



Regione Campania
Il Commissario ad Acta per l'attuazione
del Piano di rientro dai disavanzi del SSR campano
(Deliberazione Consiglio dei Ministri 10/07/2017)

DECRETO N. 30 DEL 25.03.2019

OGGETTO: Riorganizzazione degli Screening Neonatali Obbligatoriosi per ipotiroidismo, fibrosi cistica e fenilchetonuria e organizzazione dello Screening Neonatale Esteso Obbligatorio per le Malattie Metaboliche in Campania.

(Deliberazione del Consiglio dei Ministri del 10.07.2017 punto ii: " Completa attuazione delle linee di indirizzo per la promozione e il miglioramento della qualità, della sicurezza e dell'appropriatezza degli interventi assistenziali nel percorso nascita).

VISTA la legge 30 dicembre 2004, n. 311 recante "*Disposizioni per la formazione del bilancio annuale e pluriennale dello Stato (legge finanziaria 2005)*" e, in particolare, l'art. 1, comma 180, che ha previsto per le regioni interessate l'obbligo di procedere, in presenza di situazioni di squilibrio economico finanziario, ad una ricognizione delle cause ed alla conseguente elaborazione di un programma operativo di riorganizzazione, di riqualificazione o di potenziamento del Servizio Sanitario Regionale, di durata non superiore ad un triennio;

VISTA l'Intesa Stato-Regioni del 23 marzo 2005 che, in attuazione della richiamata normativa, pone a carico delle Regioni l'obbligo di garantire, coerentemente con gli obiettivi di indebitamento netto delle amministrazioni pubbliche, l'equilibrio economico-finanziario del servizio sanitario regionale nel suo complesso, realizzando forme di verifica trimestrale della coerenza degli andamenti con gli obiettivi assegnati in sede di bilancio preventivo per l'anno di riferimento, nonché la stipula di un apposito accordo che individui gli interventi necessari per il perseguimento dell'equilibrio economico, nel rispetto dei livelli essenziali di assistenza;

VISTA la Deliberazione della Giunta regionale della Campania n. 460 del 20/03/2007 "Approvazione del Piano di Rientro dal disavanzo e di riqualificazione e razionalizzazione del Servizio sanitario Regionale ai fini della sottoscrizione dell'Accordo tra Stato e Regione Campania ai sensi dell'art. 1, comma 180, della legge n. 311/2004";

VISTA la Deliberazione del Consiglio dei Ministri del 24 luglio 2009, con la quale il Governo ha proceduto alla nomina del Presidente *pro tempore* della Regione Campania quale Commissario *ad acta* per l'attuazione del piano di rientro dal disavanzo sanitario ai sensi dell'art. 4, comma 2, del DL 1 ottobre 2007, n. 159, convertito con modificazioni dalla L. 29 novembre 2007, n. 222;

VISTA la deliberazione del Consiglio dei Ministri dell'11 dicembre 2015 con la quale sono stati nominati quale Commissario *ad acta* il dott. Joseph Polimeni e quale sub Commissario *ad acta* il dott. Claudio D'Amario;

VISTA la deliberazione del Consiglio dei Ministri del 10 Luglio 2017 con la quale, all'esito delle dimissioni del dott. Polimeni dall'incarico commissariale, il Presidente della Giunta Regionale è stato



2009, n. 191 e ss.mm.ii.;

VISTA la richiamata deliberazione del Consiglio dei Ministri del 10 luglio 2017 che:

-assegna “ *al commissario ad acta l'incarico prioritario di attuare i programmi operativi 2016-2018 e gli interventi necessari a garantire, in maniera uniforme sul territorio regionale, l'erogazione dei livelli essenziali di assistenza in condizioni di efficienza, appropriatezza, sicurezza e qualità, nei termini indicati dai tavoli tecnici di verifica, nell'ambito della cornice normativa vigente*”;

-individua nell'ambito del mandato sopra specificato alcune azioni o interventi come “*acta*” ai quali dare corso prioritariamente e, segnatamente, al punto ii: “ *Completa attuazione delle linee di indirizzo per la promozione e il miglioramento della qualità, della sicurezza e dell'appropriatezza degli interventi assistenziali nel percorso nascita (Conferenza Unificata Rep. Atti 137/CU del 16/12/2010)*”;

VISTA la comunicazione, assunta al protocollo della Struttura Commissariale n. 430 del 9 Febbraio 2018, con la quale il Sub Commissario Dott. Claudio D'Amario ha rassegnato le proprie dimissioni per assumere la funzione di Direttore Generale della Prevenzione Sanitaria presso il Ministero della Salute;

RICHIAMATA la sentenza del Consiglio di Stato n. 2470/2013 secondo cui, “*nell'esercizio dei propri poteri, il Commissario ad Acta agisce quale organo decentrato dello Stato ai sensi dell'art. 1230 della Costituzione, che di lui si avvale nell'espletamento di funzioni di emergenza stabilite dalla legge, in sostituzione delle normali competenze regionali, emanando provvedimenti qualificabili come “ordinanze emergenziali statali in deroga”, ossia “misure straordinarie che il commissario, nella sua competenza d'organo statale, è tenuto ad assumere in esecuzione del piano di rientro, così come egli può emanare gli ulteriori provvedimenti normativi, amministrativi, organizzativi e gestionali necessari alla completa attuazione del piano di rientro*”;

VISTI

- la Legge Regionale 11/84: “*Norme per la prevenzione, cura, riabilitazione degli handicaps e inserimento nella vita sociale*”;
- la Legge 104/92 art. 6 punto 6 g);
- l'Accordo Stato Regioni del 16 dicembre 2010 recante le “*Linee di indirizzo per la promozione ed il miglioramento della qualità, della sicurezza e dell'appropriatezza degli interventi assistenziali nel percorso nascita e per la riduzione del taglio cesareo*” (G.U. Serie generale n.13 del 18 gennaio 2011) che ha sancito l'impegno a procedere a una riorganizzazione regionale del percorso nascita;
- la D.G.R.C. n.532 del 29.10.2011, avente ad oggetto: “*Recepimento Accordo della Conferenza Unificata, ai sensi dell'art.9 del Decreto legislativo 08.08.1997, n.281, sul documento concernente: Linee di indirizzo per la promozione ed il miglioramento della qualità; della sicurezza e dell'appropriatezza degli interventi assistenziali nel percorso nascita e per la riduzione del taglio cesareo*”;
- la Legge 167/2016 recante: “*Disposizioni in materia di accertamenti diagnostici neonatali obbligatori per la prevenzione e la cura della malattie metaboliche ereditarie*”;
- il DM 13 ottobre 2016 di attuazione della legge 167/2016;

PREMESSO che

- la DGRC n.3788 del 02.08.1993 approvava le Linee Guida per il Programma di screening per ipotiroidismo congenito e fenilchetonuria;

Screening per la diagnosi genetica della Fibrosi Cistica;

- con D.G.R.C. n. 778 del 05.12.2017 avente ad oggetto: "*Ceinge Biotecnologie Avanzate Società Consortile arl – determinazioni*", pubblicata sul BURC n. 89 dell'11.12.2017, è stato approvato il Protocollo d'intesa tra la Regione Campania, l'Università degli Studi di Napoli Federico II, l'AOU Federico II, il Ceinge Biotecnologie Avanzate Società Consortile arl e Sviluppo Campania S.p.A., firmato dalle parti in data 13.12.2017;
- con D.G.R.C. n. 791 del 19.12.2017 è stato individuato sia il Laboratorio di Screening Regionale che i Centri di Riferimento Regionali per la diagnosi precoce e la presa in carico dei neonati affetti da ipotiroidismo congenito;
- ai sensi della predetta Delibera al Ceinge Biotecnologie Avanzate Società Consortile arl è stato attribuito il compito di effettuare lo screening neonatale metabolico allargato per tutti i neonati della regione.

CONSIDERATO che

- il Laboratorio Screening Regionale, allocato presso il P.O. SS. Annunziata dell'AORN Santobono Pausilipon in attuazione della L.R. 11/84 e della L.104/92, effettua i test di screening di primo livello per l'ipotiroidismo congenito, la fenilchetonuria e la fibrosi cistica, nonché la ripetizione del test in caso risultato dubbio;
- il Centro di Riferimento per l'ipotiroidismo congenito della AOU Federico II effettua i test di conferma diagnostica e la presa in carico dei neonati affetti da ipotiroidismo congenito;
- il Centro di Riferimento per l'ipotiroidismo congenito dell'AORN Santobono effettua i test di conferma diagnostica e la presa in carico dei neonati affetti da ipotiroidismo congenito;
- il Centro di Riferimento per la Fenilchetonuria dell'AORN Santobono effettua i test di conferma diagnostica e la presa in carico dei neonati affetti da fenilchetonuria;
- che il Ceinge Biotecnologie Avanzate Società Consortile arl effettua i test genetici per la Fibrosi Cistica;
- che il Centro di Riferimento per la Fibrosi Cistica della AOU Federico II effettua il test di conferma diagnostica e la presa in carico dei neonati affetti da fibrosi cistica;
- che il Ceinge Biotecnologie Avanzate Società Consortile arl effettua i test di screening per le malattie metaboliche ereditarie di cui alla L.167/2016, nonché i test genetici per la conferma diagnostica;
- che il Centro di Riferimento per le Malattie Rare della AOU Federico II effettua la presa in carico dei neonati affetti da malattie metaboliche,

RILEVATO che

- il tavolo tecnico, appositamente costituito presso i competenti uffici della Direzione Generale per la Tutela della Salute, ha redatto le Linee di indirizzo per il sistema di screening neonatale esteso di malattie metaboliche ereditarie allegate al presente atto;



generale per la Tutela della Salute, di essere in grado di effettuare anche lo screening neonatale per l'Immunodeficienza Severa Combinata da difetto dell'enzima Adenosina Deaminasi (ADA-SCID), senza costi aggiuntivi per il SSR;

RITENUTO che

al fine di uniformare le modalità di erogazione delle prestazioni sanitarie, nonché di garantire l'efficienza, l'efficacia e l'economicità degli screening neonatali obbligatori ai sensi della vigente normativa è necessario:

1. approvare le Linee di indirizzo regionali per il sistema di screening neonatale esteso di malattie metaboliche ereditarie redatte dal tavolo tecnico sopra indicato;
2. disporre l'allocazione del Laboratorio degli Screening Neonatali Regionale presso una unica sede, trasferendolo dal P.O. SS. Annunziata dell'AORN Santobono Pausilipon dove attualmente risiede, presso il "Ceinge Biotechnologie Avanzate Società Consortile arl", in possesso di elevata specializzazione in materia, che ha dichiarato la propria disponibilità;
3. autorizzare il Ceinge Biotechnologie Avanzate Società Consortile arl ad effettuare, in uno con gli altri screening neonatali, lo screening neonatale per l'Immunodeficienza Severa Combinata del difetto dell'enzima Adenosina Deaminasi (ADA-SCID), senza costi aggiuntivi per il SSR, previa verifica della competente Direzione Generale per la Tutela della Salute circa il possesso dei requisiti richiesti e delle condizioni stabilite dalla normativa vigente;

Alla stregua dell'istruttoria tecnico-amministrativa effettuata dalla Direzione Generale per la Tutela della salute e il Coordinamento del SSR

DECRETA

per quanto esposto in premessa che qui si intende integralmente riportato:

1. di **APPROVARE** le Linee di indirizzo regionali per il sistema di screening neonatale esteso di malattie metaboliche ereditarie, allegate al presente provvedimento per farne parte integrante e sostanziale;
2. di **DISPORRE** l'allocazione del Laboratorio degli Screening Neonatali Regionale presso una unica sede, trasferendolo dal P.O. SS. Annunziata dell'AORN Santobono Pausilipon dove attualmente risiede, presso il "Ceinge Biotechnologie Avanzate Società Consortile arl";
3. di **AUTORIZZARE** il Ceinge Biotechnologie Avanzate Società Consortile arl ad effettuare, in uno con gli altri screening neonatali, lo screening neonatale per l'Immunodeficienza Severa Combinata del difetto dell'enzima Adenosina Deaminasi (ADA-SCID), senza costi aggiuntivi per il SSR, previa verifica della competente Direzione Generale per la Tutela della Salute circa il possesso dei requisiti richiesti e delle condizioni stabilite dalla normativa vigente;
4. di **DARE MANDATO** alla Direzione Generale per la Tutela della Salute ed il Coordinamento del SSR di monitorare la corretta osservanza delle disposizioni di cui al presente provvedimento;

6. di **TRASMETTERE** il presente provvedimento ai Ministeri affiancanti, riservandosi di adeguarlo alle eventuali osservazioni formulate dagli stessi;
7. di **INVIARE** il presente provvedimento al Gabinetto del Presidente della Giunta regionale, all'Assessore regionale al Bilancio e al finanziamento del servizio sanitario regionale in raccordo con il Commissario ad acta per il piano di rientro dal disavanzo sanitario, alla Direzione Generale per la Tutela della Salute ed il Coordinamento del S.S.R. ed alle Aziende Sanitarie e per i successivi adempimenti di competenza, al BURC per l'assolvimento di tutti gli obblighi in materia di pubblicità e trasparenza.

Il Direttore Generale
per la Tutela della Salute
e il Coordinamento del SSR
Avv. Antonio Postiglione

DE LUCA

LINEE DI INDIRIZZO REGIONALI PER IL SISTEMA DI SCREENING NEONATALE ESTESO DI MALATTIE METABOLICHE EREDITARIE

INTRODUZIONE

Le Malattie Metaboliche Ereditarie sono malattie congenite che comprendono un esteso gruppo eterogeneo di condizioni causate da un deficit specifico in una via metabolica.

Il peso sociale è considerevole in quanto si tratta di malattie multi-sistemiche che causano danni irreversibili a carico di più organi ed apparati, responsabili di mortalità precoce neonatale e handicap psichici e neuro-motori permanenti sia in età infantile, che in età successive.

La precocità della diagnosi può avere un ruolo determinante, nell'efficacia del trattamento al fine di evitare i danni clinici conseguenti alla malattia o al suo aggravamento. Lo screening neonatale permette di selezionare precocemente, su tutta la popolazione neonatale, i soggetti che presentano alterazioni biochimiche indicative di determinate malattie, procedere ad accertamento diagnostico e, in caso di diagnosi confermata, avviare il paziente al trattamento specifico per la malattia da cui è affetto seguendolo nel tempo.

Le malattie metaboliche ereditarie da sottoporre a Screening neonatale esteso sono indicate nelle Tabelle allegate al Decreto del Ministero della Salute (DM) del 13.10.2016, che includono un totale di 38 patologie: 36 sono malattie metaboliche identificate con metodica di spettrometria di massa tandem ivi inclusa la fenilchetonuria e 2 patologie (il difetto di biotinidasi e la galattosemia) identificate con metodica diversa dalla metodica di spettrometria di massa tandem (**Allegato 1**). In aggiunta alle patologie sopra elencate la Regione Campania esegue lo screening per l'ADA SCID.

Dai dati epidemiologici dei rapporti Tecnici sui Programmi di Screening Neonatali in Italia a disposizione del Ministero della Salute, dell'Istituto Superiore di Sanità e degli Assessorati Regionali alla Salute, si evince che l'incidenza complessiva di tali patologie risulta essere di 1:2.000. E' prevedibile che in Campania con una natalità di circa 50.000 nati (dato del 2016) siano previsti circa 25 nuovi casi l'anno di patologie metaboliche riconosciute allo screening.

La Rete Regionale per lo screening neonatale esteso è costituita da:

- **Punti Nascita (PN) e TIN** attivi nel territorio regionale (che includono anche le attività di parto a domicilio)
- **CEINGE**, Biotecnologie Avanzate S.C.ar.l, Centro di Riferimento Regionale **Laboratorio di Conferma Diagnostica (LCD)** per le 38 patologie oggetto di screening indicate nel DM del 13.10.2016,
- **CEINGE**, Biotecnologie Avanzate S.C.ar.l, Centro di Riferimento Regionale **Laboratorio di Screening Neonatale (LSN)** ivi incluse le attività dell' **AORN Santobono per gli screening dell'ipotiroidismo congenito e la fibrosi cistica per il primo livello**
- **CEINGE**, Biotecnologie Avanzate S.C.ar.l, Centro di Riferimento Regionale per **l'analisi molecolare di secondo livello per la fibrosi cistica,**

- **la UOC di Pediatria Generale dell'AOU Federico II, con la UOS di Malattie Metaboliche, Centro Clinico di Riferimento (CCR)** per la presa in carico ed il follow-up per le patologie oggetto del DM 13.10.2016
- **la UOS di Malattie Metaboliche e Rare dell'AORN Santobono Pausillipon** Centro di Riferimento per il follow-up per la fenilchetonuria
- **La UOC di Pediatria Specialistica con la UOS di Endocrinologia Pediatrica, DAI Materno-Infantile, AOU Federico II e la UO di endocrinologia dell'AORN Santobono**, Centri di riferimento per la conferma diagnostica ed il follow-up per l'ipotiroidismo congenito
- **il Centro di Riferimento Regionale per la fibrosi cistica nei vari soggetti definito nella D.G.R. 2283/2006**, per la presa in carico ed il follow-up per la fibrosi cistica presso la **UOC di Pediatria Specialistica del DAI Materno-Infantile dell'AOU Federico II**

L'ottimizzazione del programma di screening neonatale esteso deve quindi prevedere:

- 1) l'ottimizzazione dell'invio degli spot di sangue (Dried Blood Spot, DBS);
- 2) l'ottimizzazione dell'esecuzione dello screening neonatale esteso;
- 3) l'ottimizzazione dei flussi di informazione;
- 4) l'ottimizzazione della presa in carico del neonato positivo allo screening e del follow-up.

1) OTTIMIZZAZIONE DELL'INVIO DEGLI SPOT DI SANGUE (DRIED BLOOD SPOT, DBS)

1. I compiti del Punto Nascita e della TIN sono definiti nell'art. 4 del DM 13.10.2016. Il Punto nascita deve assicurare che lo spot di sangue venga prelevato fra le 48 e le 72 ore di vita del neonato in tutti i nati vivi, compresi quelli con successivo exitus entro le 48-72 ore, nei quali il prelievo è eseguito "perimortem", condizione la cui insorgenza deve essere comunicata al CEINGE ed al Centro Clinico di Riferimento Regionale per la successiva consulenza genetica parentale in caso di riscontrata positività
2. In caso di parto a domicilio il prelievo è eseguito, con le stesse modalità previste per il Punto Nascita, dal professionista che ha assistito al parto, che dovrà consegnare nel più breve tempo possibile il campione al Punto Nascita o dalla TIN di competenza per il tempestivo invio al CEINGE, consentendo anche per i nati a domicilio il rispetto di quanto previsto dalla normativa vigente.
3. Il cartoncino contenente gli spot ematici, firmato dall'operatore sanitario che ha eseguito il prelievo è identificato tramite codice a barre univoco.
4. **Per ottimizzare l'utilizzo delle risorse disponibili, lo spot ematico raccolto è utilizzato per lo screening dell'ipotiroidismo congenito, della fibrosi cistica e per lo screening neonatale esteso.**
5. **I cartoncini contenenti gli spot ematici sono consegnati dal Punto Nascita al corriere pagato dal CEINGE che attraverso un servizio di trasporto dedicato assicura la consegna dei campioni al CEINGE entro 24/48 ore dal prelievo di sangue e comunque, solo in casi eccezionali, non oltre le 72 h.**
6. In caso di positività del test di screening e quando richiesto dal CEINGE e/o dal Centro Clinico di Riferimento, il Punto Nascita o la TIN ha il compito di effettuare il/i prelievo/i di campione/i di controllo, da inviarsi al CEINGE nelle 24 ore.

7. Laddove il Punto Nascita o la TIN non rispetti i vincoli temporali delle 24 ore previsti dal DM del 13.10.2016 si assume la completa responsabilità della mancata effettuazione dello screening neonatale esteso ai fini della diagnosi precoce di malattie metaboliche ereditarie che possa consentire un immediato trattamento terapeutico, sollevando il CEINGE da ogni responsabilità.
8. Nel caso in cui il Punto Nascita o la TIN non riescano a contattare i genitori telefonicamente, è obbligatorio inviare ai genitori un telegramma di convocazione obbligatoria presso il Punto nascita o la TIN

2) OTTIMIZZAZIONE DELL'ESECUZIONE DELLO SCREENING NEONATALE ESTESO

In Regione Campania il CEINGE – Biotecnologie Avanzate S.C.ar.l, Centro di Riferimento Regionale svolge i compiti del Laboratorio di Screening Neonatale (LSN) e Laboratorio di Conferma Diagnostica Biochimica (LCD). Tali compiti sono previsti dall'Art.4 del DM del 13.10.2016.

Il CEINGE adempierà a tali compiti garantendo:

- a) **Ufficio Amministrativo**
- b) **Laboratorio di Screening Neonatale (LSN)**
- c) **Laboratorio di Conferma diagnostica (LCD)**
 - a) **Ufficio Amministrativo:** ha lo scopo di occuparsi di tutte le fasi di accettazione del campione. In tale Ufficio agiranno risorse umane strutturate, adeguate in numero alle attività da svolgere ed alla loro tipologia, specificamente formate e periodicamente aggiornate.
 - b) **Laboratorio Screening Neonatale:** ha lo scopo di svolgere lo screening.
Il Laboratorio di screening deve avere una dotazione di risorse umane strutturate, adeguate in numero alle attività da svolgere ed alla loro tipologia, specificamente formata e periodicamente aggiornata.
Il Laboratorio di screening deve possedere linee strumentali adeguate in numero e capacità di risposta ai volumi produttivi, totalmente rispondenti alle esigenze del processo laboratoristico di screening, includendo adeguati sistemi di back-up operativo in grado di garantire la continuità del processo anche nelle fasi di manutenzione strumentale ordinaria e/o straordinaria.
Il Laboratorio di Screening Neonatale allocato presso il CEINGE effettuerà lo screening di 36 patologie identificate con metodica di spettrometria di massa tandem ivi inclusa la fenilchetonuria e 2 patologie, il difetto di biotinidasi e la galattosemia identificate con metodica diversa dalla metodica di spettrometria di massa tandem (Allegato 1).
Presso il Laboratorio di Screening Neonatale del CEINGE saranno anche allocate le attività dell'AORN Santobono per i test di primo livello per gli screening di ipotiroidismo congenito (dosaggio TSH e T4 su DBS mediante metodica diversa da tandem massa), fibrosi cistica (dosaggio del tripsinogeno su DBS mediante metodica diversa da tandem massa), biotinidasi e galattosemia (dosaggio su DBS con metodica diversa dalla spettrometria di massa tandem).

Il Laboratorio di screening deve possedere un sistema informatico per la gestione del processo analitico, inclusi i risultati dei programmi di controllo di qualità

interno, in grado di gestire uniformemente l'intero processo di screening (fasi preanalitica, analitica, post-analitica)

Il Laboratorio di screening deve garantire l'esecuzione, laddove appropriato, dei second-tier test.

Il Laboratorio di screening deve conservare il materiale biologico residuo dalle attività di screening neonatale secondo le modalità previste dalla normativa vigente in tema di raccolta e conservazione di materiale biologico.

c) Laboratorio di Conferma diagnostica

Il Laboratorio deve garantire l'esecuzione dei test biochimici necessari per la conferma diagnostica delle patologie incluse nel pannello di screening oggetto del DM del 13.10.2016. Il pannello ottimale è costituito da aminoacidi sierici, acilcarnitine sieriche e su sangue intero, acidi organici urinari, acido orotico urinario, omocisteina sierica e succinilacetone.

Il laboratorio di conferma diagnostica biochimica deve essere dotato di personale strutturato e possedere strumentazione analitica e dispositivi adeguati a garantire la continuità, la qualità e l'adeguatezza delle prestazioni erogate. La strumentazione minima necessaria allo scopo è:

sistemi GC/MS con analizzatore a singolo quadrupolo, triplo quadrupolo o trappola ionica per la valutazione qualitativa, semi-quantitativa o quantitativa, di acidi organici, acido orotico, succinilacetone in urine;

sistemi LC per il dosaggio quantitativo di aminoacidi in siero e urine;

sistemi LCMS per il dosaggio quantitativo di carnitina, acilcarnitine, acido orotico, omocisteina, succinilacetone, aminoacidi.

Si fa inoltre presente che, in ottemperanza al DM del 13.10.2016, il procedimento diagnostico prevede la conferma definitiva dei casi positivi mediante analisi molecolare da effettuare presso il CEINGE.

Presso il CEINGE opera il centro di riferimento regionale fibrosi cistica per l'analisi molecolare quale conferma diagnostica dei neonati risultati positivi al test di primo livello del dosaggio del tripsinogeno su DBS secondo l'organizzazione prevista dalla D.G.R. 2283/2006.

3) OTTIMIZZAZIONE DEI FLUSSI DI INFORMAZIONE

L'ottimizzazione dei flussi di informazione è realizzabile attraverso la creazione di un sistema informativo del percorso di screening neonatale che permetta la tempestività e la efficacia delle comunicazioni tra le parti nella rete regionale di screening così che i Punti Nascita siano allertati in maniera immediata di una eventuale positività.

Tale sistema informativo deve essere integrato con l'attuale **piattaforma SANIARP** che consente di creare una rete tra Punti Nascita, TIN, CEINGE, in qualità di Laboratorio di Screening Neonatale (LSN) e Laboratorio di Conferma Diagnostica (LCD), Centro Clinico di Riferimento (CCR) e Territorio (**Allegato 2**).

Attività della rete attraverso tale piattaforma:

-il punto nascita inserisce i dati di ciascun nuovo nato e conferma l'avvenuta esecuzione dello screening

-il CEINGE, Ufficio amministrativo, visualizza i dati di ciascun nato attraverso la lettura del codice a barre

- il CEINGE, laboratorio di screening, inserisce i dati dello screening con possibilità di inserire commenti e testi liberi
 - il CEINGE, laboratorio di screening ha la possibilità di inserire la richiesta di test analitici addizionali (test di II livello o di conferma biochimica) e/o ripetizioni
 - Il punto nascita visualizza i risultati dello screening e lo stato del test (accettato, analizzato, refertato, etc.)
 - il punto nascita può rilasciare opportuna documentazione ai genitori del neonato
 - Gli screening positivi vengono segnalati e visualizzati dal centro clinico di riferimento
- Sulla base dell'analita o degli analiti alterati si possono configurare due situazioni:
- **situazioni di emergenza. Situazioni ad alto rischio: malattie a rischio potenziale di scompenso metabolico sin dai primi giorni di vita (Allegato 3)**
 - **situazioni di non emergenza. Situazioni a basso rischio (Allegato 4)**

La gestione di tali situazioni viene descritta nel punto seguente

Tale piattaforma oltre a snellire le procedure di comunicazione dei risultati dello screening tra i vari attori della rete assistenziale consente il controllo della copertura dello screening e delle attività di follow-up.

La piattaforma SANIARP verrà affiancata da un **Registro Regionale** delle Malattie Metaboliche Ereditarie che contenga in maniera completa tutte le informazioni relative alla diagnosi ed al follow-up del paziente e consenta di **ottimizzare il flusso informativo dalla Regione Campania verso l'Istituto Superiore di Sanità** per il monitoraggio nazionale delle attività di screening (**Allegato 5**).

Le attività di Registro per le malattie metaboliche sono svolte dalla **UOC di Pediatria Generale del DAI Materno-Infantile dell'AOU Federico II**. Le attività cliniche riferite alla conferma diagnostica vengono inserite dal centro clinico di riferimento nel registro nazionale. E' presumibile che in un futuro anche l'attività di registro, una volta avviata, possa confluire in **SINFONIA**.

Le attività di Registro per l'ipotiroidismo congenito sono svolte dalla UOC di Pediatria Specialistica con la UOS di Endocrinologia Pediatrica, DAI Materno-Infantile, AOU Federico II e la UO di Endocrinologia dell'AORN Santobono secondo DGR n. 791 del 19.12.2017

Le attività di registro per la fibrosi cistica sono svolte dal Centro di Riferimento Regionale per la fibrosi cistica definito nella D.G.R. 2283/2006

4) OTTIMIZZAZIONE DELLA PRESA IN CARICO DEL NEONATO POSITIVO ALLO SCREENING NEONATALE ESTESO E DEL FOLLOW-UP

In Regione Campania i neonati risultati positivi allo screening delle 38 patologie oggetto del DM 13.10.2016 vengono presi in carico dal Centro Clinico di Riferimento (CCR)- UOC di Pediatria Generale UOS di Malattie Metaboliche del DAI Materno-Infantile dell'AOU Federico II.

Nel solo caso di positività allo screening per la fenilchetonuria, la presa in carico del paziente è affidata alla UOS di Malattie Metaboliche e Rare dell'AORN Santobono.

Il percorso dal punto nascita al Centro Clinico di riferimento è schematizzato nell'**Allegato 6**.

I compiti del CRR, sono previsti dall'Art.4 del DM del 13.10.2016.

Il CRR adempierà a tali compiti garantendo:

a) **Medico Specialista in Malattie Metaboliche reperibile.**

Si prevede il coinvolgimento di specialisti pediatri in malattie metaboliche, che si avvicenderanno in maniera tale da garantire una copertura di 6 giorni/7 (dal lunedì al Sabato).

b) **Centro di Gestione:** ha lo scopo di migliorare la coordinazione degli aspetti più prettamente burocratici e la comunicazione tra le parti. In tale centro di gestione agirà una figura professionale con ruolo segretariale e con attività di 36 ore/settimanali.

IN CASO DI SITUAZIONI DI EMERGENZA. SITUAZIONI AD ALTO RISCHIO: MALATTIE A RISCHIO POTENZIALE DI SCOMPENSO METABOLICO SIN DAI PRIMI GIORNI DI VITA (ALLEGATO 3)

Il Centro di Gestione:

- Allerta immediatamente il Medico specialista in malattie metaboliche reperibile, dal quale riceverà indicazioni circa il tipo di assistenza probabilmente richiesto dalla condizione sospettata. Per tali comunicazioni si userà un cellulare aziendale, l'utilizzo della e-mail avverrà come back-up e certificazione dell'avvenuta comunicazione.
- Contatta i Centri di Riferimento Provinciali idonei (vedi sotto) alla presa in carico del neonato, partendo da quelli ubicati a minore distanza dal domicilio del paziente.
- Fornisce al primo Centro di Riferimento Provinciale disponibile alla presa in carico del neonato i numeri di telefono del Medico Specialista in Malattie Metaboliche reperibile.
- Avvisa la famiglia del neonato risultato positivo allo screening che sarà contattata dal Medico Specialista in Malattie Metaboliche

Contemporaneamente, il Medico Specialista in Malattie Metaboliche:

- Immediatamente si mette in contatto con la famiglia del neonato positivo.
- Fornisce ai genitori tutte le informazioni preliminari e strettamente necessarie, volte da un lato a contenere l'ansia parentale, dall'altro a far comprendere il carattere di urgenza della situazione.
- Si accerta circa le condizioni cliniche del piccolo e invita i genitori **in ogni caso** a recarsi presso il più vicino Centro di Riferimento Provinciale che verrà comunicato tempestivamente.
- Informa i genitori che il piccolo potrebbe dover essere tenuto sotto osservazione, in attesa di essere trasferito al centro di riferimento.

Il Medico Specialista in Malattie Metaboliche reperibile resterà in contatto telefonico con il Centro di Riferimento Provinciale per tutta la durata della permanenza del piccolo.

In relazione alla condizione di stabilità o meno del neonato positivo, valutate dal medico di prima osservazione e discusse con il Medico Specialista di Malattie Metaboliche si valuterà il regime di degenza (ricovero ordinario, DH o controllo ambulatoriale).

La presa in carico definitiva del neonato positivo agli screening metabolici estesi spetta al Centro Clinico di Riferimento Regionale. Per tale ragione, verrà predisposto il trasferimento del neonato quanto prima al Centro Clinico di Riferimento regionale o, ove ciò non sia possibile, non appena le condizioni saranno state stabilizzate.

IN CASO DI SITUAZIONI DI NON EMERGENZA. SITUAZIONI A BASSO RISCHIO (ALLEGATO 4)

I Punti Nascita provvederanno a richiamare il neonato per effettuare un secondo prelievo su cartoncino da inviare al CEINGE entro le 24 ore successive.

Se i valori del secondo cartoncino risultano rientrati negli intervalli della normalità, il bambino è considerato in condizioni di normalità per quanto concerne le malattie oggetto dello screening e non saranno necessari ulteriori approfondimenti. Se i risultati del secondo cartoncino dovessero riconfermare le alterazioni del primo, il Centro clinico di riferimento regionale (allertato secondo le modalità prima indicate) potrà, confrontando i valori del primo e del secondo cartoncino, definire nel miglior modo possibile le ipotesi diagnostiche, prepararsi alla comunicazione con la famiglia e definire al meglio quali saranno gli step del successivo iter diagnostico ed eventualmente, qualora la diagnosi sia confermata, assistenziale, prevedendo la possibilità di servirsi di Centri Provinciali di riferimento.

Un Centro di Riferimento Provinciale idoneo dovrà possedere i seguenti requisiti:

- Presenza di una TIN.
- Personale sia medico che infermieristico opportunamente istruito, attraverso corsi di formazione *ad hoc*, sulla gestione delle eventuali situazioni di emergenza/urgenza di scompenso metabolico.
- Disponibilità di presidi, farmacologici e non, necessari alla gestione di una eventuale situazione di emergenza/urgenza di scompenso metabolico.

Inoltre, dovrà essere garantito ai Centri di Riferimento Provinciali il rapido accesso a protocolli e schede informatizzate di gestione delle emergenze/urgenze, oltre che a schede informative su ognuna delle malattie soggette a screening.

Il personale del Centro di Riferimento Provinciale ha il compito in stretto contatto con il Centro Clinico di Riferimento Regionale di:

- **Farsi carico** di un neonato positivo per una delle malattie ad alto rischio inviato al Centro di Riferimento Provinciale dal Medico Specialista di Malattie Metaboliche del Centro Clinico di Riferimento Regionale, mettendo a disposizione un posto letto.
- **Eseguire esami di laboratorio** utili a definire il quadro clinico;
 - o Se il neonato è stabile:
 - ✓ Avviare subito gli interventi di profilassi dello scompenso (es. modifiche dietetiche, evitare il digiuno etc.);

- ✓ Introdurre eventuali farmaci in accordo con i protocolli terapeutici della malattia sospettata;
in attesa di portare il piccolo il prima possibile al Centro Clinico di Riferimento Regionale dove avverrà la presa in carico definitiva.
- Se il neonato è instabile:
 - ✓ Intervenire secondo protocolli di gestione delle emergenze/urgenze, cercando di ristabilire le condizioni cliniche.
 - ✓ Una volta stabilizzate le condizioni cliniche, avviare il trasferimento protetto del piccolo al Centro Clinico di Riferimento o altro centro secondo le esigenze cliniche.
 - ✓ Attivare il trasporto neonatale in relazione a bisogni assistenziali particolari sopraggiunti e/o in caso di mancata stabilizzazione, per trasferire il neonato ai Centri di riferimento per specifiche condizioni di emergenza (vedi sotto).

Il Centro di Riferimento Provinciale per tutto il periodo di permanenza del piccolo positivo è in contatto telefonico con il Medico Specialista di Malattie Metaboliche reperibile, in accordo con il quale avvierà le varie tappe dell'assistenza.

CENTRI DI RIFERIMENTO PER SPECIFICHE CONDIZIONI DI EMERGENZA:

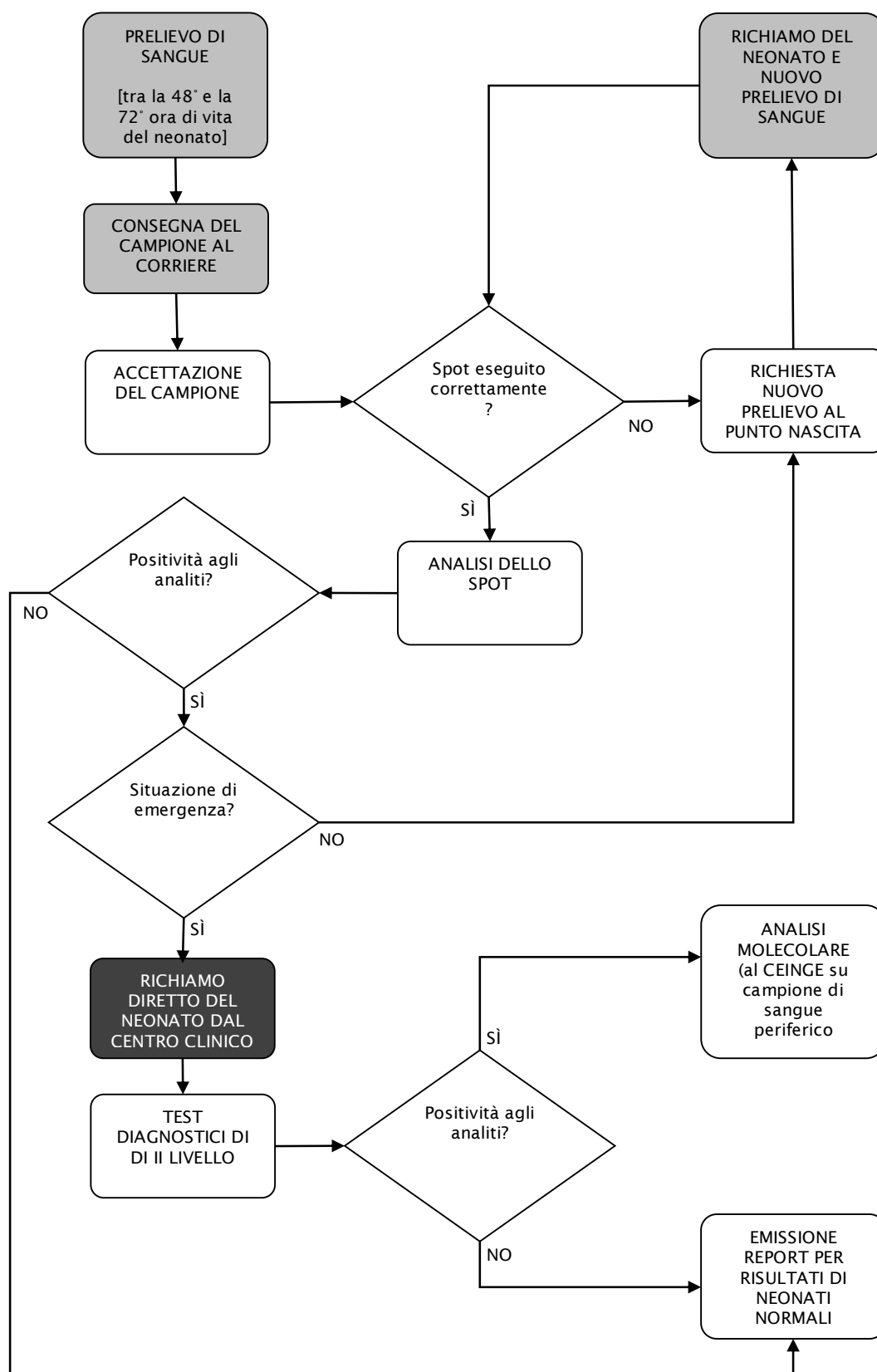
- TIN A.O.U. Federico II di Napoli per emergenze/urgenze metaboliche
- TIN A.O. Santobono-Pausillipon per emergenze/urgenze dialisi

ALLEGATO 1

Patologie oggetto di screening neonatale esteso in Regione Campania	
AMINOACIDOPATIE	
Fenilchetonuria PKU	
Iperfenilalaninemia HPA	
Deficit biosintesi cofattore biopterina BIOPT-BS	
Deficit rigenerazione cofattore biopterina BIOPT-REG	
Tirosinemia tipo I TIR1	
Tirosinemia tipo II TIR 2	
Malattia urina a sciroppo d'acero MSUD	
Omocistinuria deficit CBS	
Omocistinuria deficit MTHFR	
Citrullinemia tipo II CIT 2	
DIFETTI CICLO UREA	
Citrullinemia tipo I CIT 1	
Acidemia Argininosuccinica ASA	
Argininemia ARG	
DIFETTI BETA OSSIDAZIONE	
Deficit del trasporto della carnitina CUD	
Deficit di Carnitina palmitoil-transferasi I CPT 1	
Deficit di Carnitina palmitoil-transferasi II CPT 2	
Deficit Carnitina/acilcarnitina translocasi CACT	
Deficit dell'acil CoA deidrogenasi a catena molto lunga VLCAD	
Deficit della proteina trifunzionale MTP/LCHAD	
Deficit dell'acil CoA deidrogenasi a catena media MCAD A	
Deficit del 3-OH acyl-CoA deidrogenasi a catena medio/corta M-SHAD	
Acidemia glutarica tipo II GA2/MADD	
ORGANICO ACIDURIE	
Acidemia glutarica tipo I GA 1	
Acidemia Isovalerica IVA	
Deficit del Beta-chetotilasi BKT	
3-idrossi 3-metil glutarico aciduria HMG	
Acidemia Propionica PA	
Acidemia Metilmalonica (deficit Mut,LCb A, B) MMA	
Acidemia Metilmalonica con Omocistinuria (deficit Cbl C, D) MMA-HCYS	
Deficit 2-metilbutiril-CoA deidrogenasi 2MBG	
Deficit Multiplo delle carbossilasi MCD	
Aciduria malonica MA	
ALTRE	
Galattosemia	
Deficit di biotinidasi	
ADA SCID	

ALLEGATO 2

Modello Organizzativo dello screening neonatale esteso nella Regione Campania



ALLEGATO 3

Situazioni di emergenza. Situazioni ad alto rischio: malattie a rischio potenziale di scompenso metabolico sin dai primi giorni di vita

Aminoacidopatie

1. Tirosinemia di tipo I
2. Leucinosi o MSUD - Malattia delle urine a sciroppo di acero
3. Omocistinuria deficit CBS
4. Omocistinuria deficit MTHFR
5. Citrullinemia di tipo II

Difetti ciclo Urea

1. Citrullinemia di tipo I
2. Acidemia Argininosuccinica ASA
3. Deficit di arginasi, argininemia ARG

Difetti della beta ossidazione di acidi grassi

1. Deficit del trasporto della carnitina CUD
2. Deficit di carnitina palmitoiltransferasi tipo I (CPT 1)
3. CPT 2 (deficit di carnitina palmitoiltransferasi tipo II)
4. CACT (deficit di carnitina – acilcarnitina traslocasi)
5. VLCAD (deficit di acil-CoA deidrogenasi a catena molto lunga)
6. LCHAD (deficit di L-3-idrossiacil-CoA Deidrogenasi a catena lunga/deficit della proteina trifunzionale MTP)
7. MCAD (deficit di acil-CoA deidrogenasi a catena media)
8. Deficit del 3-OH acyl-CoA deidrogenasi a catena medio/corta M-SHAD
9. MADD o aciduria glutarica tipo II

Organico Acidurie

1. Acidemia glutarica tipo I
2. Acidemia isovalerica
3. Deficit di beta ketiolasi BKT
4. 3-idrossi 3-metil glutarico aciduria HMG
5. Acidemia propionica
6. Acidemia metilmalonica (deficit Mut, Cbl A, B)
7. Acidemia meilmalonica con omocistinuria (deficit Cbl C, D)
8. Difetti della 2-metil-3-isobutiril-CoA-deidrogenasi 2MBG
9. Deficit multiplo delle carbossilasi MCD
10. Acidemia malonica MA

Altre

1. Galattosemia

ALLEGATO 4

Situazioni di non emergenza. Situazioni a basso rischio
--

Aminoacidopatie

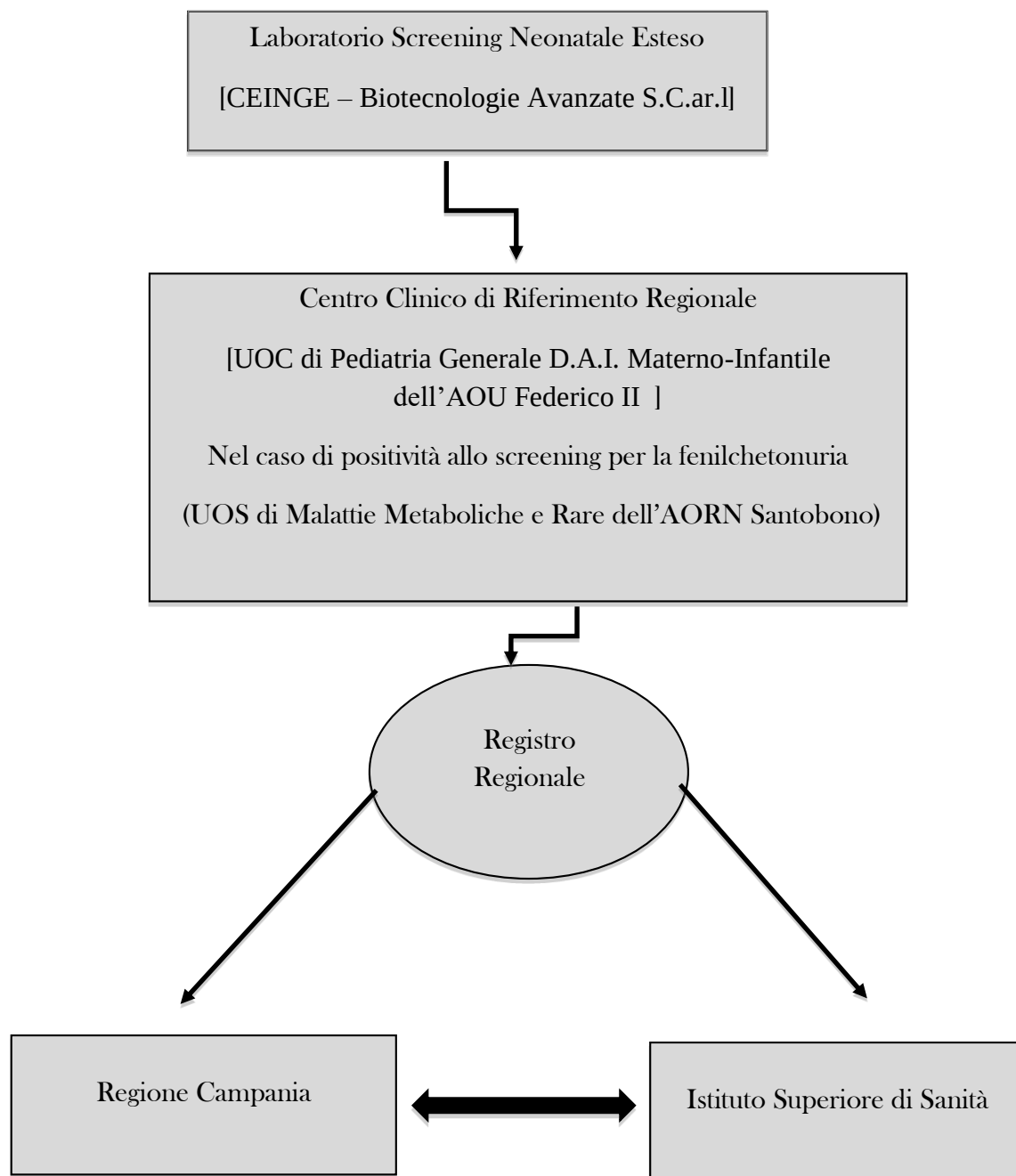
1. Fenilchetonuria
2. Iperfenilalaninemia
3. Deficit biosintesi cofattore della tetrabiopterina (BH4)
4. Deficit rigenerazione cofattore biopterina (BH4)
5. Tirosinemia di tipo II o III

Altre

1. Deficit di Biotinidasi

ALLEGATO 5

**MODELLO DI FLUSSO INFORMATIVO DEL REGISTRO DELLO SCREENING
NEONATALE ESTESO NELLA REGIONE CAMPANIA**



ALLEGATO 6 Percorso dal punto nascita al centro di riferimento clinico

ESECUZIONE SPOT DI SANGUE SU CARTONCINO presso il punto nascita a 48-72 ore di vita

CONSEGNA GIORNALIERA DEL CARTONCINO AL CORRIERE che attraverso un servizio di trasporto dedicato assicura la consegna dei campioni al CEINGE entro 24/48 ore dal prelievo di sangue

ESECUZIONE DEL TEST DI SCREENING

SEGNALAZIONE DA PARTE DEL LABORATORIO DI SCREENING entro 24-48 ore dall'esame del cartoncino tramite **piattaforma informatica collegata con SINFONIA**

RICHIAMO DEI PAZIENTI POSITIVI ALLO SCREENING entro 5-6 giorni dalla nascita

CONVOCAZIONE DEL PAZIENTE DIRETTAMENTE DAL CENTRO CLINICO DI RIFERIMENTO REGIONALE nel caso di situazioni di emergenza

CONVOCAZIONE DEL PAZIENTE DAL PUNTO NASCITA nel caso di situazioni di non emergenza

GESTIONE DEL PAZIENTE da parte del Centro Clinico di riferimento regionale

N.B. Particolari categorie di neonati

NEONATI PESO INFERIORE A 1800 gr

Il prelievo per lo screening deve essere effettuato regolarmente. Dovranno essere eseguiti due nuovi prelievi a distanza di 14 giorni e 30 giorni dalla nascita.

NEONATI IN NUTRIZIONE PARENTERALE

Il prelievo per lo screening deve essere effettuato regolarmente. Sul cartoncino dello screening deve essere scritto in modo chiaro: IN PARENTERALE TOTALE/PARZIALE.

Dovrà essere effettuato un nuovo prelievo a distanza di 48 h dalla fine della parenterale.

NEONATI DOPO EXSANGUINO-TRASFUSIONE

Il prelievo per lo screening deve essere fatto prima della exsanguino-trasfusione. IL PRELIEVO PUO' ESSERE ANTICIPATO RISPETTO ALLE 48 ORE. Sul cartoncino dello screening deve essere scritto in modo chiaro: PRELIEVO EFFETTUATO PRIMA DELLA EXSANGUINO-TRASFUSIONE. Dovrà essere effettuato un nuovo prelievo a distanza di 7 giorni dall'ultima exsanguinotrasfusione.