimere la parte, né spremere la ferita: ciò può causare l'emolisi e la mescolanza del sangue con altri fluidi corporei.

8. Non stratificare altro sangue sulle gocce già raccolte.

9. Lasciar asciugare per almeno 3 ore a temperatura ambiente e al riparo dalla luce diretta in posizione orizzontale.

ATTENZIONE! Non esporre ad aria calda (phon, termosifoni) o fonti di calore

10. Ripiegare il lembo di copertura della carta assorbente, inserire eventuali cartoncini multipli nella busta alternandone il senso, in maniera che la parte del campione dell'uno non sia a contatto con l'altro. Inserire una distinta con i nominativi dei campioni inviati.

11. Per evitare errori nella determinazione e ritardi nello screening, gli spot non uniformemente saturati con il sangue devono essere scartati e ripetuti.

12. E' fondamentale che la matrice sia compilata in modo esatto e completo: assicurarsi della completezza delle informazioni richieste nel cartoncino, quali:

- *nome e cognome*; scrivere in stampatello e in maniera leggibile. **Nel caso in cui sia necessario utilizzare il cognome materno indicarlo nelle note e appena noto il cognome definitivo comunicarlo tempestivamente al centro di screening.** Se necessario riportare numero identificativo della nursery.
- *sex*;
- *data e ora* di nascita,
- *data e ora* del prelievo;
- *peso alla nascita*
- *peso al momento del prelievo*
- *età gestazionale*
- *alimentazione*: indicare se allattamento esclusivo (ESCL) , allattamento predominante (PRED), allattamento complementare (MIX), non allattamento (NALL), o in terapia parenterale (TPN)*;

- *origine etnica-geografica*: alcune delle patologie oggetto di screening hanno diversa prevalenza nelle diverse popolazioni.

Indicare inoltre:

- se il neonato è stato sottoposto a **trasfusione e la data in cui è stata eseguita**;
- se il neonato è sottoposto a **terapia antibiotica, TPN** e qualsiasi altra informazione clinica, incluse quelle relative ad eventuali malattie familiari utili al laboratorio di screening (es. familiarità per Fibrosi Cistica, se è stata eseguita amniocentesi per fibrosi cistica, terapie tiroidee della madre etc);
- *eventuali trattamenti e alimentazione della madre (nelle note)*;
- *modalità del parto*;
- *indirizzo completo e numero di telefono della famiglia*. E' importante che l'indirizzo sia corretto e preciso in ogni dettaglio (*indirizzi incompleti o errati creano ritardi nelle comunicazioni che possono risultare particolarmente gravi in caso di urgenze, nonché un aumento dei costi di gestione*). Se eventualmente ci fosse un cambiamento dell'indirizzo questo deve essere tempestivamente comunicato al LSN. **Questa è l'unica via per poter contattare la famiglia nel caso di comunicazioni urgenti.**
- *nome del Medico o dell'Ostetrica responsabile, indirizzo e telefono del Reparto di provenienza.*

Il cartoncino dovrà essere firmato dal sanitario o dal responsabile della struttura in cui è stato effettuato il prelievo.

*** Legenda tipologia di allattamento**

Allattamento esclusivo: significa che il bambino riceve solo latte materno, incluso latte materno spremuto (Lms) o latte materno donato (Lmd), escludendo altri alimenti o liquidi, compresa l'acqua (eccetto gocce, sciroppi, vitamine, sali minerali, farmaci, soluzioni reidratanti orali; è consentito dare latte materno spremuto o donato).

Allattamento predominante: significa che il bambino riceve latte materno, incluso latte materno spremuto (Lms) o latte materno donato (Lmd) come fonte predominante di nutrienti e anche liquidi non nutritivi (acqua, soluzione glucosata, camomilla, tisane e succhi non zuccherati).

Alimentazione complementare: significa che il bambino assume latte materno, incluso latte materno spremuto (Lms) o latte materno donato (Lmd), e qualsiasi altro alimento o bevanda, compreso il latte non umano.

Non allattamento: il bambino non riceve latte materno, solo formule artificiali e/o alimenti semisolidi o solidi.

Riferimento bibliografico

World Health Organization. *Indicators for assessing infant and young child feeding practices (part I)*. Ginevra, 2009.

ALLEGATO 4 – FACSIMILE SCHEDA INFORMATIVA PER I GENITORI

Cari genitori,

Il foglio che state leggendo serve a spiegarvi l'importanza per vostro figlio/a di questa indagine gratuita e obbligatoria a norma di legge, che viene effettuata a tutti i neonati nei primi giorni di vita, in genere entro 72 ore e comunque prima della dimissione dalla maternità.

COS' E' E A COSA SERVE LO SCREENING NEONATALE?

Lo scopo dello Screening Neonatale è di individuare precocemente, **prima della comparsa dei sintomi**, alcune malattie congenite. Una diagnosi precoce di queste malattie è **molto importante** perché consente di iniziare rapidamente terapie specifiche che generalmente consentono una crescita, uno sviluppo adeguato e un buono stato di salute del bambino. In alcuni casi, la diagnosi precoce è **fondamentale** per evitare conseguenze anche gravi sul neonato.

COME VIENE EFFETTUATO?

Il test dello Screening Neonatale inizia con un prelievo, indolore e non invasivo, di poche gocce di sangue dal tallone del vostro bambino presso il Punto Nascita entro le 72 ore di vita del neonato e comunque prima della dimissione dalla maternità.

Con una lancetta sterile viene effettuata una piccola puntura nel tallone del vostro bambino/a per raccogliere alcune gocce di sangue che verranno poi applicate su un cartoncino assorbente. Attraverso questo prelievo sarà possibile individuare entro pochi giorni alcune **malattie metaboliche**, fortunatamente rare, che potrebbero comportare gravi conseguenze per lo sviluppo, se non individuate e curate fin dai primi giorni di vita. I cartoncini verranno rapidamente inviati al Laboratorio Regionale per lo Screening Neonatale che eseguirà le analisi dello screening e, nei casi in cui ci sia il sospetto che il bambino possa avere una malattia metabolica, verranno avviate le procedure per eseguire gli ulteriori controlli necessari alla conferma o all'esclusione della malattia.

E' IMPORTANTE SAPERE CHE....

- i risultati normali non vengono comunicati a voi genitori. Questo significa che **se non venite richiamati, gli esami dello screening sono risultati normali;**

- se venite richiamati per effettuare degli esami più approfonditi **non significa** che il vostro **bambino/a è sicuramente malato**, ma il valore alterato, presentato alla nascita, si potrebbe normalizzare al controllo, come avviene nella maggioranza dei casi.
- in alcuni casi (neonati con basso peso alla nascita, neonati sottoposti a trasfusioni di sangue o a particolari terapie in epoca neonatale) è necessario ripetere presso il punto nascita, gli esami dello screening, anche più volte per essere sicuri della normalità dei risultati.

La vostra collaborazione in qualità di genitori è fondamentale per la buona riuscita del percorso di screening attivato per vostro figlio/a e contribuisce alla buona riuscita del programma di screening neonatale per tutti i nati nella regione.

ALLEGATO 5 – ELENCO PUNTI NASCITA DELLA REGIONE LAZIO (Fonte:CedAP-2017)

ASL	Denominazione	Comune
RM 1	San Filippo Neri	Roma
RM 1	P.O. Santo Spirito	Roma
RM 1	Policlinico A. Gemelli	Roma
RM 1	Policlinico Umberto I	Roma
RM 1	San Giovanni - Addolorata	Roma
RM 1	San Pietro - Fatebenefratelli	Roma
RM 1	San Giovanni Calibita - FBF	Roma
RM 1	Cristo Re	Roma
RM 1	Quisisana	Roma
RM 1	Santa Famiglia	Roma
RM 1	Villa Mafalda	Roma
RM 1	Villa Margherita	Roma
RM 1	Mater Dei	Roma
RM 1	Santa Maria di Leuca	Roma
RM1	Aurelia Hospital	Roma
RM 2	Policlinico Casilino	Roma
RM 2	Sandro Pertini	Roma
RM 2	Sant'Eugenio	Roma
RM 2	Madre G.Vannini - F. di S. C.	Roma
RM 2	Fabia Mater	Roma
RM 3	G. B. Grassi	Roma
RM 3	San Camillo - Forlanini	Roma
RM 3	Villa Pia	Roma
RM 3	Citta' di Roma	Roma
RM 4	San Paolo	Civitavecchia
RM 5	San G. Evangelista	Tivoli
RM 5	C. Bernardini	Palestrina
RM 6	E.De Santis	Genzano
RM 6	P.O. Anzio-Nettuno	Anzio
RM 6	P. Colombo	Velletri
VT	Belcolle	Viterbo
RI	San Camillo De Lellis	Rieti
LT	P.O. Latina Nord -SMG	Latina
LT	P.O. Latina Centro	Fondi
LT	P.O. Latina Sud	Formia
LT	Città di Aprilia	Aprilia
FR	Fabrizio Spaziani	Frosinone
FR	Santissima Trinita'	Sora
FR	Santa Scolastica	Cassino
*	Ospedale Pediatrico Bambino Gesù	Roma

* inserito in elenco in quanto ricovera subito dopo la nascita neonati trasferiti da altre strutture