

## Allegato

### Screening neonatale ed assistenza alle malattie endocrine e metaboliche ereditarie in età pediatrica

#### Premessa

Obiettivo primario dello screening neonatale è quello di porre la diagnosi precoce (già prima della insorgenza dei sintomi) di patologie per cui la tempestiva presa in carico ed avvio di adeguato trattamento (sostitutivo farmacologico e/o dietoterapia) può evitare l'insorgere dei sintomi, spesso gravemente invalidanti.

La tecnica semplice della raccolta di una goccia di sangue dal tallone del neonato su carta bibula nei primi giorni di vita ed il dosaggio laboratoristico tempestivo permettono infatti di porre sospetto di diagnosi in tempi brevi.

A livello nazionale le patologie sottoposte obbligatoriamente a screening neonatale sono tre: la fenilchetonuria, la fibrosi cistica e l'ipotiroidismo (ai sensi della Legge quadro n.104 del 5 maggio 1992, della Legge n.548 del 23 dicembre 1993 e del DPCM 9 luglio 1993).

Alcune Regioni hanno provveduto ad allargare lo screening neonatale ad altre patologie oltre a quelle previste dalle suddette normative, secondo modalità non omogenee come evidenziato nell'Allegato A.

In merito ad un tema di tale rilevanza è sicuramente auspicabile una riflessione condivisa tra le Istituzioni nazionali e le Regioni ai fini della scelta delle ulteriori patologie da sottoporre a screening neonatale nell'ambito della ridefinizione dei Livelli Essenziali di Assistenza; nell'attesa di tale confronto, la Regione Emilia-Romagna ha provveduto ad inserire fra le patologie screenate a livello regionale la sindrome adrenogenitale congenita e la galattosemia.

Il Centro screening regionale, individuato presso la Clinica Pediatrica e il Laboratorio centralizzato dell'Ospedale S. Orsola di Bologna, è stato riconosciuto e consolidato con la circolare n. 35 del 30 maggio 1979 e sua integrazione del 27 giugno 1979 (prot. N. 61.16/8657) attuative della LR 22/1976, avendo avviato sperimentalmente lo screening dell'ipotiroidismo nel 1978. Negli anni successivi ha allargato la propria attività allo screening di fenilchetonuria, sindrome adrenogenitale congenita, galattosemia e fibrosi cistica.

Al 2008 risultano screenati per queste patologie i nati in Emilia-Romagna con una copertura prossima al 100%: dall'avvio degli screening al 2008, 393 persone nate in Emilia-Romagna hanno visto cambiata la storia naturale della loro malattia con miglioramento della qualità di vita nella maggior parte di queste patologie.

Da alcuni anni la tecnologia della spettrometria di massa (tandem mass) ha reso disponibili per lo screening neonatale altre metodiche di diagnosi precoce per patologie metaboliche che, utilizzando gli stessi cartoncini già in uso per l'attuale screening neonatale, offrono la possibilità di diagnosticare in epoca perinatale oltre 40 malattie.

In attesa di una specifica ed auspicata regolamentazione nazionale, il Direttore Generale Sanità e Politiche Sociali della Regione Emilia-Romagna, con determinazione n. 11727 del 3/10/2008, ha istituito un Gruppo di lavoro, composto da esperti regionali, con il mandato di proporre una strategia clinica ed organizzativa che, tenendo conto delle potenzialità offerte dalla tecnologia di laboratorio ("tandem mass") e delle raccomandazioni cliniche offerte dalla più recente letteratura scientifica, definisca il potenziale allargamento dello screening e i relativi percorsi diagnostico-assistenziali.

Tale impegno può iscriversi, fra l'altro, nelle politiche regionali per il miglioramento del "percorso nascita" già enunciate con delibera di Giunta Regionale n. 533 del 21 aprile 2008 "Direttiva alle aziende sanitarie in merito al programma percorso nascita".

#### Metodologia

Perché un programma di screening neonatale sia efficace, non solo dal punto di vista clinico ma anche di sanità pubblica (prevenzione collettiva, costo/beneficio, equità d'accesso, etc.) deve proporre:

- raggiungimento ed esecuzione del test al 100% della popolazione di riferimento;
- corretta raccolta del campione da parte di personale esperto per garantire una corretta lettura in fase di accertamento laboratoristico; la raccolta del campione deve avvenire fra le 48 e 72 ore di vita del

neonato (auspicabilmente presso il punto nascita, prima della dimissione del neonato); in caso di dimissione precoce (cioè entro le 24 ore) deve essere garantita la raccolta del campione entro le 48-72 ore di vita del neonato (presso lo stesso punto nascita o da figura sanitaria presso il domicilio del neonato). In tal caso il punto nascita si assume la responsabilità medico-legale dell'accertamento dell'avvenuta esecuzione dello spot ai sensi della Legge-quadro n. 104 del 5-5-1992, la legge n.548, 23 dicembre 1993 e del DPCM n. 2/99;

- corretta indicazione sul cartoncino dei dati anagrafici del bambino, numero di telefono dei familiari e firma dell'operatore che ha eseguito lo screening.

#### Organizzazione del percorso clinico-assistenziale

- comunicazione al Centro Regionale screening neonatale del nominativo di un referente organizzativo in ogni Punto Nascita o, comunque, definizione delle modalità di comunicazione tempestiva fra il Centro Regionale screening neonatale ed il personale sanitario del Punto Nascita (specie in caso di neonati che già presentano una situazione patologica) per facilitare l'eventuale richiamo tempestivo dei familiari in caso di positività dell'esame;
- attribuzione allo stesso referente individuato al punto precedente del compito di mantenere i contatti con il Centro regionale screening neonatale e di organizzare e coordinare il percorso assistenziale dei piccoli pazienti ai quali verranno diagnosticate le patologie riscontrabili attraverso lo screening. Il Centro regionale screening neonatale garantisce 24 ore su 24
- invio tempestivo (entro 24 ore dal prelievo, e in caso di giornate festive non oltre le 48 ore) del campione al Laboratorio regionale screening neonatale;
- in caso di positività dell'esame, entro 24 ore il Punto Nascita indirizza il neonato e la famiglia o il campione da analizzare al Centro Regionale screening neonatale per la conferma della diagnosi attraverso visita ed esami laboratoristici; nel caso in cui il neonato non sia trasportabile (esempio neonato prematuro) il medico curante del bambino presso l'Unità Operativa di ricovero e il medico del Centro Regionale screening neonatale concordano uno specifico percorso per la conferma della diagnosi.
- qualora la diagnosi sia confermata, è garantita la presa in carico tempestiva da parte di un centro di provata competenza ed esperienza (le reti dei centri saranno individuate entro luglio 2010 come da tempistica indicata in questo stesso documento) per prescrizione immediata di terapia farmacologica e/o di adeguata dietoterapia, follow up periodico e accesso agevolato dei familiari ai servizi sanitari ospedalieri. I familiari potranno contattare, per qualunque necessità 24 ore su 24, i medici specialisti per la sintomatologia correlata alla malattia ereditaria;
- definizione del percorso assistenziale integrato finalizzato a garantire la presa in carico del bambino e della sua famiglia nella logica della continuità assistenziale integrata che deve prevedere le modalità di comunicazione tra il referente clinico del bambino per la specifica patologia e il pediatra di libera scelta, i servizi distrettuali della AUSL di residenza del bambino (Pediatria di Comunità, Unità di Valutazione Pediatrica, Neuropsichiatria dell'infanzia e dell'adolescenza). A questi ultimi competono i necessari adempimenti (acquisizione farmaci speciali, alimenti, certificazioni, percorsi assistenziali per inserimento in comunità educative scolastiche, etc.). Il referente clinico sarà individuato entro luglio 2010 come da tempistica indicata in questo stesso documento

L'attività di screening non vuole limitarsi alla sola realizzazione dello screening neonatale "allargato" mediante tandem mass (che rappresenta solo l'inizio di un lungo e complesso percorso diagnostico-terapeutico), ma ha l'ambizione di proporre un percorso integrato di assistenza e presa in carico della maggior parte delle patologie metaboliche congenite attualmente diagnosticabili. Per una determinata malattia, cioè, non deve essere solo garantita la diagnosi precoce attraverso lo screening neonatale, ma anche la relativa cura ed assistenza. E' questo un elemento di forte innovazione rispetto alle attuali limitate esperienze regionali.

Questo modello di assistenza è realizzabile solo attraverso l'individuazione di una rete regionale di specifiche strutture cliniche e laboratoristiche che hanno necessità di acquisire o rinforzare le competenze ed esperienze specifiche per raggiungere alti livelli di qualità, nell'interesse centrale del paziente e del nucleo familiare.

Questa rete sarà tanto più efficace, quanto più diffusi saranno gli strumenti specifici di informazione-formazione rivolti non solo al personale sanitario coinvolto (clinici che avanzano il sospetto diagnostico, clinici responsabili della presa in carico assistenziale, medici, biologi e tecnici responsabili della conferma diagnostica e del follow-up laboratoristico), ma anche ai pediatri e alle famiglie, per le quali deve aumentare la conoscenza delle possibilità diagnostico-terapeutiche delle singole malattie e la consapevolezza che la tecnologia della tandem mass non garantisce di per sé la risoluzione di ogni problema e la prevenzione di ogni malattia metabolica.

#### La strategia preventiva ed assistenziale

Per quanto premesso risulta chiaro che la definizione di una corretta strategia di screening neonatale per patologie endocrine e metaboliche non può riguardare la sola messa a punto delle prime fasi laboratoristiche e cliniche ma deve prevedere la definizione e la strutturazione di una rete regionale di professionisti in grado di dare adeguata e competente risposta alle famiglie e di accompagnarli sia nella gestione della cronicità che nelle eventuali emergenze cliniche. L'impegno dovrà essere, oltre che di tipo clinico e sociale, anche rivolto alla migliore relazione con il paziente ed i suoi familiari sin dal momento della prima comunicazione della diagnosi per supportarne l'inevitabile impatto emotivo (DGR 286/2003).

Il Servizio Sanitario Regionale si impegna quindi a sostenere le famiglie nell'assistenza del loro bambino, facendosi promotore del miglior collegamento fra i familiari, il centro screening regionale, il centro clinico di riferimento per quella patologia ed i servizi sanitari territoriali.

Allo stato attuale, per molte patologie metaboliche rare, i Centri nascita e/o i reparti pediatrici della Regione Emilia-Romagna si rivolgono direttamente a Centri regionali, nazionali o di altri paesi europei (es. Germania) inviando loro i campioni organici dei piccoli pazienti o addirittura gli stessi bambini, che spesso continuano ad essere assistiti da questi Centri direttamente (a volte anche solo telefonicamente) o indirettamente attraverso continui contatti fra il Centro nascita o il reparto pediatrico della AUSL di residenza.

Tenendo quindi presente l'obiettivo finale di allargare l'attuale screening neonatale, secondo le attuali raccomandazioni internazionali e nazionali, si rende altresì necessario identificare la rete dei professionisti e/o Centri "esperti" di riferimento per le diverse patologie, favorendo una loro formale collaborazione con i punti nascita, il Centro Regionale Screening neonatale dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna, gli altri Centri o professionisti esperti dell'Emilia-Romagna o di altre Regioni, e facendo sì che l'attuale rete "informale" di collaborazione fra questi numerosi attori - comunque esistente - sia formalizzata, divulgata e valorizzata.

Gli obiettivi da perseguire per definire una corretta strategia preventiva ed assistenziale sono i seguenti:

1. qualificare l'attuale rete esistente per lo screening neonatale delle malattie endocrine e metaboliche dell'Emilia-Romagna, che necessita di ulteriore definizione e standardizzazione di requisiti specifici riguardanti le procedure, l'informatizzazione, la qualificazione delle risorse umane impegnate e dedicate in tutti i suoi passaggi. Tale qualificazione rappresenta un imprescindibile elemento di premessa per la previsione di un allargamento ad altre patologie;
2. identificare i Centri e il pool di professionisti esperti che operano in strutture pubbliche delle Aziende sanitarie Emilia-Romagna per verificare per quali patologie sia possibile costruire reti cliniche di riferimento, anche sovra-aziendali, di supporto alla gestione clinica dei piccoli pazienti residenti nel territorio regionale;
3. verificare l'attuale mobilità verso Centri extra-regionali (di bambini e/o di materiale biologico) sia in caso di sospetto che di conferma diagnostica, anche al fine di valutare l'onere economico correlato;
4. identificare il bisogno di risorse connesso sia alla qualificazione dell'attuale sistema di screening neonatale sia alla successiva elaborazione di una strategia di miglioramento dell'assistenza (attrezzature e materiali per le attività laboratoristiche; formazione di professionisti esperti sia in ambito laboratoristico sia clinico; acquisizione di risorse umane esperte per far fronte all'allargamento dello screening neonatale che richiederà un maggior impegno clinico ed organizzativo nei nodi clinici esperti che già operano in questo campo nelle strutture regionali).
5. definire e formalizzare a livello aziendale la rete clinica ed organizzativa per la presa in carico del bambino con malattia endocrina o metabolica.

## Allargamento dello screening neonatale: quali patologie?

La recente disponibilità del documento "Linee Guida per lo Screening neonatale esteso e la conferma diagnostica 2008" a cura delle società scientifiche SISMME e SISN, ha reso disponibile una revisione della letteratura scientifica ed un confronto fra le strategie adottate in diversi Paesi (USA, Danimarca, Germania, Olanda, Gran Bretagna) ed in alcune Regioni italiane (Toscana, Lazio, Veneto, Liguria). Queste strategie si differenziano sostanzialmente le une dalle altre perché a tutt'oggi non ci sono criteri scientifici internazionali universalmente condivisi che stabiliscano quali sono, fra le circa 600 malattie metaboliche conosciute, quelle da includere nello screening neonatale. La scelta delle patologie da includere deve necessariamente tenere conto delle indicazioni etiche e medico legali connesse alla comunicazione ai famigliari degli assistiti di diagnosi di patologie per le quali non sono attualmente disponibili provvedimenti terapeutici in grado di cambiare il decorso della malattia e/o di sufficienti elementi di prognosi genetica.

Il Gruppo di lavoro regionale ha analizzato la letteratura scientifica e le suddette Linee Guida nazionali e ha individuato il panel delle patologie da inserire nello screening neonatale; i criteri di individuazione dello stesso panel e la descrizione analitica delle singole patologie sono dettagliati nel documento tecnico Allegato B in calce.

## Tempi

Fermo restando l'obiettivo regionale a lungo termine di allargamento dello screening neonatale per la diagnosi di patologie metaboliche rare, vanno altresì definiti obiettivi di breve e medio termine, che supportino il complessivo miglioramento della assistenza alle patologie metaboliche nell'infanzia, che possono così sintetizzarsi:

### Entro dicembre 2009:

- a) definizione ed avvio del piano di qualificazione (standardizzazione) della attuale attività di screening neonatale (ipotiroidismo congenito, fenilchetonuria, fibrosi cistica, galattosemia, sindrome adrenogenitale congenita) relativamente a: attrezzature, procedure interne all'Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna per la comunicazione, etc.; procedure di comunicazione fra il Centro Clinico ed i 35 Punti nascita regionali e/o le Unità di Valutazione Pediatrica delle Aziende USL e di movimentazione del materiale organico (cartoncini); formazione degli operatori addetti alla raccolta dei campioni; ridefinizione delle modalità di remunerazione per le prestazioni connesse a questa funzione da parte del Laboratorio centralizzato e del centro Clinico dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna; sistema informativo per la rintracciabilità del processo (attualmente la maggior parte dei dati è registrata su supporto cartaceo); identificazione ed acquisizione di risorse umane competenti specificamente dedicate.
- b) avvio e completamento dell'indagine presso tutti i reparti pediatrici (punti nascita, terapie intensive e rianimazioni neonatali e pediatriche; UO di Pediatria; NPIA) per conoscere le attuali modalità di gestione clinica dei casi di sospetta o confermata patologia metabolica.
- c) identificazione in ogni Azienda sanitaria di un referente per lo screening neonatale delle malattie endocrine e metaboliche, per la costruzione di una rete che consenta una comunicazione tempestiva alla famiglia e la organizzazione locale degli interventi necessari a garantire un'efficace attività complessiva.
- d) ricognizione delle risorse già esistenti e/o di eventuali ulteriori bisogni connessi alla qualificazione della rete, ivi compresa l'identificazione delle competenze cliniche e laboratoristiche di riferimento, connesse alla gestione di queste malattie (v. eventuali nuovi test concordati con la rete clinica, attualmente eseguiti solo fuori regione, etc.) affinché sia unico il laboratorio che (pur in collegamento con analoghi centri di altre regioni) garantisca la necessaria qualità, in una situazione di reciproca fiducia, collaborazione e della necessaria operatività (24h) e tempestività ("Laboratorio Regionale per lo Screening e Follow up delle malattie endocrine e metaboliche congenite").

### Entro luglio 2010:

- a) conclusione del piano di qualificazione del Centro clinico e laboratoristico dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna per adeguare le attività connesse allo screening neonatale

- b) definizione del piano di avvio sperimentale dello screening neonatale "allargato"
- c) definizione della rete clinica ed organizzativa regionale competente nel campo delle malattie endocrine e metaboliche.

#### Entro settembre 2010:

- a) Valutazione della fase sperimentale di avvio delle modalità collaborative fra i diversi Centri/professionisti individuati come "nodi" della rete clinica (attraverso specifico Gruppo Regionale di supporto e monitoraggio), con il Laboratorio centralizzato dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna, con le altre realtà pediatriche e distrettuali di riferimento per i piccoli pazienti e le loro famiglie e/o con i Centri sovra-regionali esperti.
- b) avvio sperimentale dello screening neonatale "allargato": definizione, programmazione e sperimentazione dell'allargamento ad altre 19 malattie metaboliche sulla base delle considerazioni discusse nel Gruppo di lavoro e di quanto attualmente definito dalle Linee Guida internazionali e nazionali.

Entro dicembre 2010: completamento della fase di sperimentazione e validazione del programma regionale di "Screening ed assistenza alle malattie endocrine e metaboliche ereditarie nell'infanzia", con definizione delle strategie cliniche ed organizzative (v. organizzazione delle reti cliniche; interazione con laboratorio centralizzato e centro clinico regionale; percorsi di continuità assistenziale in sede locale; monitoraggio; etc.).

Dal gennaio 2011: il sistema di screening allargato e di offerta qualificata di assistenza alle malattie endocrine e metaboliche ereditarie, come progetto pilota, dovrebbe garantire una corretta ed appropriata comunicazione ed attuazione, clinica ed organizzativa, oltre che il monitoraggio e la verifica per il continuo miglioramento ed aggiornamento.

#### Comunicazione

In linea con quanto definito dalla delibera GR. N. 286/2003 "Miglioramento dei percorsi per l'assistenza all'handicap: la prima comunicazione della diagnosi" dovranno essere anche definite responsabilità e modalità concordate per quanto attiene la comunicazione della diagnosi di una patologia endocrina o metabolica ai familiari (sia essa raggiunta attraverso lo screening neonatale o per situazioni cliniche già evidenti nei primi giorni di vita), che dovrà prevedere la corretta informazione riguardo le modalità di funzionamento delle rete clinica e di tutti i possibili riferimenti clinici ed organizzativi correlati alla patologia del bambino.

#### Costi

Per quanto attiene i costi iniziali di adeguamento degli impianti strumentali e dell'organizzazione della rete clinica e laboratoristica per lo screening neonatale allargato, si prevede un finanziamento regionale "a funzione" da assegnare all'Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna finalizzato a coprire i costi di:

- a) riorganizzazione e qualificazione dell'attuale modalità di esecuzione dello screening neonatale (v. informatizzazione dei percorsi, formazione operatori, raccolta centralizzata dei campioni in tempo reale di 24-48h) ed il rispetto dei tempi di analisi e refertazione richiesti dal programma;
- b) informatizzazione dell'intero sistema (comprendente: laboratorio centralizzato, punti nascita, restituzione a punti nascita, Centro Clinico e Pediatra di libera scelta (progetto SOLE), comprensiva dell'adozione di un nuovo tipo di cartoncino (adeguato al rispetto della privacy) e della sua movimentazione;
- c) definizione delle procedure, delle risorse destinate e delle responsabilità del Centro Clinico relative al richiamo ed alla valutazione di conferma clinica delle patologie rilevate con lo screening neonatale

Al fine di evitare inutili e gravosi percorsi amministrativi e gestionali della remunerazione dello screening neonatale per le malattie metaboliche, nonché rischi di ritardo nel pagamento di una attività essenziale ed obbligatoria, considerato inoltre che tale attività è concentrata in un'unica struttura, vale a dire l'Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna, tale finanziamento verrà effettuato secondo le seguenti modalità:

1. Viene definito il costo del set di esami effettuato su ogni singolo neonato;

2. in base al numero di nuovi nati dell'anno precedente (in questo caso 2009) viene calcolato l'ammontare del finanziamento da corrispondere alla AOU di Bologna.

Per quanto attiene ai successivi controlli clinici di questi bambini presso i Centri esperti della rete regionale, si farà riferimento a quanto già previsto dal nomenclatore tariffario e dalla normativa sulle esenzioni dal pagamento del ticket per le prestazioni sanitarie correlate alla specifica patologia.

Il Laboratorio Centralizzato dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna fungerà da centro logistico per l'organizzazione dell'invio a Centri extra-regionali di materiali biologici per conferma diagnostica delle patologie screenate, nonché delle altre sospettate clinicamente, anche nell'ottica di favorire l'interazione con altre Regioni eventualmente interessate a sviluppare sinergie nel campo di queste malattie.

## Conclusioni

I lavori del Gruppo tecnico hanno permesso di:

- verificare la necessità di un adeguamento del sistema organizzativo della rete clinica e laboratoristica per lo screening neonatale, attualmente rivolto a 5 patologie di tipo endocrino e metabolico, per cui sono già in atto interventi della Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna, in particolare per l'informatizzazione dell'intero sistema ed il miglioramento tecnico-organizzativo della raccolta ed analisi tempestiva del materiale biologico.

- proporre l'allargamento dello screening neonatale alle 19 malattie per cui l'evidenza scientifica pone le più forti raccomandazioni, secondo quanto riportato nelle Linee Guida USA e nazionali; tali patologie per cui si propone l'avvio dello screening neonatale attraverso metodica LC/MS/MS sono:

- A) Aminoacidopatie: Fenilchetonuria (iperfenilalaninemia); malattie delle urine a sciroppo d'acero, Tirosinemia tipo I (epatorenale); Tirosinemia tipo II; Tirosinemia tipo III; omocistinuria; iperornitinemia;
- B) Acidurie organiche: Acidemia glutarica I; Acidemia isovalerica; acidemia propionica; acidemia metilmalonica; deficit di beta-chetotilasi; deficit di 3-idrossi-3-metilglutaril-CoA-liasi (HMG);
- C) Difetti di ossidazione acidi grassi: Difetti della acil-CoA deidrogenasi a catena media (MCA D); Difetti della acil-CoA deidrogenasi a catena molto lunga (VLCAD); Difetti della idrossiacil-CoA deidrogenasi a catena lunga (LCHAD); deficit della proteina trifunzionale; deficit di uptake della carnitina; acidemia glutarica tipo II.

- prevedere, contestualmente all'avvio e sperimentazione dello screening allargato, la definizione della rete clinica esperta di centri e/o di un pool di professionisti operanti nelle strutture sanitarie dell'Emilia-Romagna, la cui provata esperienza e competenza garantisca l'offerta di accessibilità e continuità assistenziale alle famiglie di bambini con patologie endocrine o metaboliche rare. Ciò deve prevedere una funzione regionale di supporto e monitoraggio in continuità con il presente Gruppo di lavoro e la chiara definizione di ruoli, compiti e responsabilità dei singoli "nodi" esperti - aziendali o sovra-aziendali - clinici e laboratoristici.

- concordare che la fase di conferma del sospetto di patologia endocrina o metabolica rilevata attraverso lo screening neonatale, è compito del Centro screening neonatale regionale unitamente al Laboratorio dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna. Il Centro screening neonatale regionale svolge un ruolo centrale di riferimento per il coordinamento degli interventi mirati alla comunicazione della diagnosi alla famiglia e della conseguente comunicazione dei nodi regionali della rete per la specifica patologia o dei centri extra-regionali con cui vanno stabilite formali relazioni di interazione.

- sottolineare che, benché la rete clinica e laboratoristica per l'assistenza alle malattie endocrine e metaboliche ereditarie in età pediatrica preveda un forte coinvolgimento delle strutture ospedaliere, va comunque definito in sede locale il percorso integrato con le realtà territoriali (Pediatria di libera scelta; NPIA; UVP, etc.) affinché sia garantito alla famiglia il necessario supporto per tutte le funzioni di continuità assistenziale e di accesso ai

diritti e benefici correlati alla situazione di patologia del loro bambino (v. certificazione di disabilità; esenzione ticket; dispensazione di farmaci ed alimenti; etc.).

- prevedere che il referente organizzativo provveda alla necessaria organizzazione per il ricovero ospedaliero per i piccoli pazienti risultati positivi allo screening;
- proporre il seguente cronogramma per l'avvio, la sperimentazione e la messa a regime della costituzione della rete clinica e laboratoristica per lo screening neonatale e l'assistenza alle malattie endocrine e metaboliche ereditarie in età pediatrica:

Entro il:	Obiettivo	Azione	Attore
31/12/09	definizione ed avvio del piano di qualificazione (standardizzazione) dell'attuale attività di screening neonatale	Informatizzazione; formazione operatori; procedure per la comunicazione interna e con i 35 punti nascita	AOSP Bologna
	Definizione della rete clinica regionale per la gestione di pazienti con malattie metaboliche ereditarie	conclusione indagine sulle attuali modalità di gestione clinica dei casi di sospetta o confermata patologia metabolica	Gruppo RER
	costruzione della rete regionale per lo screening neonatale (obiettivo raggiunto con nota del responsabile Servizio Presidi Ospedalieri prot. PG/2009/187205 del 24 agosto 2009)	Individuazione del referente aziendale per lo screening neonatale delle malattie endocrine e metaboliche	AUSL
		ricognizione delle risorse già esistenti e/o di eventuali ulteriori bisogni connessi alla qualificazione della rete	Gruppo RER
30/07/10	definizione della rete clinica ed organizzativa regionale competente nel campo delle malattie endocrine e metaboliche dell'infanzia		
		Informatizzazione; formazione operatori; procedure per la comunicazione interna e con i 35 punti nascita.	
		Consolidamento del piano di qualificazione del Centro clinico e laboratoristico dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna per adeguare le attività connesse allo screening neonatale	AOSP Bologna
	Definizione del piano di avvio sperimentale dello screening neonatale "allargato", sperimentale, in quanto necessario a definire la durata di tale fase, l'estensione dell'area coperta, le malattie così indagabili, le metodiche più utili nell'esecuzione della procedura e l'individuazione delle pratiche assistenziali complementari.		Gruppo RER
	avvio delle modalità collaborative fra i diversi Centri/professionisti individuati come "nodi" della rete clinica e laboratoristica	Valutazione della fase sperimentale	Gruppo RER
30/09/10	avvio sperimentale dello screening neonatale "allargato"	Valutazione della fase sperimentale	AOSP Bologna Rete referenti aziendali Punti nascita Gruppo RER
31/12/10	validazione del programma regionale di "Screening ed assistenza alle malattie endocrine e metaboliche ereditarie nell'infanzia"	completamento della fase di sperimentazione e valutazione	Gruppo RER

dal 2011	Sistema di screening neonatale e continuità assistenziale a regime come progetto pilota per la durata di due anni, periodo di tempo questo necessario al corretto svolgimento delle attività sopra individuate.	Supporto e monitoraggio	Gruppo RER
31/12/12		Conclusione del progetto pilota e verifica dei risultati	Gruppo RER

La legge-quadro n. 104 del 5-5-1992 e la legge n.548, 23 dicembre 1993, Decreto del Presidente del Consiglio, 9 luglio 1993 hanno reso lo screening obbligatorio per tre patologie: fenilchetonuria, ipotiroidismo e fibrosi cistica

Toscana	42
Liguria	30 (come progetto pilota)
PA Bolzano	2 obbligatorie (no fibrosi cistica) + 15 (Convenzione con Centro di Vienna)
Veneto, PA Trento, Friuli Venezia Giulia	3 obbligatorie + 4 (deficit di biotinidasi, leucinosi, galattosemia, iperplasia surrenalica congenita)
Piemonte, Valle d'Aosta	3 obbligatorie + 3 (galattosemia, iperplasia surrenalica congenita e deficit di biotinidasi) + studio pilota malattie Lisosomiali
Lazio	3 obbligatorie + 1 (galattosemia) + sperimentazione su parte dei neonati su Leucinosi e Ipermetioninemia
Umbria, Molise	Si appoggiano alla Regione Lazio (3+1)
Emilia-Romagna	3 obbligatorie + 2 (galattosemia, iperplasia surrenalica congenita)
Lombardia	3 obbligatorie + 2 (galattosemia, iperplasia surrenalica congenita)
Marche, Sicilia, Calabria	3 obbligatorie
Basilicata	2 obbligatorie (no fibrosi cistica) + 1 (leucinosi)
Sardegna, Abruzzo, Campania, Puglia	2 obbligatorie (no fibrosi cistica)
ESTERO	
Stati Uniti	Da 5 a 43 (a seconda degli stati)
Regno Unito	2
Danimarca	20
Olanda	12
Germania	10

## SCREENING NEONATALE ALLARGATO: DOCUMENTO TECNICO

Gli screening neonatali di massa, introdotti all'inizio degli anni '70 per la prevenzione di patologie ad elevato tasso di mortalità e morbilità rappresentano oggi un modello di medicina preventiva secondaria. La Regione Emilia-Romagna ha attivato dal 1980 un programma regionale che realizza attualmente lo screening neonatale di 5 patologie congenite: fenilchetonuria, ipotiroidismo congenito, fibrosi cistica, iperplasia surrenalica congenita e galattosemia.

L'introduzione, nel corso degli ultimi anni, di tecnologie innovative (LC-ESI-MSMS o tandem massa) ha dato la possibilità di misurare efficacemente, nei campioni ematici per screening neonatale, alcuni specifici biomarcatori (aminoacidi, acilcarnitine) e di includere quindi nel pannello di patologie oggetto di screening un numero potenzialmente assai elevato di "malattie rare" (prevalenza inferiore a 5 casi su 10000 nati) appartenenti al gruppo nosologico delle malattie metaboliche ereditarie, ed in particolare a tre principali sottogruppi: aminoacidopatie, acidemie organiche e difetti dell'ossidazione degli acidi grassi.

La scelta delle patologie potenzialmente inseribili (tra le circa 600 malattie metaboliche conosciute) nei pannelli tradizionali di screening neonatale non è a tutt'oggi ancora guidata da criteri scientifici obiettivi condivisi nè è sostenuta da un consenso internazionale unanime, come dimostrano le diverse conclusioni di comitati di esperti e di Governi. Ad esempio:

Stati Uniti in cui è stato approvato lo screening di oltre 40 malattie (con scelte divergenti nei diversi Stati: si passa per esempio dal Texas con 5 malattie alla California con 43) <sup>(5)</sup>

Gran Bretagna in cui è stata data l'approvazione, dopo 7 anni di studio pilota, a 1 sola malattia metabolica, il Deficit dell'acilCoA-deidrogenasi a catena media (MCAD), da aggiungere allo screening già in corso della fenilchetonuria <sup>(6,10)</sup>

Grandi sono poi le differenze tra i vari paesi europei <sup>(6)</sup> :

Danimarca: 20 malattie, Olanda: 12 malattie, Germania: 10 malattie

Il Gruppo di lavoro, istituito con Determinazione del Direttore Generale sanità e Politiche Sociali n. 11727 del 3/10/2008, nell'ambito del progetto pilota per l'allargamento dello screening neonatale, si è conformato ai seguenti criteri di scelta per l'individuazione del pannello di malattie rare per le quali attivare una rete integrata di screening, conferma diagnostica e presa in carico assistenziale.

CRITERI DI SCELTA/ESCLUSIONE

(questi stessi numeri sono riportati anche nella colonna "Criteri" delle Tabelle 2 e 3, come riferimento)

Criterio n.1) Rispetto delle indicazioni contenute nel documento redatto dalle società scientifiche di riferimento, SISMMME e SISN (Linee guida per lo screening neonatale esteso e la conferma diagnostica 2008) (1); tale documento, sulla base delle esperienze nazionali ed internazionali (AAP = American Academy of Pediatrics, ACMG = American College of Medical Genetics, NHS = National Health Service dell'Inghilterra) <sup>(4, 6, 7)</sup>, individua patologie (A1 e A2) per le quali vi è forte raccomandazione all'adozione dello screening come strumento di prevenzione di mortalità e morbilità. Le uniche 2 malattie a cui le suddette linee guida hanno assegnato il massimo punteggio di raccomandazione, "A1", e su cui gli esperti di tutto il mondo concordano, sono la FENILCHETONURIA e la MCAD.

Il Punteggio che è stato adottato si riferisce a SISN <sup>(1)</sup> e Laboratory Medicine Practice Guidelines (LMPG, della National Academy of Clinical Biochemistry, USA) <sup>(2)</sup>:

per A si intende forte raccomandazione di adozione, chiara evidenza di miglioramento della salute

per B si intende: raccomandazione, limitata evidenza di miglioramento

per C si intende : raccomandazione di non adozione, evidenza di inefficacia

per 1 si intende : evidenza insufficiente per poter fare una raccomandazione

per 1 si intende : derivante da studi ben progettati, su casistiche adeguate

per 2 si intende : sufficiente ma derivante da studi limitati nel numero e nella qualità

per 3 si intende: insufficiente a causa di studi imperfetti

per 4 si intende: eleggibile per studi pilota ulteriori

Criterio n. 2) Esclusione di patologie benigne che, seppure identificabili tramite lo screening neonatale a seguito di livelli fuori norma di marcatori metabolici, in realtà non danno segni clinicamente manifesti durante tutto il follow-up. Ciò può comportare una estesa e prolungata medicalizzazione di soggetti "malati di una non malattia". In altri termini la diagnosi potrebbe avere conseguenze indesiderate comportando per soggetti clinicamente sani terapie inappropriate e continuative <sup>(11, 12, 16, 17)</sup>

Criterio n. 3) Esclusione di patologie per le quali la diagnosi di conferma non è sicura con la conseguenza di un elevato numero di falsi positivi causa di ansia per lungo tempo nelle famiglie <sup>(5, 14)</sup>.

Criterio n. 4) Esclusione delle patologie precocemente mortali <sup>(13)</sup>, a cui lo screening non porterebbe nessun giovamento perché le risposte del test, anche se tempestive, arriverebbero comunque troppo tardi. Queste malattie traggono, invece, maggior giovamento da un attento sospetto clinico e da una pronta conferma biochimica laboratoristica. A questo è impegnato il Gruppo di lavoro attraverso la costruzione della rete clinica di riferimento.

In questa logica di forte impegno su più fronti, associato alla contemporanea volontà di offrire un servizio di qualità, è inevitabile che si debba seguire il principio di "prudenza", legato alla valutazione delle forze, dell'esperienza e dei mezzi oggi disponibili che, almeno inizialmente, non consentono di gestire un numero eccessivo di falsi positivi nè, tantomeno, di rischiare anche un solo falso negativo. Questi rischi, infatti, sono direttamente proporzionali al numero di malattie da valutare attraverso lo screening, per cui la quantità

potrebbe andare a scapito della qualità del lavoro. Precisamente: moltiplicandosi il numero di malattie da esaminare si moltiplica anche il numero di falsi positivi che queste malattie comportano <sup>(5)</sup>.

## TABELLE

TABELLA 1. La Tabella 1 riporta il pannello proposto per lo screening neonatale che comprende 19 malattie appartenenti ai seguenti gruppi: aminoacidopatie, acidemie organiche e difetti dell'ossidazione degli acidi grassi.

TABELLA 2. Nella Tabella 2 sono elencate 4 patologie indicate dalla Società Italiana Screening Neonatali (SISN) come "A2" ma che tuttavia non sono state inserite nel pannello riportato in Tabella 1 in quanto si ritiene che non sussistano i presupposti per lo screening neonatale e precisamente:

- le patologie Citrullinemia I e II e l'Acidemia argininosuccinica legate a difetti del ciclo dell'urea, qualora presenti, si accompagnano a quadri clinico-chimici talmente eclatanti e precoci da indirizzare la diagnosi immediatamente in ambito neonatale, prima ancora che sia disponibile un'eventuale risposta dello screening. Per avere in questi casi la conferma diagnostica tempestiva ci si avvarrà del Laboratorio Screening per un'efficace ed immediata risposta. (criterio di scelta/esclusione n 4) Le forme di citrullinemia clinicamente benigne seppure rilevate dallo screening rientrano nel criterio di scelta/esclusione n 2.
- per la patologia Deficit multiplo di Carbossilasi (Difetto di Biotinidasi, Olocarbossilasi Sintetasi) (vedi criterio di scelta/esclusione n 3) nella maggioranza dei casi la diagnosi non può essere provata con certezza, per cui si creano falsi positivi e delle etichette dubbie di "malato", con il rischio di trattare impropriamente bambini sani. Inoltre la metodica tandem mass non è adatta per il deficit di biotinidasi.
- Per la patologia Difetti di carnitina palmitoil-transferasi 2 ( CPT 2) (vedi criterio di scelta/esclusione n 3, 4). La forma neonatale ha espressività clinica molto precoce tale da manifestarsi prima che sia disponibile la risposta dello screening neonatale. La forma tardiva non è rilevabile dallo screening.

TABELLA 3. La Tabella 3 comprende le patologie "B" che non sono state incluse nel pannello dello screening neonatale in quanto: non esistono evidenze scientifiche sufficienti per ritenere che esse possano trarre vantaggio dalla diagnosi precoce, esiste il rischio di falsi positivi

il trattamento precoce non migliora la prognosi della malattia.

Le patologie "B" n. 2 e 4 inserite nel panel dello screening neonatale rientrano necessariamente a far parte della diagnosi differenziale delle malattie in Tabella 1.

## TOTALE DELLE MALATTIE NEL PANNELLO = n 19

Questo numero è flessibile e andrà necessariamente rivisto nel tempo, perché, come è previsto in molti Programmi internazionali di screening, la verifica empirica delle assunzioni relative alla prevalenza delle malattie (assunzioni che entrano a far parte dei criteri di scelta delle malattie stesse) potrà portare a riconsiderazioni relative all'inclusione nel panel di patologie attualmente escluse, ovvero di esclusione di patologie attualmente incluse.

## LEGENDA TABELLE

DD= Diagnosi differenziale

TABELLA 1

## PANNELLO di 19 MALATTIE INCLUSE NELLO SCREENING

<u>AMINOACIDOPATIE</u>		Incidenza In Italia screening con tandem mass (Toscana, Lazio, Padova, Liguria 186.323 neonati)	Grado di gravità della malattia se non curata	Effetti della diagnosi precoce sulla prognosi  TERAPIA	Punteggio SISN	Altri paesi d'Europa (già in atto) Danimarca (1) Germania (2) Olanda (3) Gran Bret (4)	NOTE
1)	Iperfenilalaninemie:						
	a) Fenilchetonuria	1:3500	Grave (ritardo mentale)	Normalizzazio ne completa TERAPIA: dieta	A1	1,2,3,4	
	b) Iperfenilalaninemia benigna				A3		
	c) Deficit della biosintesi del cofattore bioterina				A2		
	d) Deficit della rigenerazione del cofattore bioterina				A2		
2)	Malattia delle urine a sciroppo d'acero (MSUD)	0	Grave (forme con acuti scompensi metabolici)	Normalizzazio ne completa TERAPIA: dieta	A2	1,2,3	
3)	Tirosinemia tipo I (epato-renale)	0	Grave (fegato, rene, sintomi neurologici)	Notevole miglioramento TERAPIA: dieta + NTBC (2-(2-nitro-4-3 trifluoro- metilbenzoi)- 1,3- cicloesanedio ne)	A2		
4)	Tirosinemia tipo II (oculocutanea)	0	Non grave (occhi, cute)	Normalizzazio ne TERAPIA: dieta	A2	-	E' nella DD della tirosinemia tipo I Possibili falsi negativi
5)	Tirosinemia tipo III	0	Sintomi neurologici	Possibile miglioramento TERAPIA: dieta	B2	-	E' nella DD della tirosinemia tipo I
6)	Omocistinuria	0	Grave (ritardo mentale, tromboembolia)	Normalizzazio ne parziale TERAPIA: dieta, vitamine, betaina,	A2	3	Sfuggono i casi tardivi
7)	Ipermetioninemia	0	Rit.mentale, ipotonia, epatopatia	Possibile miglioramento TERAPIA: dieta, creatina	B4	-	E' nella DD della omocistinuria

ACIDURIE ORGANICHE

8)	Acidemia glutarica tipo I (GA I)	1:93000	Forme variabili (grave forma neurologica)	Normalizzazione nella maggioranza dei casi TERAPIA: dieta, carnitina	A2	1,2,3	
9)	Acidemia isovalerica	1:186000	Non grave (crisi di scompenso metabolico fino alla pubertà)	Notevole miglioramento TERAPIA: dieta + carnitina	A2	2,3	
10)	Acidemia propionica	1:93000	Forme variabili (da asintomatiche a gravi che interessano rene e sistema nervoso)	Notevole miglioramento TERAPIA: dieta + vitamine + carnitina + metronidazolo	A2	1	
11)	Acidemia metilmalonica	1:46000	Forme variabili (da asintomatiche a gravi che interessano rene e sistema nervoso)	Notevole miglioramento TERAPIA: dieta + vitamine + carnitina + metronidazolo	A2	1	
12)	Deficit di beta-chetotilasi	0	Neonatale rara. Chetoacidosi, morte	Miglioramento TERAPIA: dieta + prevenzione digiuno	A2	1	Possibili falsi negativi
13)	Deficit di 3-idrossi-3metil glutaril (HMG) - CoA liasi	0	Acidosi, ipoglicemia, crisi epatiche, letargia	Miglioramento TERAPIA: dieta + prevenzione ipoglicemia	A2	1,3	Difficile diagnosi, DD- Alto numero di richiami

DIFETTI OSSIDAZIONE ACIDI GRASSI

14)	Deficit dell'acil CoA -deidrogenasi a catena media (MCAD)	1:26000	Possibili crisi metaboliche gravissime (morte in culla)	Normalizzazione completa TERAPIA: dieta + prevenzione digiuno	A1	1,2,3,4	
15)	Deficit dell'acil CoA -deidrogenasi a catena molto lunga (VLCAD)	1:186000	Coma ipoglicemico associato a cardiopatia ed epatopatia, coinvolgimento muscolare	Prevenzione di: morte e danno cerebrale; cardiopatia, danno muscolare TERAPIA: pasti frazionati per prevenzione digiuno	A2	1,2,3	
16)	Deficit dell'acil CoA -deidrogenasi a catena lunga (LCHAD)	1:186000	Coma ipoglicemico associato a cardiopatia retinopatia e neuropatia	Prevenzione: morte e danno cerebrale; cardiopatia, danno oculare,	A2	1,2,3	

			periferica	neuropatia TERAPIA: pasti frazionati per prevenzione digiuno			
17)	Deficit della Proteina trifunzionale	1:186000	Sintomi comuni agli altri difetti di ossidazione (Coma ipoglicemico, insufficienza epatica, acidosi lattica) + neuropatia periferica, retinite pigmentosa	Benefici molto dubbi TERAPIA: dieta	A2	1	
18)	Deficit uptake della carnitina + forma materna	0	Ipoglicemia ,cardiomiopatia, epatopatia, morte	Miglioramento TERAPIA: carnitina	A2		Sensibilità non chiara: interferenza di carnitina materna. Falsi positivi e negativi
19)	Acidemia Glutarica tipo II	0	Forma neonatale: grave, coma ipoglicemico forma tardiva: miopatia	Terapia (f. tardiva): riboflavina	A2	1	E' nella DD della MCAD

TABELLA 2

MALATTIE CON PUNTEGGIO DI RACCOMANDAZIONE "A2" ESCLUSE DALLO SCREENING = n. 4

		Incidenza In Italia screening con tandem mass (Toscana, Lazio, Padova, Liguria 186.323 neonati)	Grado di gravità della malattia se non curata	Effetti della diagnosi precoce sulla prognosi  TERAPIA	Punteggio SSN	Altri paesi d'Europa (già in atto) Danimarca (1) Germania (2) Olanda (3) Gran Bret.4)	Criteria di esclusione  (per i numeri VEDI CRITERI di SCELTA **)
<u>AMINOACIDOPATIE</u>							
1)	Citrullinemia tipo I e II	0	Grave (forma neonatale mortale, encefalopatia )	Modesto miglioramento TERAPIA: dieta, sodio benzoato, fenilbutirrato, ecc. Anche: dialisi, trapianto fegato BENEFICI = No	A2	1	n. 2,4 Rischio di curare forme benigne: si fa terapia per precauzione (12). Forme precoci si diagnosticano clanicamente Non vi sono effetti positivi sull'esito della patologia
2)	Acidemia Argininosuccinica	1: 186.000	Grave (scompensi metaboliciac uti)		A2	1	n. 2,4 f. precoci si fa diagnosi clinica Non vi sono effetti positivi sull'esito della patologia
<u>ACIDURIE ORGANICHE</u>							
3)	Deficit multiplo di Carbossilasi (difetto di biotinidasi, olocarbossilasi sintetasi)	0	Grave (coma con acidosi lattica, encefalopatia ,dermatite bollosa)	Miglioramento= si Terapia: biotina (cofattore) Butirrato	A2	3	n.3 Diagnosi non provate in modo certo Tandem Massa non adatta per deficit di biotinidasi.
<u>DIFETTI OSSIDAZIONE ACIDI GRASSI</u>							
4)	Difetti di carnitina palmitoil-transferasi 2 (CPT 2)	1: 186.000	Grave  Esordio neonatale: grave, mortale  Esordio tardivo: miopatia	BENEFICI= dubbi	A2	1,2	n. 3, 4 Non migliora la prognosi (f. <u>neonatale</u> morte prima dell'esito) Non c'è miglioramento diagnostico F. tardive: possono essere normali alla nascita e non scoprirle

TABELLA 3

MALATTIE CON PUNTEGGIO DI RACCOMANDAZIONE "B" ESCLUSE DALLO SCREENING = n 10

		Incidenza In Italia screening con tandem mass (186.323 neonati)	Grado di gravità della malattia se non curata	Effetti della diagnosi precoce sulla prognosi  TERAPIA	Punteggio SISN	Altri paesi d'Europa (già in atto) Danimarca (1) Germania (2) Olanda (3) Gran Bret.4)	NOTE	Criteri o n.
1)	Argininemia	0	Grave (neurol.)	Benefici dubbi	B4	1	Morte prima dell'esito	1, 4
2)	Iperglicinemia non chetotica	0	Grave encefalopatia	Nessun beneficio TERAPIA: sperimentale	I		E' una "I" Il test non è valido, non esiste terapia, molte forme benigne <sup>(9)</sup> Falsi negativi, diagnostica clinica precoce	1,2,3
3)	Deficit di Isobutirril- CoA- deidrogenasi	1:31.000	Forme variabili: anemia,cardi omiopatia	Miglioramento TERAPIA: carnitina	B2			1
4)	Deficit di 3-Metil crotonil-CoA carbossilasi	1:37.000	Forme variabili (asintomatiche, fatali)	Miglioramento TERAPIA:dieta , glicina, carnitina	B2	1,3	Quasi sempre benigne <sup>(11)</sup> Terapia per. precauzione <sup>(12)</sup>	1,2,3
5)	Deficit di 2-Metil 3- drossi butirril -CoA deidrogenasi	0 (pochi casi)	Grave (neurodegen erative)	Miglioramento TERAPIA: dieta	B2			1
6)	Aciduria 3-metil glutaconica	0 (pochi casi)	Variabile (da benigne a neurologiche )	TERAPIA: dubbia efficacia di Carnitina	B2			1
7)	Acidemia Malonica (deficit malonil CoA- decarbossilasi	0 pochissimi casi	Neonat. o tardiva Ipoglic, letargia, rit. mentale	Possibile miglioramento TERAPIA dubbia efficacia carnitina	B2		Non esistono dati prospettici	1
8)	Difetti delle acil- CoA deidrogenasi a catena corta (SCAD)	1:62.000	Sintomi spesso transitori. A volte disturbi neuropsichici	Nessun beneficio TERAPIA dubbia : pasti frazionati per prevenire digiuno + riboflavina	B2		SCONSIGLIATO DA TUTTI <sup>(11,17)</sup> ; falsi negativi, forme benigne IMPOSSIBILE distinguere fra malattia e non malattia	1,2,3
9)	Difetti di carnitina palmitoil- transferasi I (CPT-1)	0	Ipoglicemia epatopatia	Benefici presenti	B2		No miglioramento diagnostico <sup>(11)</sup>	1, 3
10)	Difetti di carnitina/acilcarniti na translocasi	0 rarissimi	Grave:ipoglic- cemia, Epatopatia, ritmo card.	Dubbi benefici	B2		Prognosi cattiva nonostante diagnosi precoce	1

La redazione del presente documento – condiviso all'interno del Gruppo regionale screening – è stata affidata al Centro clinico screening neonatale dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna che si è avvalso della consulenza del dott. Giacomo Biasucci dell'Azienda USL di Piacenza.

## BIBLIOGRAFIA

1. Linee Guida per lo Screening neonatale esteso e la conferma diagnostica 2008.documento redatto a cura della Commissione ad hoc SISMMME (Società Italiana Studio Malattie Metaboliche Ereditarie) -SISN (Società Italiana Screenings Neonatali)
2. Rinaldo P et al in Laboratory Medicine Practice Guidelines (LMPG): Follow-up testing for metabolic disease identified by expanded newborn screening using tandem mass spectrometry. National Academy Chemical Biochemistry (NACB) Committee, edited by M J Bennett, 2009
3. John Fernandes, Jaen Marie Saudubray "Inborn Metabolic Diseases - diagnosis and treatment", 4th edition , Springer 2006
4. Natowicz M. N Engl J Med 353(9): 867-70, 2005
5. Tarini B A et al. State newborn screening in the tandem mass spectrometry era: more tests, more false-positive results. Pediatrics 118: 448-56, 2006
6. Pollitt R J. J Inherit Metab Dis 30: 423-29,2007
7. Botkin JR et al. Newborn screening technology : proceed with caution. Pediatrics 117: 1793- 99, 2006
8. Chace DH et al. Clin Chem 49: 1797-1817, 2003
9. Fingerhut R , Olgemoeller B. Anal Bioanal Chem 393:1481-97, 2009
10. Pandor A et al. Int J Technol Assess Health Care 22: 321-26
11. Wilcken B et al. N Engl J Med 348:2304-12, 2003
12. Schulze A et al. Pediatrics 111: 1399- 406, 2003
13. Holzman NA JAMA 290: 2606-08, 2003
14. Waisbren SE et al. JAMA 290: 2564-72, 2003
15. Waisbren SE JAMA 296: 993-95, 2006
16. Dionisi-Vici C et al. J Inherit Metab Dis 29:383-89, 2006
17. van Maldegem BT et al. JAMA 23:943-52, 2006