



RAPPORTI ISTISAN 20|18

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

Programmi di Screening Neonatale Esteso nelle Regioni e Province Autonome in Italia.

Stato dell'arte al 30 giugno 2019

D. Taruscio, Y. Kodra, A.M.V. Amicosante, G. Bacco,
A. Burlina, G. la Marca, A. Leonardi, M.G. Privitera, F. Salvatore,
A. Segato, C. Tamburini, M. Vaccarotto, A. Piccioli



EPIDEMIOLOGIA
E SANITÀ PUBBLICA

ISTITUTO SUPERIORE DI SANITÀ

Programmi di Screening Neonatale Esteso nelle Regioni e Province Autonome in Italia. Stato dell'arte al 30 giugno 2019

Domenica Taruscio (a), Yllka Kodra (a),
Anna Maria Vincenza Amicosante (b), Graziano Bacco (c),
Alberto Burlina (d), Giancarlo la Marca (e), Alida Leonardi (f),
Maria Grazia Privitera (g), Francesco Salvatore (h, i),
Alessandro Segato (l), Cristina Tamburini (g),
Manuela Vaccarotto (m), Andrea Piccioli (f)

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

*(b) Ufficio HTA: innovazione e sviluppo a supporto delle Regioni,
Agenzia Nazionale per i Servizi Sanitari Regionali, Roma*

(c) Cometa Associazione Studio Malattie Metaboliche Ereditarie Onlus, Padova

*(d) Unità Operativa Complessa Malattie Metaboliche Ereditarie e Centro Interregionale
Screening Neonatale Esteso, Azienda Ospedaliera di Padova, Padova*

*(e) Dipartimento di Scienze Biomediche, Sperimentali e Cliniche,
Università degli studi di Firenze, Firenze*

(f) Direzione Generale, Istituto Superiore di Sanità, Roma

(g) Direzione Generale Prevenzione Sanitaria, Ministero della Salute, Roma

(h) CEINGE Biotecnologie Avanzate, Napoli

(i) Dipartimento di Medicina Molecolare e Biotecnologie Mediche, Università Federico II, Napoli

(l) Associazione Immunodeficienze Primitive, Brescia

(m) Associazione Italiana Sostegno Malattie Metaboliche Ereditarie Onlus, Padova

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

**Rapporti ISTISAN
20/18**

Istituto Superiore di Sanità

Programmi di Screening Neonatale Esteso nelle Regioni e Province Autonome in Italia. Stato dell'arte al 30 giugno 2019.

Domenica Taruscio, Yllka Kodra, Anna Maria Vincenza Amicosante, Graziano Bacco, Alberto Burlina, Giancarlo la Marca, Alida Leonardi, Maria Grazia Privitera, Francesco Salvatore, Alessandro Segato, Cristina Tamburini, Manuela Vaccarotto, Andrea Piccioli
2020, iv, 51 p. Rapporti ISTISAN 20/18

Il presente documento è il terzo report di monitoraggio sullo stato di attuazione della Legge 167/2016 e del DM 13 ottobre 2016 sullo Screening Neonatale Esteso (SNE) in Italia. Il rapporto, elaborato dal Centro di Coordinamento sugli Screening Neonatali (CCSN), in collaborazione con il Centro Nazionale Malattie Rare dell'Istituto Superiore di Sanità descrive lo stato dell'arte dei programmi di SNE in ciascuna Regione e Provincia Autonoma (PA) al 30 giugno 2019. Il documento è il frutto della collaborazione del CCSN con le Regioni e PA che hanno fornito i dati e le informazioni. I risultati mettono in luce punti di forza e aree di miglioramento dei singoli sistemi SNE. Inoltre, il rapporto include delle raccomandazioni elaborate dal CCSN, importanti per una coerente e uniforme applicazione sul territorio nazionale della Legge 167/2016 e del DM 13 ottobre 2016.

Parole chiave: Screening Neonatale Esteso; Malattie metaboliche ereditarie

Istituto Superiore di Sanità

Expanded Neonatal Screening Programme in the Italian Regions and Autonomous Provinces. State of the art up to June 30, 2019.

Domenica Taruscio, Yllka Kodra, Anna Maria Vincenza Amicosante, Graziano Bacco, Alberto Burlina, Giancarlo la Marca, Alida Leonardi, Maria Grazia Privitera, Francesco Salvatore, Alessandro Segato, Cristina Tamburini, Manuela Vaccarotto, Andrea Piccioli
2020, iv, 51 p. Rapporti ISTISAN 20/18 (in Italian)

The present document is the third monitoring report of the implementation of Law 167/2016 and of Ministerial Decree October 13, 2016 on the Expanded Neonatal Screening. The report, elaborated by the Coordination Centre on Neonatal Screening, in collaboration with the National Centre for Rare Diseases of the Istituto Superiore di Sanità (the National Institute of Health in Italy) and all Regions and Autonomous Provinces, describes the state of the art of the activities realised by each regional screening program up to June 30, 2019. The results highlight strengths and points for improvement of each Neonatal Screening System. Furthermore, the report includes recommendations elaborated by the Coordination Centre on Neonatal Screening, important for harmonized application at national level of the Law 167/2016 and of Ministerial Decree October 13, 2016.

Key words: Expanded Neonatal Screening; Inherited metabolic disorders

Per informazioni su questo documento scrivere a: domenica.taruscio@iss.it

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

Citare questo documento come segue:

Taruscio D, Kodra Y, Amicosante AMV, Bacco G, Burlina A, la Marca G, Leonardi A, Privitera MG, Salvatore F, Segato A, Tamburini C, Vaccarotto M, Piccioli A. *Programmi di Screening Neonatale Esteso nelle Regioni e Province Autonome in Italia. Stato dell'arte al 30 giugno 2019*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. (Rapporti ISTISAN 20/18).

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

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

Direttore responsabile della serie: *Paola De Castro*

Redazione: *Sandra Salinetti e Manuela Zazzara*

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

Responsabili, Referenti e Compilatori dei sistemi regionali per lo Screening Neonatale Esteso che hanno fornito i dati

Regione/PA	Responsabile regionale	Referente regionale	Compilatori del questionario
Abruzzo	Alfonso Mascitelli	Silvia Di Michele	Silvia Di Michele Rita Capanna Damiana Pieragostino Claudia Rossi
Basilicata	Gallicchio Giambattista	Gallicchio Giambattista	Gallicchio Giambattista
Campania	Margherita Ruoppolo Mariano Giustino	Pietro Buono	Lucia Albano Daniela Crisci Giovanna Gallo Silvia Di Tommaso Maria Grazia Fisco
Emilia-Romagna	Anselmo Campagna	Elisa Rozzi Matteo Volta	Elisa Rozzi Matteo Volta Francesca Righetti
Friuli Venezia Giulia		Pierpaolo Brovedani Elisa Cragolin Marianela Urriza	Marianela Urriza
Lazio	Alessandra Barca	Alessandra Barca Bruna Villani Diego Baiocchi	Alessandra Barca Bruna Villani Diego Baiocchi Antonio Angeloni Carlo Dionisi - Vici
Liguria	Mohamad Maghnie	Rosa Bellomo	Maria Cristina Schiaffino Michela Cassanello
Lombardia	Marco Salmoiraghi	Carlo Corbetta	Carlo Corbetta Gianluigi Gargantini Graziella Cefalo Serena Gasperini Francesca Menni
Marche	Claudio Martini	Renzo Ciatti	Vera Stoppioni Renzo Ciatti
Molise	Vincenzo Santillo	Vincenzo Santillo	Tiziana Presutti
Piemonte		Maria Maspoli Giulio Mengozzi	Enza Pavanello Marco Spada Francesco Porta Giulio Mengozzi Barbara Pasini Maria Maspoli Antonio Amoroso
PA Bolzano	Hubert Messner Attilio Boner	Grazia Molinaro	Grazia Molinaro
Puglia	Simonetta Simonetti	Simonetta Simonetti	Simonetta Simonetti Giacoma De Tullio Anna Sallustio Tania Lore Roberta Cardinali Luisa Miragliotta

Regione/PA	Responsabile regionale	Referente regionale	Compileri del questionario
Sardegna	Sandro Loche Franco Lilliu	Sandro Loche Franco Lilliu	Franco Lilliu Simona Cotza
Sicilia	Maria Letizia Di Liberti	Gabriella Dardanoni	Concetta Meli Orazia Granata
Toscana	Alberto Zanobini Carlo Rinaldo Tomassini	Giancarlo La Marca Maria Alice Donati Cecilia Berni	Giancarlo La Marca Maria Alice Donati Cecilia Berni Lucia Zavataro Farida Valentina Oddo Silvia Nacci
PA Trento	Massimo Soffiati		Elisa Maria Occoffer Evelina Maines Annalisa Pedrolli
Umbria	Paola Casucci	Francesca Di Genova Michaela Chiodini	Michaela Chiodini William Biagioni
Valle d'Aosta		Fasciolo Ketty Maria Rita Gallina	Maria Rita Gallina Enza Pavanello Marco Spada Francesco Porta Giulio Mengozzi Barbara Pasini
Veneto	<i>vedi nota</i>	Paolo Turri Paola Facchin	Alberto Burlina Giulia Polo Giorgio Piacentini Andrea Bordugo Marta Camilot Francesca Teofoli Paola Facchin Monica Mazzucato Silvia Pierotti

Nota: La responsabilità organizzativa risiede nella Direzione programmazione sanitaria-LEA Regione del Veneto e nel Coordinamento malattie rare regionale, come previsto dalla DGRV 491/2018. Il livello di organizzazione tecnico-scientifica e delle attività di screening risiede nei due Centri screening con sede in Azienda Ospedaliera di Padova e in Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona, per le attività di specifica competenza.

INDICE

Introduzione	1
Metodologia	3
Informativa e consenso	4
Caratteristiche dell’informativa e modalità di diffusione	4
Risultati	4
Discussione	6
Consenso e dissenso all’esecuzione dello SNE	7
Risultati	7
Discussione	8
Raccolta e invio di spot ematico	10
Raccolta di spot ematico	10
Risultati	10
Discussione	10
Disponibilità e calcolabilità della % di spot ematici prelevati oltre le 72 ore	11
Risultati	11
Discussione	13
Raccolta di spot ematico qualora l’exitus del neonato avvenga prima delle 48 ore.....	14
Risultati	14
Discussione	14
Protocolli speciali	14
Risultati	14
Discussione	14
Sistema di trasporto spot ematico	15
Risultati	15
Discussione	15
Rispetto dei tempi di consegna degli spot ematici entro 24/48 ore dal prelievo e comunque, solo in casi eccezionali non oltre le 72 ore dal prelievo.....	16
Risultati	16
Discussione	17
Modalità di trasporto dei cartoncini contenenti gli spot ematici durante le festività	18
Risultati	18
Discussione	19
Laboratori di screening neonatale	20
Laboratori di screening neonatale attivi.....	20
Risultati	20
Discussione	22
Dotazione di un sistema di certificazione	22
Risultati	22
Dotazione di un sistema di qualità, documentato e specifico della fase analitica	22
Risultati	22
Discussione	22
Copertura di attività del servizio del laboratorio di screening neonatale e dotazione di risorse umane	23
Risultati	23
Discussione	24

Dotazione di sistemi preanalitici di trattamento del campione ematico del laboratorio di screening neonatale	24
Risultati	24
Discussione	24
Dotazione di linee strumentali per effettuare i test di primo livello dello screening delle patologie oggetto dello SNE	25
Risultati	26
Discussione	26
Dotazione di sistema informatico per la gestione dell'intero processo di screening.....	27
Risultati	27
Discussione	28
Esecuzione del Second-Tier Test.....	29
Risultati	29
Discussione	30
Modalità di conservazione del cartoncino contenente lo spot ematico	30
Risultati	30
Discussione	30
Laboratori per i test di conferma diagnostica	33
Laboratorio per i test di conferma diagnostica biochimica.....	33
Copertura di servizio del laboratorio anche in regime di urgenza.....	34
Discussione	35
Dotazione di strumentazione analitica e dispositivi adeguati	36
Risultati	36
Laboratorio di conferma diagnostica genetico-molecolare.....	37
Risultati	37
Discussione	38
Collegamento dei vari livelli del sistema dello Screening Neonatale Esteso.....	39
Conclusioni e raccomandazioni elaborate dal Centro di Coordinamento sugli Screening Neonatali	41
Bibliografia.....	45
APPENDICE A	
Indicazioni nazionali per la predisposizione dell'informativa sullo screening neonatale su goccia di sangue	47

INTRODUZIONE

Le Malattie Metaboliche Ereditarie (MME) rappresentano circa il 15% delle malattie genetiche rare conosciute ad oggi, causate dall'alterato funzionamento di una specifica via metabolica. Esse rappresentano un gruppo eterogeneo, sia dal punto di vista fenotipico che genetico di oltre 700 diverse patologie che, prese singolarmente, sono rare ma nel loro insieme presentano un'incidenza cumulativa che varia da 1 su 500 a 1 su 4.000 nati vivi (1).

La precocità della diagnosi delle MME può avere un ruolo determinante nell'efficacia del trattamento, al fine di evitare i danni clinici conseguenti alla malattia o al suo aggravamento, e può essere garantita attraverso i programmi di Screening Neonatale Esteso (SNE). Lo screening neonatale esteso è un programma complesso, integrato e multidisciplinare di prevenzione sanitaria secondaria. Lo scopo del programma è quello di identificare precocemente, su tutta la popolazione neonatale, i soggetti che presentano alterazioni biochimiche indicative di determinate malattie metaboliche, procedere all'accertamento diagnostico e, in caso di diagnosi confermata, avviare il paziente al trattamento specifico per la malattia da cui è affetto ed assicurargli il successivo follow-up. Si evince quindi l'importanza del ruolo dello screening neonatale esteso sia nella fase di diagnosi precoce sia nella fase di follow-up e trattamento.

In Italia, 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" (2) e successive modifiche, prevede l'inserimento dello SNE nei nuovi Livelli Essenziali di Assistenza (LEA) così da poter garantire l'offerta gratuita dello screening a tutti i nuovi nati. Successivamente la Legge di bilancio 2019 ha apportato importanti modifiche alla Legge 167/2016, estendendo lo screening anche alle malattie neuromuscolari genetiche, alle immunodeficienze congenite severe e alle malattie da accumulo lisosomiale.

Il DM 13 ottobre 2016 recante "Disposizioni per l'avvio dello screening neonatale per la diagnosi precoce di malattie metaboliche ereditarie" (3), ha emanato le disposizioni per l'avvio dello screening neonatale per la diagnosi precoce di malattie metaboliche ereditarie e nello specifico sono state fornite indicazioni sulla lista delle patologie oggetto dello SNE, l'informativa e il consenso, le modalità di raccolta e invio dei campioni, il sistema di screening neonatale con gli elementi della sua organizzazione, regionale o interregionale, deputata a garantire l'intero percorso dello screening neonatale dal test di primo livello alla presa in carico del neonato confermato positivo, le modalità di comunicazione e richiamo per la conferma diagnostica e la presa in carico del paziente, le iniziative di formazione e informazione nonché i criteri per la ripartizione dello stanziamento.

In base al sopradescritto assetto normativo, tutti i neonati del nostro Paese hanno il diritto di ricevere lo screening neonatale per la diagnosi precoce di molte patologie.

In riferimento allo SNE, l'introduzione della normativa necessita di un sistema di monitoraggio che permetta di raccogliere dai livelli regionali e interregionali, informazioni e dati in maniera standardizzata, di costruire indicatori (di processo, di *output* e di *outcome*) e di proporre standard di riferimento al fine di valutare gli esiti dell'intervento.

Con tale obiettivo, al fine di favorire la massima uniformità nell'applicazione sul territorio nazionale della diagnosi precoce neonatale in base all' art 3 della Legge 167/2016 è stato istituito all'Istituto Superiore di Sanità (ISS) il Centro di coordinamento sugli Screening Neonatali (CCSN). Il 9 marzo 2017 mediante Decreto (n. 33) del Direttore Generale dell'ISS è stato attivato il CCSN.

Il CCSN svolge i seguenti compiti (previsti dall'art. 3, comma 4, Legge 167/2016):

- a) monitorare e promuovere la massima uniformità di applicazione degli screening neonatali sul territorio nazionale;
- b) collaborare con le Regioni per la diffusione delle migliori pratiche in tema di screening neonatale;
- c) individuare standard comuni per la realizzazione degli screening neonatali;
- d) definire le dimensioni del bacino d'utenza di ciascun centro di screening di riferimento per la Regione al fine di accorpate, se necessario, aree geografiche contigue;
- e) fornire informazioni codificate e standardizzate ai servizi territoriali per l'assistenza alle famiglie dei neonati sui rischi derivanti dalle patologie metaboliche ereditarie, nonché sui benefici conseguibili attraverso l'attività di screening, offrendo anche informazioni sulla terapia e sulle migliori cure disponibili per la specifica malattia metabolica;
- f) stabilire, per le finalità di cui alle lettere a) e d), le modalità di raccolta dei campioni di sangue nonché di consegna dei medesimi, entro quarantotto ore dal prelievo, presso i centri di screening di riferimento per la Regione;
- g) istituire un archivio centralizzato sugli esiti degli screening neonatali al fine di rendere disponibili dati per una verifica dell'efficacia, anche in termini di costo, dei percorsi intrapresi.

Il CCSN, con il supporto tecnico scientifico del Centro Nazionale Malattie Rare e in stretta collaborazione con le Regioni e le Province Autonome (PA), svolge le proprie attività che si concretizzano mediante *survey*, workshop e convegni al fine di monitorare e promuovere la massima uniformità di applicazione degli screening neonatali sul territorio nazionale. I risultati di tali attività vengono pubblicati come *Rapporti ISTISAN* e documenti analoghi (5, 6).

La finalità del presente rapporto è descrivere lo stato dell'arte delle diverse fasi di realizzazione dei programmi di SNE in ciascuna Regione e PA al 30 giugno 2019.

METODOLOGIA

Il CCSN ha avviato un'indagine conoscitiva, i cui risultati sono descritti in questo volume, basata sulla somministrazione di un questionario appositamente elaborato.

Il questionario è stato organizzato in 3 sezioni:

1. Informativa e consenso;
2. Raccolta e invio di spot ematico;
3. Laboratori del sistema di screening neonatale: laboratorio di screening neonatale e laboratorio per i test di conferma diagnostica.

Il questionario è stato inviato in formato compilabile online dall'ISS ai seguenti destinatari:

- Direzione Regionale Salute e Politiche Sociali di ogni Regione/PA,
- Responsabili e/o i Referenti dei programmi di SNE a livello regionale e/o interregionale.

Per garantire massima accuratezza nella rilevazione delle informazioni contenute nelle varie parti del questionario, il CCSN ha invitato i Responsabili e i Referenti a collaborare con tutti gli operatori sanitari, in qualità di compilatori, coinvolti nelle diverse fasi del sistema screening neonatale: Punto Nascita, laboratorio di screening neonatale, laboratorio per la conferma diagnostica (biochimica e molecolare), centro clinico e centro di coordinamento regionale del sistema screening.

I dati raccolti sono riferiti allo stato dell'arte nelle Regioni e PA al 30 giugno 2019.

Tutte le Regioni e PA, eccetto la Calabria, hanno risposto al questionario. Per la Regione Veneto sono stati compilati e inviati due questionari, rispettivamente per i laboratori di Padova e di Verona.

I dati pervenuti all'ISS sono stati analizzati ed elaborati dal CCSN per ottenere le informazioni relative alle diverse fasi dei programmi SNE in ogni Regione e PA.

Nei capitoli successivi vengono illustrati e discussi i risultati per ogni sezione del questionario; infine, il CCSN ha elaborato per ciascun capitolo specifiche raccomandazioni.

INFORMATIVA E CONSENSO

La Legge 167/2016, all'articolo 1, ha stabilito l'inserimento dello SNE nei nuovi LEA, così da poter offrire gratuitamente lo screening a tutti i nuovi nati.

Con il DM 13 ottobre 2016, l'art. 2, comma 1, "Informativa e consenso allo SNE", definisce che lo SNE è effettuato previa idonea informativa fornita dagli operatori del Punto Nascita agli interessati, ossia ai genitori naturali o ai soggetti che esercitano la responsabilità genitoriale sul neonato.

Il citato DM all'art. 2, comma 2 fornisce dettagliate indicazioni sul contenuto dell'informativa che deve:

- essere redatta in un linguaggio facilmente comprensibile;
- essere tradotta nelle lingue maggiormente diffuse nel territorio;
- precisare sinteticamente:
 - scopi e modalità dello SNE;
 - carattere obbligatorio;
 - specifiche finalità perseguite (cura e qualora lo SNE dia esito positivo consulenza genetica);
 - modalità di effettuazione del test e le malattie testate;
 - risultati conseguibili, ivi comprese eventuali notizie inattese conosciute per effetto della diagnostica differenziale delle malattie di cui alla tabella 3 (allegata al DM), che condividono i marker primari con quelle elencate nella tabella 1 (allegata al DM);
 - modalità e tempi di conservazione dei campioni;
 - ambito di comunicazione dei dati, specie con riferimento ai laboratori di screening neonatale, ai centri clinici di riferimento e al Registro nazionale delle malattie rare, al quale i dati sono comunicati tramite i registri regionali.

Al riguardo, il CCSN ha elaborato le indicazioni nazionali per la predisposizione dell'Informativa sullo SNE che sono state inviate alle Regioni e PA il 12 febbraio 2019 (Appendice A).

La sezione del questionario che riguarda l'informativa ha avuto come finalità la raccolta delle informazioni relative a due macro ambiti d'interesse: a) caratteristiche dell'informativa e le modalità adottate dalle Regioni e PA per diffondere l'informativa stessa, b) la raccolta dell'eventuale consenso/dissenso informato all'esecuzione dello SNE.

Caratteristiche dell'informativa e modalità di diffusione

Risultati

Alla prima domanda, che intendeva indagare sul momento in cui viene distribuita l'informativa, più della metà delle Regioni/PA (n=11) ha dichiarato di sottoporre l'informativa all'attenzione dei futuri genitori dopo il parto, presso il Punto Nascita e prima dell'effettuazione del prelievo dello sport ematico; 5 Regioni/PA hanno risposto di comunicare l'informativa in occasione dei corsi di accompagnamento alla nascita (presso consultori o Punti Nascita) mentre solo 4 Regioni/PA dichiarano di diffondere l'informativa sullo SNE sia prima del parto (in

occasione dei corsi di accompagnamento alla nascita) che dopo il parto (nel momento del prelievo dello spot ematico). Nella Figura 1 è riportata la distribuzione regionale delle risposte fornite.

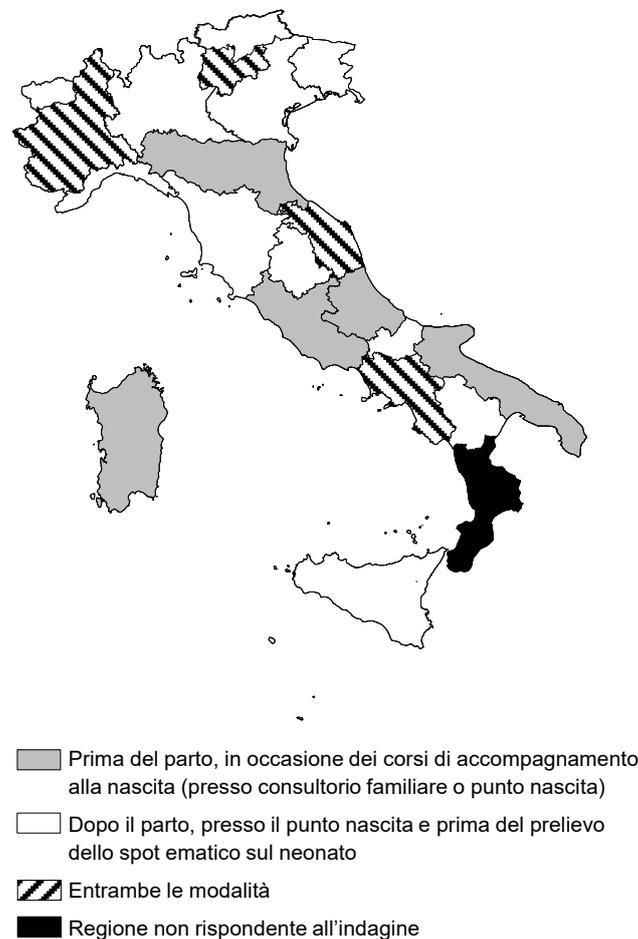


Figura 1. Distribuzione geografica delle risposte alla domanda sul momento in cui viene distribuita l'informativa sullo Screening Neonatale Esteso nelle Regioni/PA (giugno 2019)

Solo in 9 Regioni/PA (Abruzzo, Campania, Emilia-Romagna, Lazio, Lombardia, Marche, Puglia, Sicilia e Veneto) la distribuzione dell'informativa coinvolge le/i ginecologhe/i, ostetriche/i e altri operatori del settore materno-infantile. In particolare, si evidenzia che nelle restanti Regioni (Basilicata, Friuli Venezia Giulia, Liguria, Molise, PA Bolzano, Piemonte, Toscana, Umbria e Valle d'Aosta), eccetto Sardegna e PA Trento il non coinvolgimento di ginecologhe/i, ostetriche/i e di altri operatori del settore materno-infantile si verifica proprio nelle Regioni in cui l'informativa viene distribuita dopo il parto (nel momento del prelievo dello spot ematico).

In merito alla predisposizione della traduzione del testo dell'informativa, dall'italiano nelle lingue straniere maggiormente presenti nel territorio regionale, solo 7 Regioni/PA dichiarano di averla realizzata. In particolare le traduzioni maggiormente effettuate sono quelle in lingua araba, cinese, francese e inglese (Tabella 1).

Tabella 1. Regioni/PA che dichiarano di tradurre l'informativa sullo Screening Neonatale Esteso dall'italiano nelle lingue straniere maggiormente presenti nel territorio regionale per tipologia di lingua

Regione/PA	Traduzione dell'informativa nelle lingue straniere								
	<i>albanese</i>	<i>arabo</i>	<i>bengalese</i>	<i>cinese</i>	<i>francese</i>	<i>inglese</i>	<i>rumeno</i>	<i>spagnolo</i>	<i>tedesco</i>
Campania		x		x	x	x			
Friuli V. Giulia	x	x	x	x	x	x		x	
PA Bolzano									x
Piemonte	x	x		x	x	x	x		
Toscana	x	x		x	x	x		x	
Umbria	Sistema certificato che si attiva telefonicamente e mette in contatto il traduttore con la madre								
Veneto	La Regione ha due laboratori rispondenti: quello di Padova dichiara di effettuare la traduzione senza esplicitare in che lingua; quello di Verona dichiara di non realizzare la traduzione dell'informativa.								

Discussione

L'analisi delle informazioni inviate dalle Regioni/PA ha evidenziato comportamenti che rappresentano da un lato spunti di riflessione e miglioramento e dall'altro punti di forza.

In particolare, più della metà delle Regioni/PA rispondenti:

- somministra l'informativa dopo il parto, presso il Punto Nascita, prima del prelievo dello spot ematico sul neonato;
- distribuisce l'informativa senza coinvolgere le/i ginecologhe/i, ostetriche/i e di altri operatori del settore materno-infantile;
- non prevede la traduzione dell'informativa dall'italiano nelle lingue straniere maggiormente presenti nel territorio regionale.

Gli spunti di riflessione e miglioramento che emergono dalle risposte fornite al questionario sono i seguenti:

- offrire l'informativa dopo il parto può determinare qualche criticità relativa all'adesione da parte dei genitori allo SNE. Proprio i genitori che conoscono lo screening neonatale, inteso come un diritto di salute, garantito dai LEA e offerto a tutti i nuovi nati, riescono ad accogliere questa opportunità con maggiore consapevolezza e serenità.
- non coinvolgere tutti gli operatori del settore materno-infantile rappresenta un'ulteriore criticità. È necessario infatti che gli operatori coinvolti conoscano l'informativa e la offrano accompagnandola con informazioni corrette e coerenti in modo da garantire sempre più l'aderenza allo SNE.
- prevedere che l'informativa sia tradotta dall'italiano alle lingue straniere, maggiormente presenti nel territorio regionale, garantisce un'adesione più consapevole e serena allo SNE da parte dei genitori appartenenti alle fasce di popolazione straniera.

Raccomandazioni

- Garantire che i futuri genitori ricevano una adeguata informativa durante le diverse fasi del percorso di accompagnamento all'evento nascita.
- Assicurare la diffusione capillare dell'informativa prima del parto in occasione dei Corsi di Accompagnamento alla Nascita (CAN), presso i Consultori familiari e/o il Punto Nascita, in occasione di incontri con il Medico di Medicina Generale (MMG) e il Pediatra di Libera Scelta (PLS).
- Assicurare il coinvolgimento, per la distribuzione dell'informativa sullo SNE, di MMG, PLS, ginecologhe/i, ostetriche/i e altri operatori del settore materno-infantile.
- Garantire la traduzione dell'informativa, redatta in un linguaggio facilmente comprensibile, nelle lingue maggiormente diffuse nel territorio regionale, assicurando, comunque, la traduzione nelle lingue inglese, francese, spagnolo, arabo e cinese.

Consenso e dissenso all'esecuzione dello SNE**Risultati**

Alle Regioni/PA è stato, inoltre, domandato se, per l'esecuzione dello SNE, venisse richiesto il consenso informato ai genitori. 7 Regioni e PA (Campania, Lombardia, PA Trento, Puglia, Toscana, Umbria, Valle d'Aosta) hanno dichiarato di non richiedere il consenso informato. Delle rimanenti Regioni e PA la richiesta del consenso informato avviene in: 4 Regioni solo per le malattie non previste nell'allegato del DM 13 ottobre 2016; 7 Regioni per le malattie previste e non previste nell'allegato del DM 13 ottobre 2016; 3 Regioni solo per le malattie previste nell'allegato del DM 13 ottobre 2016 (Tabella 2).

Tabella 2. Distribuzione regionale della richiesta del consenso informato all'esecuzione dello Screening Neonatale Esteso (giugno 2019)

Regione/PA	Consenso informato
Campania	nessuna richiesta del consenso informato
Lombardia	
PA Trento	
Puglia	
Toscana	
Umbria	
Valle d'Aosta	
Friuli Venezia Giulia	richiesta del consenso informato solo per le malattie non previste nell'allegato del DM 13 ottobre 2016
PA Bolzano	
Sicilia	
Veneto (Laboratorio Verona)	
Abruzzo	richiesta del consenso informato per le malattie previste e non previste nell'allegato del DM 13 ottobre 2016
Emilia-Romagna	
Lazio	
Molise	
Piemonte	
Sardegna	
Veneto (Laboratorio Padova)	
Basilicata	richiesta del consenso informato solo per le malattie previste nell'allegato del DM 13 ottobre 2016
Liguria	
Marche	

Altresì la coppia genitoriale può esprimere il proprio dissenso all'esecuzione dello SNE obbligatorio. È necessario però che il Punto Nascita trascriva tale volontà sul modulo dell'informativa, apponendo la data e acquisendo contestualmente la firma degli stessi esercenti la responsabilità genitoriale e la firma dei professionisti sanitari addetti. L'informativa contenente il dissenso dovrà essere inserita nella cartella clinica del neonato.

Raccomandazioni

- Assicurare che il consenso informato sia acquisito nel caso di esecuzione dello SNE per le malattie non previste dal Decreto ministeriale 13/10/2016 o per malattie diverse da quelle contemplate da altre norme di legge che conferiscano il carattere di obbligatorietà allo screening. Assicurare una gestione organizzativa uniforme, del consenso informato, nell'ambito della stessa Regione.
- Prevedere la raccolta sistematica dell'eventuale dissenso all'esecuzione dello Screening Neonatale Esteso, trascrivendo tale volontà sul modulo dell'informativa, apponendo la data e acquisendo contestualmente la firma degli stessi esercenti la responsabilità genitoriale e la firma dei professionisti sanitari addetti. L'informativa contenente il dissenso dovrà essere inserita nella cartella clinica del neonato e nel caso di parto a domicilio nella cartella ostetrica.

RACCOLTA E INVIO DI SPOT EMATICO

Lo SNE viene eseguito utilizzando il campione ematico essiccato (*Dried Blood Samples*, DBS), di seguito indicato come spot ematico. Le modalità di raccolta, invio e conservazione dello spot ematico sono descritte di seguito, così come indicato nell'art. 3 del DM 13 ottobre 2016.

Raccolta di spot ematico

Lo spot ematico è raccolto, previa idonea informativa, fra le 48-72 ore di vita del neonato, dal personale sanitario, specificamente formato, della struttura pubblica o privata in cui avviene il parto (Punto Nascita).

In caso di parto a domicilio, lo spot ematico è raccolto dal professionista che ha assistito al parto, che provvede all'immediata consegna dello spot ematico al Punto Nascita di riferimento.

Per ottimizzare l'utilizzo delle risorse disponibili, lo spot ematico, raccolto ai fini dello screening neonatale obbligatorio dell'ipotiroidismo congenito, della fenilchetonuria e della fibrosi cistica, patologie previste dal DPCM 9 luglio 1999, è utilizzato anche per l'effettuazione dello SNE.

Nei nati pretermine o con peso non adeguato all'età gestazionale o in nutrizione parenterale o dimessi o usciti prima delle 48 ore di vita, la raccolta dello spot ematico, da effettuarsi comunque prima della dimissione, deve essere ripetuta nel primo mese di vita, secondo protocolli specifici basati su evidenze scientifiche.

Nei neonati che necessitano di terapia trasfusionale con emocomponenti o emoderivati, il campione è prelevato prima dell'intervento, indipendentemente dalle ore di vita del neonato, con ripetizione del prelievo secondo protocolli specifici basati su evidenze scientifiche.

Lo spot è prelevato su tutti i nati vivi, compresi i nati vivi con successivo *exitus* entro le 48 e le 72 ore di vita per i quali il prelievo è effettuato *peri-mortem* dando comunicazione di tale circostanza al laboratorio di screening neonatale.

Risultati

Sedici Regioni/PA (80%) hanno dichiarato che il prelievo viene effettuato fra le 48 e le 72 ore di vita in tutti i nati.

Quattro Regioni inoltre, hanno dichiarato che il prelievo fra 48 e 72 ore avviene su tutti i neonati, tranne che su alcuni neonati con parto a domicilio.

I risultati sulla distribuzione regionale della raccolta degli spot ematici, secondo quanto richiesto dal DM 13 ottobre 2016, sono riportati nella Tabella 4.

Discussione

Relativamente alla raccolta dello spot ematico, la situazione in Italia al 30 giugno 2019 risulta abbastanza omogenea e rispondente ai dettami della normativa vigente.

Infatti tutte le Regioni riferiscono di effettuare il prelievo nei tempi previsti, con solo un punto di criticità legato al controllo e alla gestione dei parti a domicilio.

Tabella 4. Distribuzione regionale della raccolta di spot ematico prelevato fra le 48 e le 72 ore di vita del neonato nello Screening Neonatale Esteso (giugno 2019)

Regione/PA	Raccolta di spot ematico fra le 48 e 72 ore
Abruzzo	
Basilicata	
Campania	
Emilia-Romagna	
Lazio ¹	
Liguria	
Marche	
Molise	
PA Bolzano	su tutti gli spot ematici
PA Trento	
Puglia	
Sardegna	
Umbria	
Sicilia ¹	
Valle d'Aosta	
Veneto	
Friuli Venezia Giulia	
Lombardia	parziale
Piemonte	
Toscana ²	

¹ alcuni prelievi vengono comunque effettuati dopo le 72 ore nei parti a domicilio.

² tranne per i nati sottoposti a protocolli speciali

Raccomandazioni

- Si raccomanda il miglioramento dei tempi di raccolta dello spot ematico (controllo e gestione) nei parti a domicilio.

Disponibilità e calcolabilità della % di spot ematici prelevati oltre le 72 ore

Risultati

Relativamente ai parti ospedalieri, 12 Regioni/PA (Veneto, Lazio, Piemonte, Sardegna, Valle d'Aosta, Molise, Puglia, Emilia-Romagna, Toscana, Sicilia, Lombardia e PA Bolzano) hanno dichiarato di avere la disponibilità e calcolabilità della percentuale di spot prelevati oltre le 72; queste Regioni/PA riportano valori che variano da 0% (Valle d'Aosta) fino al 5.7% (Lombardia). Le restanti 8 Regioni/PA dichiarano di non essere in grado di riportare la percentuale della raccolta spot ematico oltre le 72 ore (Tabella 5).

Relativamente ai parti a domicilio, in 8 Regioni/PA, il dato dei neonati che effettuano il prelievo fra le 48 e le 72 ore non è disponibile (Tabella 6).

Tabella 5. Distribuzione regionale della disponibilità e calcolabilità della % di spot ematici prelevati oltre le 72 ore per i nati in strutture ospedaliere nello Screening Neonatale Esteso (giugno 2019)

Regione/PA	Disponibilità % di spot ematici prelevati oltre le 72 ore	% di spot ematici prelevati oltre le 72 ore
Abruzzo		
Basilicata		
Campania		
Friuli Venezia Giulia		
Liguria	no	
Marche		
PA Trento		
Umbria		
Veneto (Padova)		0,98
Lazio		-
Piemonte		-
Sardegna		-
Valle d'Aosta		0
Molise		0
Puglia	sì	0,16
Emilia-Romagna		1,30
Toscana		1,46
Sicilia		5,0
Lombardia		5,7
PA Bolzano		0,655
Veneto (Verona)		0,35

Tabella 6. Distribuzione regionale della disponibilità della raccolta di spot ematico fra le 48 e le 72 ore nel parto a domicilio nello Screening Neonatale Esteso (giugno 2019)

Regione/PA	Disponibilità di raccolta di spot ematico fra le 48 e le 72 ore
Toscana	no
Lombardia	
Abruzzo	
Basilicata	
Piemonte	
Sardegna	non nota
PA Trento*	
Friuli Venezia Giulia	
Campania	
Emilia-Romagna	
Lazio	
Liguria	
Marche	
PA Bolzano	
Puglia	sì
Sicilia	
Umbria	
Valle d'Aosta	
Veneto	
Molise	

* Diffusa informativa sulle tempistiche di esecuzione dello screening al Collegio delle ostetriche

Dai risultati pervenuti, la non disponibilità del dato sulla raccolta dello spot ematico fra le 48 e le 72 ore nel parto a domicilio è ascrivibile a vari motivi: in Toscana è dovuto alla mancanza di formazione specifica rivolte alle ostetriche; in Lombardia alla minor adesione da parte delle ostetriche che assistono il parto domiciliare alle procedure; in Friuli Venezia Giulia i parti a domicilio sono gestiti da ostetriche private e risulta che non viene data alcuna comunicazione.

La Tabella 7 riporta i dati relativi alla disponibilità della raccolta dello spot ematico oltre le 72 ore per i parti a domicilio.

Tabella 7. Distribuzione regionale della disponibilità della raccolta dello spot ematico oltre le 72 ore nel parto a domicilio nello Screening Neonatale Esteso (giugno 2019)

Regione/PA	Disponibilità di raccolta spot ematico oltre le 72 ore
Abruzzo	
Basilicata	
Campania	
Friuli Venezia Giulia	
Liguria	
Marche	no
PA Trento	
Piemonte	
Puglia	
Sardegna	
Umbria	
Veneto (Padova)	parziale
Emilia-Romagna	
Lazio	
Lombardia	
Molise	
PA Bolzano	su tutti gli spot ematici
Sicilia	
Toscana	
Valle d'Aosta	
Veneto (Verona)	

Emilia-Romagna 2,8%, Lombardia 40,6%; PA Bolzano: 0%; Sicilia 0%, Toscana 2,5%, Veneto (Verona):P,A, di Bolzano: 0%; Veneto occidentale (VR, VI, RO): 14,85%; Veneto orientale (VE, BL, TV, PD): 0%

Dalla tabella si evince che laddove il dato è riportato, e cioè in Emilia-Romagna, Lazio, Lombardia, Molise, Sicilia, Toscana, Valle d'Aosta, Veneto e PA Bolzano la percentuale della disponibilità della raccolta spot ematico oltre le 72 ore per i parti a domicilio varia dallo 0% (Veneto orientale e PA Bolzano) al 40.7 % della Lombardia.

Discussione

Per i parti in strutture ospedaliere, l'analisi dei dati raccolti dalle Regioni e PA mediante il questionario presenta un quadro ben preciso sulla capacità delle Regioni di calcolare, presumibilmente attraverso software gestionali dedicati, la percentuale di neonati che effettuano il prelievo oltre le 72 ore di vita. Infatti, più della metà dichiara di essere in grado di calcolare la percentuale di spot ematici prelevati oltre le 72 ore.

La criticità maggiore riportata dalle Regioni e PA riguarda la gestione dei parti a domicilio, adducendo un non completo coinvolgimento dei Collegi/Ordini delle professioni ostetriche sul

tema dello SNE. Questo in teoria potrebbe far sfuggire al controllo del sistema SNE quei neonati i cui genitori decidessero di non aderire al programma, a meno che non ce ne sia specifica comunicazione da parte delle ostetriche.

Raccomandazioni

- Miglioramento delle varie fasi (controllo e gestione) nei parti a domicilio.
- Maggiore coinvolgimento dei Collegi/Ordini delle professioni ostetriche sul tema dello SNE

Raccolta di spot ematico qualora l'*exitus* del neonato avvenga prima delle 48 ore

Risultati

Sedici Regioni e PA (Abruzzo, Campania, Emilia-Romagna, Lazio, Lombardia, Marche, Molise, PA Bolzano, PA Trento, Piemonte, Puglia, Sardegna, Sicilia, Toscana, Valle d'Aosta, Veneto) eseguono regolarmente il prelievo qualora l'*exitus* del neonato avvenga prima delle 48 ore, come previsto dalla normativa, mentre la Basilicata riporta un mancato adeguamento. In 3 Regioni (Umbria, Friuli Venezia Giulia e Liguria) questo dato non è disponibile.

Discussione

Secondo quanto previsto dalla normativa vigente, è obbligatorio effettuare il prelievo *peri-mortem* principalmente per analizzare e comprendere quanti di questi decessi siano riconducibili al panel delle malattie metaboliche ereditarie previste dalla normativa. Solo 4 Regioni non eseguono il prelievo sui neonati che, per motivi vari, possano essere deceduti prima delle 48 ore di vita.

Raccomandazioni

- Si raccomanda di dotarsi di un sistema gestionale di tracciatura e registrazione di raccolta dati anche per i nati *peri-mortem*, finalizzato ad analizzare e comprendere il numero di decessi riconducibili alle malattie metaboliche ereditarie del panel previsto dalla normativa vigente.

Protocolli speciali

Risultati

Tutte le Regioni/PA prevedono l'utilizzo di prelievi (protocolli) speciali per i neonati nati pretermine, in nutrizione parenterale, sottoposti a terapia trasfusionale con emocomponenti o emoderivati, trasferiti o dimessi prima delle 48 ore di vita.

Discussione

In riferimento ai protocolli speciali definibili, seppure con modalità potenzialmente differenti, per i nati pretermine, in nutrizione parenterale, in terapia trasfusionale con emocomponenti o

emoderivati, trasferiti o dimessi prima delle 48 ore di vita, tutte le Regioni indicano l'applicazione di procedure speciali di prelievo secondo quanto indicato dalla normativa vigente.

Raccomandazioni

- Si raccomanda l'uniformità nella definizione delle categorie di neonati sottoposti a protocolli speciali.

Sistema di trasporto spot ematico

L'articolo 3, comma 5 del DM 13 ottobre 2016 stabilisce le modalità di spedizione dei cartoncini dal Punto Nascita ai laboratori che eseguono i test di screening. In particolare, il suddetto articolo, riporta che gli spot ematici, raccolti nel Punto Nascita, devono essere inviati al laboratorio per lo screening neonatale per il test di primo livello, tramite un servizio di trasporto dedicato che assicuri la consegna dei campioni entro 24/48 ore dal prelievo e, comunque, solo in casi eccezionali, non oltre le 72 ore.

Risultati

14 Regioni e PA (Basilicata, Campania, Emilia-Romagna, Friuli Venezia Giulia, Lazio, Marche, PA Bolzano, PA Trento, Puglia, Sardegna, Sicilia, Toscana, Umbria e Veneto) dichiarano di avere un corriere espresso dedicato che assicura il trasporto dei cartoncini con lo sport ematico dai Punti Nascita al laboratorio di screening neonatale di primo livello per la esecuzione del test di screening. Solo 6 Regioni (Abruzzo, Liguria, Lombardia, Molise, Piemonte e Valle d'Aosta) dichiarano l'assenza di un servizio di trasporto dedicato. In particolare, Piemonte e Valle d'Aosta si avvalgono di fattorini, servizio ambulanza, personale del servizio trasporto materiale biologico e servizio taxi; in Abruzzo il servizio di trasporto è assicurato dai fattorini, dal servizio ambulanza e dal personale del servizio di trasporto materiale biologico in maniera organizzata e strutturata; il Molise usa un corriere AVIS per trasportare i campioni dei nati nelle province di Campobasso e Termoli all'*hub* di Isernia da dove vengono trasferiti a Roma attraverso un corriere espresso; in Liguria il trasporto dei cartoncini di screening avviene tramite i servizi propri dell'Ospedale/Punto Nascita (ambulanze, fattorini, ecc.); in Lombardia il sistema di trasporto non è centralizzato ma è a cura dei Punti Nascita che usano propri fattorini tramite un corriere dedicato o il sistema di raccomandata "1 giorno" per la consegna al laboratorio di screening.

Discussione

In riferimento al sistema di trasporto dello spot ematico, i risultati dichiarati dalle Regioni e PA sono positivi.

Raccomandazioni

- Si raccomanda l'impiego di un sistema di trasporto dedicato per il trasferimento degli spot ematici.

Rispetto dei tempi di consegna degli spot ematici entro 24/48 ore dal prelievo e comunque, solo in casi eccezionali non oltre le 72 ore dal prelievo

Risultati

In riferimento al rispetto dei tempi di consegna, la situazione è descritta in Tabella 8.

Tabella 8. Distribuzione regionale del rispetto dei tempi di consegna degli spot ematici al laboratorio di screening neonatale entro 24/48 ore dal prelievo e comunque, solo in casi eccezionali non oltre le 72 h dal prelievo nello Screening Neonatale Esteso (giugno 2019)

Regione/PA	Rispetto dei tempi di consegna degli spot ematici al laboratorio di screening neonatale
Abruzzo ¹	
Liguria	
Lombardia ²	no
Piemonte	
Basilicata	
Campania	
Emilia-Romagna	
Friuli Venezia Giulia	
Lazio	
Marche	
Molise	
PA Bolzano	
PA Trento	si
Puglia	
Sardegna	
Sicilia	
Toscana	
Umbria	
Valle d'Aosta	
Veneto	

¹ solo alcuni Punti Nascita (2/9) non sempre rispettano i tempi di consegna;

² Il sistema regionale, attraverso le procedure e le azioni del laboratorio di screening, effettua il monitoraggio dei tempi di consegna dei campioni da parte di tutti i Punti Nascita; invia "warning" ai Punti Nascita che non rispettano i termini di consegna ed invio

Dalla Tabella 8 si evince che 15 Regioni e le due PA hanno dichiarato di rispettare la consegna entro 48 ore dal prelievo (72 ore in casi eccezionali), mentre questo non avviene per tutti i Punti Nascita lombardi, liguri e abruzzesi; il Piemonte ha dichiarato che, al momento, i tempi di consegna non sono stimabili e, per ovviare a questo problema, sta valutando la possibilità di integrare la piattaforma informatica in uso presso il laboratorio di screening neonatale con i Punti Nascita utilizzando i flussi già presenti.

La Tabella 9 riporta la dichiarazione delle Regioni e PA sulla disponibilità di calcolo della percentuale di spot ematici prelevati oltre 48 ore dal prelievo, e comunque solo in casi particolari oltre 72 ore. Come si può osservare, 10 Regioni e PA hanno dichiarato di non essere in grado di stabilire se e in che percentuale ci sono consegne che vengono effettuate oltre i termini previsti a cui si aggiungono due Regioni (Marche e Sardegna) che dichiarano di riuscire a calcolare la suddetta percentuale solo parzialmente e non su tutti gli spot ematici.

Tabella 9. Distribuzione regionale della disponibilità della % di spot ematici consegnati oltre 48 ore dal prelievo, e comunque solo in casi particolari oltre 72 ore nello Screening Neonatale Esteso (giugno 2019)

Regione/PA	Disponibilità	Note aggiuntive
Abruzzo		Non in grado di calcolarlo in quanto i centri nascita non sono informatizzati. Il calcolo può essere effettuato solo manualmente a posteriori
Basilicata		-
Campania		-
Friuli Venezia Giulia		-
Lazio	no	È in fase di sviluppo l'integrazione con il vettore di trasporto degli spot ematici
Liguria		-
PA Trento		-
Piemonte		Non in grado di calcolarlo in quanto i centri nascita non sono informatizzati
Puglia		-
Umbria		-
Emilia-Romagna		> 48 h: 7,6% (perché la raccolta avviene 6/7 e per le doppie festività) > 72 h: 1,3%
Lombardia		> 48 h: 10,5% > 72 h: 5,7%
Molise		
PA Bolzano		> 48 h: 37% > 72 h: 4,3%
Sicilia	sì	<5%
Toscana		> 48 h: <1%; > 72 h: <1%
Valle d'Aosta		-
Veneto (Padova)		> 48 h: 32% > 72 h: 5,7%
Veneto (Verona)		> 48 h: 40,2% (ad esclusione del trasporto intra-aziendale) > 72 h: 5,4% (ad esclusione del trasporto intra-aziendale)
Marche		-
Sardegna	parziale	-

Discussione

Le analisi di questi risultati risultano essere di difficile interpretazione alla luce del fatto che 10 Regioni e PA hanno dichiarato di non essere in grado di stabilire se e in che percentuale ci sono consegne che vengono effettuate oltre i termini previsti. Questi risultati mettono in risalto una criticità ben evidente e cioè molte Regioni e PA non si sono ancora dotate di un sistema gestionale e di tracciatura e registrazione di spedizione e consegne degli spot ematici.

Raccomandazioni

- Si raccomanda l'adeguamento del rispetto della norma per il 100% delle Regioni e PA, utilizzando corrieri che possano effettuare le consegne nei tempi previsti entro 24/48 ore dal prelievo e comunque, solo in casi eccezionali, non oltre le 72 h dal prelievo.
- Si raccomanda di dotarsi di un sistema gestionale di tracciatura e registrazione di spedizione e consegne degli spot ematici

Modalità di trasporto dei cartoncini contenenti gli spot ematici durante le festività

Risultati

La Tabella 10 descrive le modalità di trasporto dei cartoncini contenenti gli sport ematici al laboratorio di screening neonatale nei termini di legge, nelle varie Regioni e PA, in occasioni speciali quali la consecutività di giorni festivi.

Tabella 10. Modalità di trasporto adottate, nelle varie Regioni e PA, per la consegna dei cartoncini contenenti gli spot ematici al laboratorio nei giorni di festività consecutivi nello Screening Neonatale Esteso (giugno 2019)

Regione/PA	Descrizione
Abruzzo	Trasporto dedicato materiale biologico per mezzo di fattorini ospedalieri
Basilicata	Lo SNE è stato attivato il 7/1/2019, per cui questa problematica non è stata ancora affrontata.
Campania	Richiesta speciale di trasporto dal trasporto dedicato per materiale biologico
Emilia-Romagna	Riporta il seguente esempio: il laboratorio raccoglie i cartoncini del 23/12 pomeriggio e del 24/12 e vengono analizzati il 25/12. Preleva i campioni del 25/12 e del 26/12, e li analizza il 27/12. Pertanto, il laboratorio si comporta considerando il 23/12 e il 25/12 come prefestivi (quindi lavorativi) e il 24/12 e il 26/12 come giorni festivi.
Friuli Venezia Giulia	Mancanza di indicazioni al riguardo, in quanto l'eventualità non si è presentata.
Lazio	Richiesta attivazione consegna da parte del corriere anche nel giorno festivo
Liguria	Non è stato predisposto un protocollo <i>ad hoc</i> per i giorni di festività
Lombardia	Consegna dei campioni prelevati nelle festività entro il giorno lavorativo successivo
Marche	Consegna tramite corriere dal lunedì al venerdì. Non sono previste consegne nei giorni festivi, anche se consecutivi.
Molise	Vengono consegnati il primo giorno feriale successivo
PA Bolzano	Il contratto stipulato con il vettore incaricato della raccolta dei cartoncini e consegna al laboratorio di screening prevede la raccolta quotidiana presso i Punti Nascita, tutti i giorni dal lunedì al sabato e la consegna al laboratorio tra le 7:30 e le 8:00 AM del giorno successivo. Quanto sopra ad eccezione di ritiri effettuati nelle giornate di sabato, che sono consegnati tra le 7:30 e le 8:00 del giorno feriale immediatamente successivo. In caso di 2 festività consecutive (da un minimo di 2 giornate consecutive), il servizio è garantito comunque, o considerando la seconda giornata festiva quale feriale, o comunque secondo accordi preventivi, da stabilire con il personale del Centro, accordi che ottemperino alle tempistiche dettate dal DM 13 ottobre 2016.
PA Trento	Il trasporto è del tutto a carico (e gestito da un punto di vista organizzativo) dal centro di riferimento extra provinciale (Azienda Ospedaliera Universitaria di Padova).
Piemonte	Invariata rispetto agli altri giorni.
Puglia	Viene effettuato il ritiro dei cartoncini tutti i giorni feriali e soltanto i giorni festivi consequenziali ad un primo festivo
Sardegna	Consegna entro 24 ore e se festivi consecutivi consegna il primo giorno feriale successivo.

Regione/PA	Descrizione
Sicilia	Accordi con il corriere
Toscana	Tramite autisti aziendali delle varie neonatologie.
Umbria	Si attiva il servizio di trasporto aziendale.
Valle d'Aosta	In caso di più giorni consecutivi festivi si concorda un giorno a metà delle festività (domenica) e il trasporto viene eseguito dal 118.
Veneto (Padova)	Con l'attuale appalto non è previsto il servizio nei giorni festivi. È stato avviato un bando di gara per la fornitura del servizio nel quale è specificato che in caso di festività consecutive è richiesto il ritiro durante le la seconda giornata di festività e la consegna presso il laboratorio nella seconda o terza giornata festiva secondo indicazioni della stazione appaltante.
Veneto (Verona)	Si cita testualmente dal capitolato di gara aggiudicato: "Si tenga tuttavia presente che in caso di festività consecutive (da un minimo n. 2 giornate) il servizio andrà garantito comunque, considerando la seconda giornata festività quale feriale. A titolo esemplificativo il 6/1/2018 (festa dell'Epifania) cade di sabato e pertanto i campioni ritirati venerdì 5/1/2018 andranno consegnati la domenica 7/1/2018; il 25/12/2018 (festa di Natale) cade di martedì e il 26/12/2018 (festa di S. Stefano) cade di mercoledì e pertanto i campioni ritirati il 24/12/2018 andranno consegnati mercoledì 26/12/2018."

In conclusione, si evidenzia come la maggior parte delle Regioni e PA non abbiano un trasporto dedicato in caso di festività consecutive e riferiscono di ricevere i cartoncini il primo giorno feriale utile successivo alle festività. Fanno eccezioni alcune Regioni di seguito riportate: Sicilia, Lazio, Emilia-Romagna e del centro di Verona che riferiscono di aver attivato accordi *ad hoc* con il corriere espresso; Valle d'Aosta si avvale del servizio del 118, Toscana e Umbria hanno attivato un servizio speciale di autisti di ospedali e Punti Nascita; Piemonte riferisce di un servizio invariato fra giorni feriali e festivi. In riferimento al possesso di un sistema di tracciabilità del trasporto dei cartoncini dai Punti Nascita al laboratorio di screening, tutte le Regioni e PA ad eccezione di due (Piemonte e Liguria) dichiarano di averlo, dato di nota e punto di forza del programma SNE italiano.

Discussione

Non tutte le Regioni e PA assicurano un sistema di trasporto per la consegna dei cartoncini contenenti gli spot ematici al laboratorio di screening neonatale nei termini di legge quando ci sono più giorni consecutivi di festività. Considerando che nei giorni consecutivi di festa nazionale, i corrieri standard non lavorano e pertanto non vengono effettuati ritiri o consegne di alcun tipo, è necessario stipulare accordi *ad hoc* per garantire servizi di consegna anche durante le festività.

Raccomandazioni

- Adeguamento del rispetto della normativa vigente, utilizzando corrieri che possano effettuare le consegne nei tempi previsti, anche in quelle potenziali occasioni in cui ci sono più giorni di festività consecutive.

LABORATORI DI SCREENING NEONATALE

Il programma di screening neonatale esteso è un intervento importante di sanità pubblica che richiede conoscenze diagnostiche e organizzative elevate ed adeguate. In base all'art. 4 del DM 13 ottobre 2016, l'articolazione del sistema SNE prevede quattro elementi: (1) laboratorio di screening neonatale (2) laboratorio per i test di conferma diagnostica, (3) centro clinico e (4) Centro di Coordinamento regionale del sistema screening. È un sistema complesso che non è semplicemente una sequenza di processi tecnico-scientifici ma un intero sistema organizzativo atto al raggiungimento di un obiettivo comune: la diagnosi precoce.

In questa sezione vengono illustrati i risultati raccolti dal questionario inviato alle Regioni, relativamente alla descrizione dell'attività di laboratorio di screening neonatale e di conferma diagnostica al 30 giugno 2019.

Secondo il DM 13 ottobre 2016, il laboratorio di screening neonatale effettua il test di primo livello mediante la tecnica di spettrometria di massa tandem o altre tecniche aggiornate e validate in base alle nuove evidenze scientifiche; mentre i test di conferma diagnostica (test di secondo livello) per lo SNE debbono essere condotte con tecniche biochimiche e/o molecolari.

Laboratori di screening neonatale attivi

Risultati

Le Regioni e le PA devono assicurare a tutti i neonati i test di primo livello da effettuarsi nel laboratorio di screening neonatale. I laboratori di screening neonatale possono non essere necessariamente presenti nel territorio di una Regione o Provincia Autonoma, potendo ogni Regione/PA garantire i test avvalendosi di specifici accordi interregionali.

Al 30 giugno 2019, vi sono in totale 15 laboratori di screening neonatale attivi in 13 Regioni (Tabella 11). Sul totale di 15 laboratori di screening neonatale, 6 hanno un bacino di utenza interregionale e 9 hanno un bacino di utenza regionale. I 6 laboratori interregionali appartengono alle seguenti Regioni: Veneto (2 laboratori), Lazio, Toscana, Piemonte e Puglia ed effettuano lo screening anche per i neonati delle 7 Regioni sprovviste di laboratorio di screening neonatale. I restanti 9 laboratori hanno un bacino di utenza regionale e sono collocati nelle seguenti Regioni: Abruzzo, Basilicata, Campania, Emilia-Romagna, Liguria, Lombardia, Marche, Sardegna e Sicilia. Nella Tabella 11 sono riportate le denominazioni dei laboratori di screening neonatali e i rispettivi bacini d'utenza.

Le 7 Regioni e PA che non hanno attivato sul territorio il laboratorio di screening neonatale di primo livello garantiscono tale funzione avvalendosi di specifici accordi di collaborazione interregionali. Nello specifico: Basilicata si avvale dell'accordo di collaborazione con la Regione Puglia; Friuli Venezia Giulia e PA Trento hanno stipulato un accordo interregionale con il Laboratorio di Padova della Regione Veneto; PA di Bolzano ha affidato al Centro Screening Neonatale dell'Azienda Ospedaliera-Universitaria Integrata di Verona della Regione Veneto l'intero servizio di screening neonatale; mentre Umbria si avvale dell'Accordo con l'Azienda Ospedaliera Universitaria Meyer di Firenze della Regione Toscana, e Valle d'Aosta con la Regione Piemonte.

Tabella 11. Elenco dei laboratori di screening neonatale attivi al 30 giugno 2019 per Regione e i rispettivi bacini d'utenza nello Screening Neonatale Esteso (giugno 2019)

Regione	Denominazione del laboratorio	Bacino d'utenza
Abruzzo	Laboratorio di Biochimica Analitica-Proteomica-Endocrinologia, Università di Chieti	regionale
Campania	Centro unico Regionale screening neonatale CEINGE presso AOU Federico II	regionale
Emilia-Romagna	Centro Laboratoristico Regionale di Riferimento per lo Screening Neonatale e malattie endocrino-metaboliche. Afferisce all'UO di Pediatria dell'AOU Bologna (Ospedale Sant'Orsola-Malpighi)	regionale
Lazio	Laboratorio di Screening Neonatale e di conferma diagnostica, UOC Patologia Clinica, AOU Policlinico Umberto I	interregionale svolge lo screening anche per i neonati della Regione Molise
Liguria	Laboratorio per lo Studio degli Errori Congeniti del Metabolismo, LABSIEM, UOC Clinica Pediatrica ed Endocrinologia Istituto Giannina Gaslini	regionale
Lombardia	UOC Laboratorio di Riferimento Regionale per lo Screening Neonatale, PO "Ospedale dei Bambini V.Buzzi" ASST Fatebenefratelli Sacco, Milano	regionale
Marche	Centro Screening Neonatale Regione Marche, UOC Neuropsichiatria Infantile, AO Ospedali Riuniti Marche Nord	regionale
Piemonte	Laboratorio di Screening Neonatale S.C. Biochimica Clinica AOU Città della Salute e della Scienza di Torino	interregionale svolge lo screening anche per i neonati della Regione Valle d'Aosta
Puglia	Centro Regionale Screening Neonatale Regione Puglia	interregionale svolge lo screening anche per i neonati della Regione Basilicata
Sardegna	Centro Screening Neonatale	regionale
Sicilia	Centro SNE Sicilia Occ., ARNAS Civico, PO Di Cristina, Palermo Laboratorio SNE, AOU Policlinico, PO G. Rodolico, Catania	regionale
Toscana	Laboratorio di Screening Neonatale, Biochimica e Farmacologia, AOU Meyer, Firenze	interregionale svolge lo screening anche per i neonati della Regione Umbria
Veneto*	UOC Malattie Metaboliche Ereditarie Centro Regionale Screening Neonatale Allargato AOU Padova Centro Regionale per gli screening neonatali, la diagnosi e cura delle malattie metaboliche ed endocrinologiche congenite, AOU Integrata di Verona	interregionale svolge lo screening anche per i neonati nella PA Trento e nella Regione Friuli Venezia Giulia interregionale svolge lo screening anche per i neonati nella PA Bolzano

* vengono eseguiti tutti gli screening neonatali stabiliti dalla Legge, lo screening per le malattie lisosomiali e lo screening per la sindrome adrenogenitale. Nella Regione Veneto viene eseguito lo screening esteso e lo screening per le malattie lisosomiali per le province di Treviso, Padova, Belluno e Venezia. Per queste province lo screening della galattosemia, del deficit di biotinidasi, lo screening di base per ipotiroidismo congenito e sindrome adrenogenitale viene eseguito in un altro centro.

AOU: Azienda Ospedaliero-Universitaria; UOC: Unità Operativa Complessa; PO: Presidio Ospedaliero

Discussione

Al 30 giugno 2019, il test di primo livello, eseguito dal laboratorio di screening neonatale, è assicurato in tutto il territorio nazionale, eccetto che nella Regione Calabria. Il numero totale dei laboratori attivi è di 15 presenti in 13 Regioni – in due Regioni (Sicilia e Veneto) vi sono 2 laboratori. Le Regioni sprovviste di laboratorio di screening neonatale garantiscono tale funzione avvalendosi di accordi formali di collaborazione interregionali.

Raccomandazioni

- I laboratori di screening neonatale non debbono seguire regole di territorialità geografica ma di bacino d'utenza conforme alle indicazioni del DM 13 ottobre 2016. A tale proposito, gli accordi interregionali si sono dimostrati efficaci.

Dotazione di un sistema di certificazione

Risultati

Tutti i 15 laboratori di screening neonatale appartengono all'SSN, eccezion fatta per la Regione Abruzzo che ha dichiarato che il Laboratorio di Biochimica Analitica-Proteomica-Endocrinologia (Università di Chieti) è un laboratorio certificato in convenzione non appartenente all'SSN.

Dieci laboratori di screening neonatale (Campania, Emilia-Romagna, Lazio, Liguria, Lombardia, Piemonte, Sicilia (Palermo), Toscana, Padova e Verona della Regione Veneto) sono dotati di sistema/i di certificazione e accreditamento regionale; i restanti 5 – Abruzzo, Marche, Puglia, Sardegna e Sicilia (Catania) – hanno dichiarato che è in corso l'attuazione del sistema di certificazione.

Dotazione di un sistema di qualità, documentato e specifico della fase analitica

Risultati

Oltre all'adozione di un sistema di certificazione, il laboratorio di screening neonatale deve essere dotato di un sistema di qualità, documentato e specifico per lo screening, sia interno (Controllo di Qualità Interno o CQI) che esterno (Valutazione Esterna della Qualità o VEQ) per assicurare la qualità per ogni linea analitica.

I dati riguardanti CQI e VEQ sono riassunti nella Tabella 12.

Discussione

Non tutti i laboratori di screening neonatale sono dotati di sistema/i di certificazione; una parte dei laboratori dichiara di adottare sistemi di certificazione internazionali ISO; altri adottano solo sistemi di certificazione regionali.

Tabella 12. Dotazione di un sistema di qualità, documentato e specifico per lo screening neonatale per Regione nello Screening Neonatale Esteso (giugno 2019)

Regione	CQI	VEQ per ogni linea analitica
Abruzzo	x	x
Campania	x	x
Emilia-Romagna	x	x
Lazio	x	x
Liguria*	x	x
Lombardia**	x	x
Marche	x	x
Piemonte	x	x
Puglia		x
Sardegna	x	x
Toscana	x	x
Sicilia (Catania)		x
Sicilia (Palermo)	x	x
Veneto (Padova)	x	x
Veneto (Verona)	x	x

CQI: Controllo di Qualità Interno; VEQ: Valutazione Esterna della Qualità

* Liguria: Programmi VEQ in atto: SIMMESN (Quantitativi e Proficiency Testing), ERNDIM (Quantitativi, Qualitativi, Proficiency Testing), CDC (Quantitativi)

**Lombardia: l'UOC Laboratorio di Riferimento Regionale per lo Screening Neonatale è certificata per tutte le fasi del processo lavorativo

Raccomandazioni

- Il laboratorio di screening neonatale deve rispettare il requisito di essere in possesso dell'accreditamento regionale dei test eseguiti e/o appartenere a strutture accreditate/certificate ISO 9001 o 15189.
- Inoltre, è fortemente auspicabile che, oltre al controllo di qualità interno, il laboratorio partecipi a programmi per la valutazione esterna di qualità messi a disposizione dalle società scientifiche, nazionali e/o internazionali, nell'ambito delle malattie metaboliche ereditarie (SIMMESN, ERNDIM/SSIEM).

Copertura di attività del servizio del laboratorio di screening neonatale e dotazione di risorse umane

Risultati

10 laboratori di screening neonatale sul totale di 15 (Catania e Palermo della Regione Sicilia, Padova e Verona della Regione Veneto, Emilia-Romagna, Lazio, Marche, Piemonte, Puglia, Toscana) dichiarano un'attività di servizio su 6 giorni settimanali, mentre i restanti 5 laboratori (Abruzzo, Campania, Liguria, Lombardia, Sardegna) dichiarano un'attività di servizio 5/6 giorni settimanali.

Tutti i laboratori dichiarano una dotazione di personale dedicata alle attività dello SNE, ma solo 6 laboratori di screening neonatale sul totale di 15 (Abruzzo, Campania, Lombardia, Puglia, Sardegna e Toscana) dichiarano una dotazione adeguata in termini di numero e competenze. 9/15 laboratori (Emilia-Romagna, Lazio, Liguria, Marche, Piemonte, Catania e Palermo della Regione

Sicilia, Padova e Verona della Regione Veneto) dichiarano una dotazione parziale in termini di numero e/o professionalità.

In tutti i laboratori SNE si svolgono attività periodiche di aggiornamento rivolte al personale che opera presso tali laboratori. A tale riguardo le risposte ricevute dalle singole Regioni, non permettono di analizzare quali corsi di formazione e per quali competenze vengano effettuati e se le dotazioni di organico siano specificatamente dedicate allo screening.

Discussione

Non tutti i laboratori di screening neonatale assicurano una continuità di servizio per almeno 6 giorni settimanali come richiesto dalla normativa.

Non tutti i laboratori di screening neonatale sono dotati di risorse umane adeguate in termini di numero e di competenze. Vengono comunque svolte attività periodiche di aggiornamento rivolte al personale che opera presso il laboratorio di screening neonatale. È da approfondire nelle indagini successive il contenuto dei corsi di formazione, il target e che tipo di competenze vengono acquisite.

Raccomandazioni

- È obbligatorio che tutti i laboratori di screening neonatale lavorino 6/7 giorni in tutto il territorio nazionale in ottemperanza alla legge nazionale
- Per raggiungere risultati soddisfacenti in termini di standard qualitativi ed efficienza dello screening, si raccomanda che il personale sanitario tecnico e amministrativo debba possedere una formazione/aggiornamento adeguata ed indirizzata alle peculiarità dello screening neonatale. La formazione degli operatori coinvolti nel sistema SNE deve mirare al raggiungimento e al mantenimento di tutti gli aspetti della qualità (organizzativo, tecnico e comunicativo); il percorso formativo deve coinvolgere tutte le categorie professionali e le discipline che operano nei sistemi SNE.

Dotazione di sistemi preanalitici di trattamento del campione ematico del laboratorio di screening neonatale

Risultati

Per garantire la qualità e l'adeguatezza delle prestazioni erogate, come richiesto dal DM 13 ottobre 2016 (art. 4 comma a), il laboratorio di screening neonatale deve possedere sistemi preanalitici di trattamento del campione ematico, idonei per numero e caratteristiche prestazionali. Al 30 giugno 2019, 15 i laboratori di screening neonatale dichiarano di essere dotati di sistemi preanalitici di trattamento del campione ematico. La Tabella 13 riporta, per Regione, i sistemi preanalitici di trattamento del campione ematico del laboratorio di screening neonatale.

Discussione

Tutti i 15 laboratori di screening neonatale dichiarano di essere dotati di sistemi preanalitici di trattamento del campione ematico. Tuttavia, la descrizione dei sistemi preanalitici di trattamento del campione ematico del laboratorio di screening neonatale non è completa, infatti in 6 Regioni il dato non è riportato.

Tabella 13. Descrizione dei sistemi preanalitici di trattamento del campione ematico del laboratorio di screening neonatale, per Regione (giugno 2019)

Regione	Descrizione dei sistemi preanalitici di trattamento
Abruzzo	-
Campania	2 punzonatori automatici, Tecan Freedom EVO, evaporatori, cappe chimiche
Emilia-Romagna	Check in, due punzonatori Panthera, pluripostazioni per le piastre e un DBS puncher
Lazio	2 panthera puncher, 2 DBS specimen gate newborn screening software PerkinElmer
Liguria	2 punzonatori automatici, incubatori/shaker, cappe chimiche
Lombardia	2 sistemi di punzonamento semi-automatico multipiastra (sino a 9 micropiastre/96 pozzetti), interfacciati bidirezionalmente con LIMS di laboratorio; 2 sistemi di punzonamento bi-piastra, interfacciati bidirezionalmente con LIMS di laboratorio; 1 sistema pipettatore - preparatore automatico (<i>liquid handling</i>) per micropiastre/96 pozzetti; 3 agitatori orbitali per micropiastre a T° programmabile
Marche	1 panthera puncher e 1 DBS puncher interfacciati con il LIS del laboratorio
Piemonte	-
Puglia	Hamilton Microlab STARlet
Sardegna	-
Sicilia (Catania)	Procedure di accettazione
Sicilia (Palermo)	-
Toscana	Tecan Freedom EVO; Genevac EZ plus
Veneto (Padova)	2 punzonatori: uno automatico (fino a nove piastre) e un punzonatore manuale. Entrambi integrati con il LIS.
Veneto (Verona)	-

LIMS/LIS: *Laboratory (Management) Information System***Raccomandazioni**

- Considerando la variabilità regionale dei sistemi preanalitici di trattamento del campione ematico, si raccomanda una standardizzazione dei processi di preparazione del campione data la tipologia dell'esame richiesto e di automatizzare tali processi mediante specifiche strumentazioni.

Dotazione di linee strumentali per effettuare i test di primo livello dello screening delle patologie oggetto dello SNE

Per rispondere a quanto richiesto dal DM 13 ottobre 2016, il laboratorio di screening neonatale deve garantire tutti i test biochimici di primo livello previsti per lo screening delle patologie oggetto dello SNE (tabella 1 del DM 13 ottobre 2016), mediante spettrometria di massa tandem.

Risultati

Dai dati analizzati mediante il questionario, risulta che tutti i 15 laboratori di screening neonatale riferiscono di essere dotati di linee strumentali per effettuare i test di primo livello dello screening, mediante spettrometria di massa tandem.

Tutti i 15 laboratori riportano di essere dotati di linee strumentali (piattaforme) per test immunometrici delle patologie oggetto dello SNE, di cui alla tabella 2 del DM 13 ottobre 2016: galattosemia e deficit di biotinidasi; 6 laboratori di screening neonatale situati in Abruzzo, Campania, Piemonte, Puglia, Sicilia (Palermo) e Toscana non specificano le strumentazioni impiegate (Tabella 14).

Tabella 14. Dotazione di linee strumentali (piattaforme) per test immunometrici (galattosemia e deficit di biotinidasi) nello Screening Neonatale Esteso (giugno 2019)

Regione	Linee strumentali per i test biochimici (galattosemia e deficit di biotinidasi)
Abruzzo	GSP Instrument PerkinElmer
Campania	-
Emilia-Romagna	2 GSP
Lazio	GSP Instrument PerkinElmer
Liguria	1 piattaforma GSP, non è ad oggi presente lo strumento di backup
Lombardia	3 piattaforme ad automazione completa del ciclo analitico e ad alto volume produttivo, interfacciate bidirezionalmente con LIMS di laboratorio
Marche	GSP PerkinElmer
Piemonte	-
Puglia	-
Sardegna	GSP PerkinElmer
Sicilia (Catania)	GSP (Genetic Screening Processor)
Sicilia (Palermo)	-
Toscana	-
Veneto (Padova)	Analizzatore automatico GSP PerkinElmer
Veneto (Verona)	2 piattaforme automatiche per immunodeficienza o fluorescenza (2 GSP PerkinElmer)

Discussione

Tutti i 15 laboratori di screening neonatale riferiscono di essere dotati di linee strumentali per effettuare il test di primo livello per lo screening delle malattie metaboliche ereditarie, mediante spettrometria di massa tandem o altre metodiche aggiornate e validate in base alle nuove evidenze scientifiche. Per quanto riguarda gli screening per galattosemia e biotinidasi i dati non sono esaustivi.

Raccomandazioni

- La tecnologia deve essere adeguata a fornire *performance* analitiche tali da ridurre il numero dei falsi positivi ed evitare falsi negativi.

Dotazione di sistema informatico per la gestione dell'intero processo di screening

Il laboratorio di screening neonatale deve essere dotato di un sistema informatico per la gestione dell'intero processo di screening che include le seguenti fasi:

- fase preanalitica che comprende: prelievo, trasporto e consegna dello spot ematico al laboratorio, preparazione delle piastre analitiche;
- fase analitica che comprende l'esecuzione del test;
- fase postanalitica che comprende: interpretazione dei risultati, diagnosi di conferma e presa in carico del neonato positivo.

Inoltre il laboratorio di screening neonatale deve essere dotato di un sistema informatico per la gestione del processo analitico, auspicabilmente integrato in uno specifico *Laboratory Information System* (LIS).

Risultati

Da quanto riportato nel questionario, al 30 giugno 2019, tutti i laboratori di screening neonatale utilizzano sistemi informatici per la gestione dell'intero processo di screening.

Per quanto riguarda le modalità di risposta del test di screening, secondo il DM 13 ottobre 2016, il risultato positivo dello SNE deve essere comunicato immediatamente al Punto Nascita e al centro clinico, secondo modalità operative definite in ciascuna Regione e PA. Il centro clinico provvede alla comunicazione e al richiamo del neonato per la conferma diagnostica, attraverso personale sanitario formato specificatamente, ponendo particolare attenzione e immediatezza di azione per le malattie che possono portare ad un precoce squilibrio metabolico e ad una condizione di scompenso anche grave.

È stato chiesto alle singole Regioni e PA, mediante una domanda aperta, di descrivere le modalità con cui viene fornita la risposta del test di screening (Tabella 15).

Tabella 15. Descrizione delle modalità con cui viene fornita la risposta del test di screening nello Screening Neonatale Esteso (giugno 2019)

Regione	Modalità di risposta del test di screening
Abruzzo	Referto PDF trasmesso per via fax/e-mail, previa telefonata
Campania	Referto PDF inviato al Centro Nascita mediante piattaforma informatica
Emilia-Romagna	Referto inviato tramite sistema informatico ai Punti Nascita e ai centri di riferimento per la presa in carico del paziente
Lazio	Referto fornito ai componenti della rete screening tramite sistema informativo regionale, secondo livelli e credenziali in conformità alle norme sulla privacy
Liguria	Referto inviato al Centro nascita tramite PEC o fax, solo quando il test del singolo neonato risulta positivo; per i risultati negativi i test per la maggior parte sono inviati come tabulati bisettimanali firmati manualmente.
Lombardia	Referto PDF per singolo neonato (prodotto anche per esiti negativi del processo di screening) con tutti i risultati dei test effettuati, firmato elettronicamente trasmesso online ai Punti Nascita mediante tool informatico specifico del LIMS (accesso autorizzato e controllato).
Marche	Referto online trasmesso al Punto Nascita. In caso di test positivo il Punto Nascita e la famiglia ricevono lettera di richiamo. Nei casi di forte positività viene chiamata telefonicamente la famiglia e, quando presente, il Pediatra di libera scelta.

Regione	Modalità di risposta del test di screening
Piemonte	Referto completo di tutte le concentrazioni per i casi con sospetto di patologia. Elenco dei campioni con risultati negativi.
Puglia	Referto con le indicazioni in caso di sospetto patologico
Sardegna	Referto inserito nel sistema in rete visualizzabile dai Centri Nascita, se richiesta ne viene data copia cartacea
Sicilia (Catania)	Tabulato mensile inviato ai Punti Nascita con l'elenco dei negativi e positivi. I positivi vengono richiamati tramite email o fax dal Punto Nascita
Sicilia (Palermo)	Tabulato mensile inviato ai Punti Nascita per email o fax. Referti dettagliati per i neonati dubbi o positivi inviati ai reparti di competenza
Toscana	Risultato del test di screening scaricabile dal Punto Nascita per i genitori che ne fanno richiesta: in caso di positività, sia ad alto sia a basso rischio (che portano a retesting), viene prodotto un referto e i risultati sono inseriti e gestiti dal LIS, in caso di risultato negativo non viene spedito nessun referto.
Veneto (Padova)	Referto definitivo dei risultati dello screening neonatale fornito in PDF con firma digitale sempre disponibile sul repository Galileo dell'AO di Padova. Gli operatori del Punto Nascita (medici infermieri e ostetriche) possono accedere in qualsiasi momento, con username e password personale, alla verifica del dato di screening. Nel referto vengono indicate le patologie sottoposte a screening. In caso di positività viene dato il valore dell'analita alterato e il sospetto della malattia metabolica da confermare con esami di secondo livello; viene, inoltre, contattato per via telefonica e fax il Punto Nascita, che ha il compito di contattare la famiglia del soggetto positivo allo screening.
Veneto (Verona)	Referto trasmesso via PEC o fax (e anche con posta ordinaria); in caso di richiamo con valori d'allarme, il richiamo è effettuato anche urgentemente per via telefonica

Discussione

Anche se tutti i laboratori di screening neonatale utilizzano sistemi informatici per la gestione dell'intero processo di screening, pochi laboratori posseggono sistemi che permettono la refertazione attraverso LIS centralizzati. È ancora presente una estrema variabilità della modalità di risposta del test di screening di primo e secondo livello, sia ai genitori che ai vari componenti del sistema screening: Punto Nascita; laboratorio di screening; laboratorio per i test di conferma diagnostica e centro clinico. È compito del laboratorio di screening neonatale, fornire un referto indicante la positività o negatività del test di screening eseguito. È auspicabile che questo avvenga in maniera elettronica come atto da registrare nella cartella clinica del paziente.

Raccomandazioni

- È auspicabile utilizzare sistemi che permettano di poter acquisire i dati su piattaforme integrate con la gestione del laboratorio centrale e con eventuali cartelle cliniche informatizzate.
- Si raccomanda una standardizzazione del processo e delle modalità di risposta dell'esito dello screening, ai genitori e ai vari componenti del sistema screening, sia in caso di positività che di negatività, prevedendo anche il tempo di risposta e della consegna del referto che deve essere sufficientemente tempestiva anche se il risultato è negativo.
- Si raccomanda di predisporre azioni volte ad una comunicazione adeguata ed efficace ai genitori coinvolti in vari punti critici del percorso come: l'invito al test di primo livello presso il centro nascita; il richiamo al secondo livello per approfondimenti e la comunicazione della diagnosi.
- Inoltre, è auspicabile prevedere figure professionali specificamente preparate per assicurare una comunicazione efficace con i genitori e che assicurino loro l'eventuale e opportuna consulenza genetica.

Esecuzione del *Second-Tier Test*

Il laboratorio di screening neonatale garantisce anche l'esecuzione, laddove appropriato, del *Second-Tier Test* (STT). Gli STT sono test di seconda istanza effettuati sempre sullo stesso cartoncino contenente lo spot ematico, sono dotati di una più elevata specificità e sono volti ad una prima conferma o meno dei test di screening. Sono stati sviluppati per la minimizzazione del numero dei cosiddetti “falsi positivi”, ossia di quei soggetti positivi al test di screening ma che non sono effettivamente malati.

Risultati

Sul totale di 15 laboratori, 13 eseguono STT, mentre 2 laboratori (Marche e Sicilia/Catania) non lo eseguono. La Tabella 16 riporta le patologie per cui viene eseguito STT per ogni laboratorio regionale.

Tabella 16. Patologie per cui viene eseguito il *Second-Tier Test* (STT) nelle singole Regioni nello Screening Neonatale Esteso (giugno 2019)

Regione	Patologie per cui viene eseguito STT
Abruzzo	MSUD (Alloisoleucina, Isoleucina, Leucina, Valina), HCY, MTHFR, PA, MUT, CblA,B,C,D, e deficit secondario di cobalamina (Omocisteina, acido metilmalonico, acido metilcitrico,) galattosemia (attività enzimatica della galttoso1-fosfato-uridil trasferasi, GALT), IVA (isobari dell'isovalericarnitina), SA (succinilacetone)
Campania	Tutte le patologie previste dal DM 13 ottobre 2016
Emilia-Romagna	Metilmalonicoaciduria, propanoicoaciduria, Etilmalonicoaciduria, disturbi ciclo urea, Malattia delle urine a sciroppo d'acero
Lazio	Dato non riportato
Liguria	Viene effettuato solo un STT: il dosaggio dell'acido orotico su spot in seguito alla diminuzione di Citrullina al test di screening
Lombardia	MSUD, HCY, MTHFR, GA-I, GA-II, IVA, HMG, PA, MUT, Cbl A-B-C-D, 2MBG, CIT I, ASA, MCAD, GALT, GNMT, SAHH, 2M3HBA, IBG, SCAD (sigle da Tab. 1-2-3 DM 13 ottobre 2016)
Piemonte	Patologie rilevabili attraverso i dosaggi di: MMA, HCY, ETM, MCA, DHPR, mutazioni gene CFTR, (GALT)
Puglia	Leucinosi, Metilmalonico, Etilmalonico, Idrossipropionico
Sardegna	Dosaggio metilmalonico, omocisteina totale, acido orotico, succinilacetone in colonna
Sicilia (Palermo)	Aciduria metilmalonica, aciduria propionica, aciduria etilmalonica, MSUD
Toscana	Acidemia metilmalonica, propionica, etilmalonica e isovalerica; MSUD; omocistinuria; tirosinemia di tipo I; deficit di ADA e PNP.
Veneto (Padova)	Leucinosi, metilmalonico aciduria e propionico aciduria. Difetti legati al metabolismo della cobalamina, omocistinura, difetto di MTHFR, acidemia isovalerica, malattie lisosomiali: mucopolisaccaridosi tipo I, malattia di Gaucher e malattia di Fabry
Veneto (Verona)	MSUD (Alloisoleucina, Allole), HCY, MTHFR, PA, MUT, CblA,B,C,D, e deficit secondario di cobalamina (Omocisteina, Hcy, acido metilmalonico, MMA, acido metilcitrico, MCA); GAI/MADD (acido etilmalonico, EMA), galattosemia (attività enzimatica della galttoso1-fosfato-uridil trasferasi, GALT), Iperplasia Congenita del Surrene (DGRV n. 1679/01) (17idrossiprogesterone, 17OHP, androstenedione, cortisolo, 1-deossicortisolo, 21-deossicortisolo), Malattie lisosomiali (Pompe, Gaucher, MPS di tipo I, Fabry) in corso di implementazione.

Discussione

L'esecuzione dei STT è parte integrante del processo di screening neonatale. Il STT non è un esame che comporta il richiamo del paziente ma è un esame che viene eseguito sullo stesso cartoncino contenente lo spot ematico, prima di richiamare eventualmente il paziente. Pertanto la mancata applicazione comporta una esecuzione parziale dello screening che si ripercuote in un aumento ingiustificato del numero di falsi positivi. L'applicazione di STT non è ancora uniforme nei vari laboratori, questo deve essere un obiettivo da raggiungere nei prossimi mesi.

Raccomandazioni

- Applicare i STT su un numero consistente di patologie sottoposte a screening è obiettivo obbligatorio del processo di screening neonatale.
- Si raccomanda l'esecuzione del STT nella presenza di valori patologici dei seguenti analitici:
 - Aumento C5 (isovalerilcarnitina): eseguire la separazione cromatografica di isobari della isovalerilcarnitina;
 - Aumento Leu (leucina): eseguire la separazione cromatografica di alloisoleucina, isoleucina e leucina;
 - Aumento C3 (propionilcarnitina): eseguire il dosaggio di omocisteina totale, acido metilmalonico, acido propionico e/o acido metilcitrico;
 - Aumento Metionina: eseguire il dosaggio di omocisteina totale;
 - Diminuzione Metionina: eseguire il dosaggio di omocisteina totale

Modalità di conservazione del cartoncino contenente lo spot ematico

Il cartoncino contenente lo spot ematico raccolto per lo screening neonatale esteso di malattie metaboliche è un materiale biologico di enorme valore, sia in termini di sanità pubblica sia di ricerca, che va conservato secondo le modalità previste dalla normativa vigente in tema di raccolta e conservazione di materiale biologico.

Risultati

Per tutti i 15 laboratori è prevista una modalità di conservazione, descritta in Tabella 17, del cartoncino contenente lo spot ematico.

Discussione

Dai dati riportati dalle singole Regioni, si evidenzia una estrema variabilità in termini di tempo e modalità di conservazione del cartoncino contenente lo spot ematico.

Raccomandazioni

- Vanno regolamentate le modalità di conservazione e utilizzo del materiale residuo del cartoncino contenente lo spot ematico, sia per finalità diagnostiche e medico legali ma anche per scopi di ricerca, per garantire l'uniformità delle condizioni di conservazione e le modalità di accesso a livello nazionale.

Tabella 17. Conservazione del cartoncino contenente lo spot ematico nei laboratori dello Screening Neonatale Esteso (giugno 2019)

Regione	Luogo di conservazione	Modalità di conservazione dei cartoncini	Tempo di conservazione
Abruzzo	-	DBS positivi a -80°C DBS negativi a T° ambiente	In fase di valutazione
Campania	<i>per un anno</i> , a T° ambiente presso il CEINGE <i>per gli anni successivi</i> , COOP service, Firenze (presso il CEINGE è in costruzione un locale a T° e umidità controllata atto alla conservazione dei cartoncini)	T° +4°C dopo l'arrivo al laboratorio di screening per il tempo necessario all'iter lavorativo. I negativi vengono trasferiti a T° ambiente. I patologici dopo la conferma diagnostica e clinica sono conservati in laboratorio a -80°C	Per sempre a partire da maggio 2007
Emilia-Romagna	Magazzino del laboratorio	Parte anagrafica separata da parte ematica, divisi per giornata e riposti in contenitori di cartone	60 mesi
Lazio	Locale adibito alla conservazione dei cartoncini nella sede del laboratorio	A 4-8°C per quelli raccolti negli ultimi 6 mesi. Successivamente a T° ambiente in scatole con l'intervallo del numero sequenziale identificativo dei campioni	36 mesi
Liguria	<i>per 3 anni</i> , Centro Screening LABSIEM Istituto Gaslini <i>dopo i 3 anni</i> , Centro raccolta fuori Regione di cui si serve l'Istituto Gaslini	A T° ambiente, all'interno di schedari e successivamente all'interno di buste di plastica inserite in scatoloni di cartone	da oltre 120 mesi (10 anni)
Lombardia	<i>fase iniziale - 6 mesi</i> , UOC Laboratorio di Riferimento Regionale per lo Screening Neonatale, Ospedale dei Bambini V. Buzzi, ASST Fatebenefratelli Sacco Milano <i>fase finale - 18 mesi</i> , Azienda esterna certificata e autorizzata	A T° ambiente, in box di cartone numerati e identificati che contengono il campione ematico barcodato e anonimo	24 mesi
Marche	Apposita stanza chiusa	In scatole a T° ambiente	Oltre 60 mesi
Piemonte	Laboratorio, in stanza e schedario dedicati	A T° ambiente, suddivisi in gruppi corrispondenti alle sedute analitiche eseguite giornalmente	24 mesi
Puglia	Archivio	In faldoni opportunamente numerati e schedati: a T° ambiente i DBS negativi; a -80°C i DBS patologici	24 mesi per i casi normali; all'infinito per i casi patologici
Sardegna	Ospedale	Buste non refrigerate	60 mesi
Sicilia (Catania)	Magazzino	A temperatura controllata	60 mesi
Sicilia (Palermo)	-	Buste catalogate per numero progressivo, conservate in cartoni per mese e per anno A -80°C: casi dubbi e positivi	60 mesi
Toscana	Coopservice, Firenze	30 giorni a 4°C dopo l'arrivo al laboratorio di screening e poi inviati e conservati a T° ambiente al deposito	120 mesi

Regione	Luogo di conservazione	Modalità di conservazione dei cartoncini	Tempo di conservazione
Veneto (Padova)	Campus Biomedico Pietro D'Abano (sede laboratorio di screening) AO di Padova	In appositi contenitori etichettati con mese e anno, all'interno di uno spazio idoneo, dotato di climatizzazione (18°C) e deumidificazione, in cui ha accesso solo il personale del laboratorio	Da gennaio 2014
Veneto (Verona)	<i>fase iniziale</i> , Laboratori Universitari di Ricerca Medica <i>fase successiva</i> , magazzino interrato della palazzina d'ingresso del Policlinico B.go Roma	Per i primi 6 mesi a 4°C in locali ad accesso riservato a personale autorizzato, quindi a temperatura e umidità non controllate (ambiente) per 2 anni in un locale chiuso a chiave. Cartoncini anonimizzati con separazione della porzione del materiale biologico (con codice alfanumerico) da quella con i dati anagrafici e antropometrici. Dati personali accessibili tramite codice alfanumerico solo a personale autorizzato.	24 mesi

LABORATORI PER I TEST DI CONFERMA DIAGNOSTICA

In base all'art. 4 (comma b) del DM 13 ottobre 2016, il laboratorio per il test di conferma diagnostica è un laboratorio dell'SSN incaricato dell'esecuzione dei test di secondo livello per lo SNE. Deve essere dotato di personale adeguatamente formato e di idonea strumentazione. Deve garantire l'effettuazione dei test di conferma diagnostica, anche in condizione d'urgenza, assicurando il collegamento con il centro clinico, comunicandone tempestivamente i risultati positivi. La conferma diagnostica può essere biochimica e anche genetico-molecolare, qualora disponibile. In ogni caso, la conferma diagnostica deve seguire procedure standardizzate per assicurare in modo corretto e tempestivo, laddove necessario, la presa in carico del paziente.

Laboratorio per i test di conferma diagnostica biochimica

Al 30 giugno 2019, sono attivi 15 laboratori per i test di conferma diagnostica biochimica, presenti in 12 Regioni di cui 9 Regioni (Campania, Emilia-Romagna, Liguria, Lombardia, Marche, Piemonte, Puglia, Sardegna, Toscana) hanno un solo laboratorio e 3 Regioni (Lazio, Sicilia, Veneto) possiedono due laboratori ciascuna.

In 8 Regioni/PA (Abruzzo, Basilicata, Friuli Venezia Giulia, Molise, PA Bolzano, PA Trento, Umbria e Valle d'Aosta) non sono attivi i laboratori per i test di conferma diagnostica biochimica. Quest'ultime Regioni/PA garantiscono tale funzione avvalendosi di specifici accordi di collaborazione interregionali (Tabella 18).

Tabella 18. Accordi interregionali per garantire la conferma diagnostica biochimica nello Screening Neonatale Esteso (giugno 2019)

Regione/PA*	Accordi interregionali
Abruzzo	Convenzione con Ospedale Pediatrico Bambino Gesù
Basilicata	Accordo interregionale in convenzione con il centro regionale screening neonatale della Regione Puglia.
Friuli Venezia Giulia	Servizio in convenzione con il Laboratorio dell'UOC di Malattie Metaboliche Ereditarie dell'AOU di Padova. Il Laboratorio del Centro di Coordinamento Regionale per le Malattie Rare dell'Azienda Sanitaria Universitaria Integrata di Udine esegue la conferma biochimica delle malattie lisosomiali.
Molise	Dato non riportato
PA Bolzano	Con specifica convenzione, i test di conferma diagnostica biochimica sono affidati al Centro regionale per gli screening neonatali, la diagnosi e la cura delle malattie metaboliche ed endocrinologiche congenite (DGRV n. 2707 del 29/12/2014) incluso nell'AOU Integrata di Verona
PA Trento	Laboratorio Malattie Metaboliche dell'AOU di Padova
Umbria	Accordo tra la Regione Umbria e l'AOU Meyer di Firenze
Valle d'Aosta	Laboratorio conferma diagnostica biochimica della Regione Piemonte

*Padova Veneto: Il Laboratorio conferma i neonati risultati positivi allo screening per il Veneto (province di Treviso, Padova, Venezia, Belluno), Trentino e Friuli Venezia Giulia. Non vengono inviati per conferma diagnostica esami ad altre strutture perché sono presenti tutte le strumentazioni che permettono la conferma. Inoltre esegue esami di conferma per altri centri di screening (Veneto –VR, Emilia-Romagna, Lombardia e Sicilia).

Nella Tabella 19 vengono riportate le denominazioni del laboratorio di conferma biochimica e la struttura sanitaria di afferenza.

Tabella 19. Denominazione del laboratorio di conferma biochimica e la struttura sanitaria di afferenza dello Screening Neonatale Esteso (giugno 2019)

Regione	Denominazione del laboratorio diagnostico di conferma biochimica
Liguria	Laboratorio per lo Studio degli Errori Congeniti del Metabolismo, LABSIEM, UOC Clinica Pediatrica ed Endocrinologia Istituto Giannina Gaslini
Emilia-Romagna	Centro Laboratoristico Regionale di Riferimento per lo Screening Neonatale delle malattie endocrino-metaboliche AOU di Bologna (Ospedale Sant'Orsola-Malpighi)
Puglia	Centro Regionale Screening Neonatale Regione Puglia
Veneto	Verona Centro Regionale per gli screening neonatali, la diagnosi e cura delle malattie metaboliche ed endocrinologiche congenite (DGRV n. 2707 del 29/12/2014) incluso nella UOC di Pediatria dell'AOU Integrata di Verona
	Padova UOC Malattie Metaboliche Ereditarie Centro Regionale Screening Neonatale Allargato AOU di Padova
Sardegna	Centro Screening Neonatale
Marche	Centro screening Neonatale, Azienda Ospedali Riuniti Marche Nord
Campania	Centro unico regionale screening neonatale CEINGE presso AOU Federico II
	Bambino Gesù, Laboratorio di Patologia Metabolica, OPBG IRCSS
Lazio	Umberto I, Laboratorio di Screening Neonatale e conferma diagnostica, UOC Patologia, AOU Policlinico Umberto I
	Palermo: UOC Patologia Clinica Pediatrica, ARNAS Civico, PO di Cristina, Palermo
Sicilia	Catania: Laboratorio Malattie Metaboliche, AOU Policlinico, PO G. Rodolico, Catania
	Laboratorio di screening neonatale, biochimica e farmacologia AOU Meyer
Toscana	Laboratorio di screening neonatale, biochimica e farmacologia AOU Meyer
Piemonte	Settore Malattie Metaboliche S.C. Biochimica Clinica AOU Città della Salute e della Scienza di Torino
Lombardia	UOC Laboratorio di Riferimento Regionale per lo Screening Neonatale, PO Ospedale dei Bambini V. Buzzi, ASST Fatebenefratelli Sacco Milano

Tutti i laboratori di conferma diagnostica biochimica appartengono all'SSN, eccetto il Laboratorio di Patologia Metabolica dell'Ospedale Pediatrico Bambino Gesù che è in regime di convenzione con SSN.

In tutte le Regioni, il laboratorio di screening neonatale e quello di conferma diagnostica biochimica si trovano nella stessa struttura tranne il laboratorio di Patologia Metabolica dell'Ospedale Pediatrico Bambino Gesù della Regione Lazio.

Copertura di servizio del laboratorio anche in regime di urgenza

Secondo quanto indicato dall'art. 3 (comma b) del DM 13 ottobre 2016, il laboratorio per la conferma diagnostica biochimica deve garantire l'effettuazione dei test di conferma diagnostica, anche in condizione d'urgenza, assicurando una continuità di servizio e garantendo il collegamento con il Centro clinico.

Al 30 giugno 2019, sul totale di 15 laboratori per la conferma diagnostica biochimica, solo 5 laboratori assicurano una continuità di servizio (7 su 7 giorni) anche in condizioni d'urgenza (Tabella 20).

Tabella 20. Numero di giorni a settimana garantiti per l'esecuzione dei test biochimici necessari per la conferma diagnostica, anche in regime d'urgenza nello Screening Neonatale Estesero (giugno 2019)

Regione	Numero di giorni a settimana
Campania	
Liguria	
Lombardia	5 giorni su 7
Piemonte	
Veneto (Verona)	
Marche	
Puglia	
Sardegna	6 giorni su 7
Sicilia (Palermo)	
Veneto (Padova)	
Emilia-Romagna	
Lazio (Bambino Gesù)	
Lazio (Umberto I)	7 giorni su 7
Sicilia (Catania)	
Toscana	

Tuttavia, dai dati riportati dalle Regioni non viene però indicato se il laboratorio è parte integrante di una sezione della Medicina di laboratorio o se si tratta di laboratori annessi a servizi Clinici.

Discussione

Tutti i laboratori di conferma diagnostica biochimica appartengono all'SSN, eccetto il Laboratorio di Patologia Metabolica dell'Ospedale Pediatrico Bambino Gesù (Regione Lazio), che è in regime di convenzione con l'SSN.

In tutte le Regioni, il laboratorio di screening neonatale e quello di conferma diagnostica biochimica si trovano nella stessa struttura, tranne il laboratorio di Patologia Metabolica dell'Ospedale Pediatrico Bambino Gesù della Regione Lazio.

La conferma diagnostica deve essere eseguita in tempi rapidissimi per le malattie indicate dalla normativa, pertanto è necessario che il laboratorio di conferma sia fornito di strumentazione analitica e di personale dedicato all'urgenza. Per alcuni laboratori di screening neonatale la conferma diagnostica viene assicurata attraverso accordi *ad hoc* con centri che ne assicurano la realizzazione nei tempi richiesti dalla legge. Tuttavia, dalla rilevazione effettuata non emergono né le procedure attivate, né le modalità di risposta al centro di screening.

Raccomandazioni

- Secondo quanto indicato dall'Art. 3 (comma b) del DM 13 ottobre 2016, il laboratorio di conferma diagnostica biochimica deve garantire l'effettuazione dei test di conferma diagnostica anche in condizione d'urgenza, assicurando una continuità di servizio e garantendo il collegamento con il Centro clinico.
- Dati di letteratura confermano che solo i pazienti che sono diagnosticati dallo screening neonatale in tempi rapidi, come previsto da legge, possono beneficiare di trattamenti terapeutici atti a cambiare il decorso naturale della patologia.

Dotazione di strumentazione analitica e dispositivi adeguati

Il laboratorio di conferma diagnostica biochimica deve essere dotato di strumentazione analitica e di dispositivi adeguati a garantire la continuità, la qualità e l'adeguatezza delle prestazioni.

Risultati

I risultati del questionario indicano che su 15 laboratori di conferma diagnostica biochimica, 12 sono dotati adeguatamente di strumentazione analitica.

Tutti i 15 laboratori di conferma biochimica posseggono certificazione di qualità secondo le norme ISO e/o norme equipollenti e partecipano a VEQ.

La Tabella 21 riporta la descrizione degli strumenti che i singoli laboratori di conferma biochimica possiedono.

Tabella 21. Strumentazione per la conferma diagnostica biochimica in possesso di ogni singolo laboratorio dello Screening Neonatale Esteso (giugno 2019)

Regione	GC/MS	LC-UV/Vis	HPLC o UPLC	Spettrofotometro per la biotinidasi
Campania	X	X	X	
Emilia-Romagna	X	X	X	X
Lazio (Bambino Gesù)	X	X	X	
Lazio (Umberto I)	X		X	X
Liguria	X	X	X	X
Lombardia	X	X	X	X
Marche	X	X		
Piemonte	X	X	X	X
Puglia	X	X	X	
Sardegna	X	X	X	X
Sicilia (Catania)	X	X		
Sicilia (Palermo)	X	X	X	
Toscana	X	X	X	X
Veneto (Padova)	X	X	X	X
Veneto (Verona)	X		X	X

GC/MS (*Gas Chromatography-Mass Spectrometry*) per acidi organici urinari e acilglicine

LC-UV/Vis (*Liquid Chromatography-Ultra Violet/Visible*), analizzatore di aminoacidi per il dosaggio quantitativo di aminoacidi in matrici biologiche quali plasma, urine e CSF

HPLC (*High Performance Liquid Chromatography*) o UPLC (*Ultra-Performance Liquid Chromatography*) con analizzatore di massa a triplo quadrupolo o Q/Trap o con analizzatore DAD (*Diode Array Detection*)/UV/ Fluorimetro per il dosaggio quantitativo di carnitina, acilcarnitine, acido orotico, omocisteina, succinilacetone, aminoacidi in matrice biologica (in alternativa all'analizzatore di aminoacidi)

Spettrofotometro a lunghezza d'onda variabile per il dosaggio dell'attività serica della biotinidasi

Il laboratorio di screening neonatale e il laboratorio di conferma diagnostica biochimica e molecolare dovrebbero assicurare il collegamento con il centro clinico, condividendo i dati anche per la presa in carico. Tutti i laboratori di conferma diagnostica biochimica (n=15) dichiarano di condividere i dati con il centro clinico di riferimento per la presa in carico del paziente.

È raccomandabile che la condivisione dei dati avvenga mediante una piattaforma informatica *ad hoc* o altri sistemi di condivisione.

Laboratorio di conferma diagnostica genetica-molecolare

La conferma diagnostica genetica-molecolare è un test di secondo livello e viene eseguito, laddove disponibile, dal laboratorio di conferma diagnostica o dal centro clinico.

Questo test, a differenza del test di conferma biochimica, non riveste carattere di urgenza.

Risultati

Al 30 giugno 2019, i dati analizzati riportano che sono operativi 13 laboratori per la conferma genetica-molecolare presenti in 10 Regioni, di cui 7 Regioni (Campania, Emilia-Romagna, Marche, Piemonte, Sardegna, Sicilia e Toscana) hanno un solo laboratorio e 3 Regioni (Lazio, Lombardia, Veneto) possiedono due laboratori (Tabella 22).

Tabella 22. Denominazione dei laboratori di conferma diagnostica genetica-molecolare dello Screening Neonatale Esteso (giugno 2019)

Regione	Denominazione dei laboratori di conferma diagnostica genetica-molecolare
Lombardia ¹	Laboratorio di Genetica Medica, Ospedale San Gerardo, ASST Monza
	Laboratorio di Patologia Molecolare, UOC Anatomia Patologica Citogenetica Patologia Molecolare, PO Ospedale S. Paolo, Milano
	Azienda Socio Sanitaria Territoriale Santi Paolo e Carlo, Milano
Lazio	Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, UOC Laboratorio genetica medica
	Policlinico Umberto I, Laboratorio di Screening Neonatale e conferma diagnostica, UOC Patologia Clinica AOU Policlinico Umberto I
Emilia-Romagna	UO Genetica Medica, AOU di Bologna (Ospedale Sant'Orsola-Malpighi)
Piemonte	SC Genetica Medica
Sardegna	Laboratorio di genetica e genomica
Toscana	Laboratorio di Biologia Molecolare e cellulare, AOU Meyer, Firenze
Sicilia	IRCCS Oasi Maria SS., Troina (EN)
Marche	Centro Screening Neonatale Regione Marche, UOC Neuropsichiatria Infantile AO Ospedali Riuniti Marche Nord
Veneto	Verona: Centro Regionale per gli screening neonatali, la diagnosi e cura delle malattie metaboliche ed endocrinologiche congenite (DGRV n. 2707 del 29/12/2014) incluso nella UOC di Pediatria dell'Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona ²
	Padova: UOC Genetica ed Epidemiologia Clinica Azienda Ospedaliera di Padova
Campania	CEINGE Biotecnologie avanzate, AOU Federico II Napoli

¹ alla data di compilazione del questionario, l'azione di conferma diagnostica molecolare è di competenza dei CCR_SNE. Con provvedimento regionale in corso di stesura, sarà identificato un laboratorio unico centralizzato per la conferma diagnostica molecolare. Attualmente, la diagnosi molecolare è eseguita in 3 laboratori regionali, coadiuvati da strutture extra-regionali.

² Presso il laboratorio di Verona viene eseguita con sequenziamento in Sanger la ricerca di mutazioni causative per le seguenti patologie: Iperplasia Congenita del Surrene Galattosemia, limitatamente al deficit della galattosio-1-fosforil transferasi Deficit di Biotinidasi Deficit della deidrogenasi degli acilCoA a catena media Deficit della deidrogenasi degli idrossiacilCoA a catena media/corta Acidemia glutarica di tipo II, limitatamente al gene ETFDH È in corso l'implementazione di un pannello NGS (*Next Generation Sequencing*) che consente la ricerca di mutazioni causative di circa 95 patologie

In 10 Regioni/PA (Abruzzo, Basilicata, Friuli Venezia Giulia, Liguria, Molise, PA Bolzano, Puglia, PA Trento, Umbria e Valle d'Aosta) non sono attivi i laboratori per i test di conferma diagnostica genetico-molecolare. Quest'ultime Regioni garantiscono tale funzione avvalendosi di specifici accordi di collaborazione interregionali descritti nella Tabella 23.

Tabella 23. Accordi di collaborazione interregionali per la conferma diagnostica genetico-molecolare dello Screening Neonatale Estesio (giugno 2019)

Regione/PA	Accordi di collaborazione interregionali
Abruzzo	Per la fibrosi cistica: Laboratorio di Genetica Medica - Ospedale di Chieti. Per lo SNE: Laboratorio di Genetica, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù (convenzione)
Basilicata	Convenzione con il Centro Regionale Screening della Puglia UOC Malattie Metaboliche e Genetica Clinica, Ospedale Pediatrico Giovanni XXIII, Bari
Friuli Venezia Giulia	Laboratorio dell'UOC di Malattie Metaboliche Ereditarie dell'AO di Padova
Liguria	Le conferme di diagnostica molecolare sono attualmente richieste fuori Regione , mediante prassi non formalizzate. Il Centro si avvale di differenti Laboratori extraregionali
Molise	Policlinico Umberto I di Roma
PA Bolzano	Le analisi genetiche vengono effettuate in laboratori di genetica fuori PA, con i quali non ci sono specifici accordi interregionali. Esiste una convenzione tra l' Azienda Sanitaria dell'Alto Adige e la Clinica Universitaria di Innsbruck, al cui interno è presente anche un laboratorio di genetica medica.
Puglia	Accordo con il Laboratorio Meyer di Firenze, Laboratorio Diagnostica delle Malattie del Sistema Nervoso e del Metabolismo: Biologia Molecolare e Cellulare
PA Trento	Laboratorio malattie metaboliche dell'Azienda Ospedaliera Universitaria di Padova
Umbria	Accordo tra la Regione Umbria e l'AOU Meyer di Firenze
Valle d'Aosta	Convenzione con SC Genetica Medica della Regione Piemonte (da gennaio 2020)

Discussione

I test di conferma diagnostica (secondo livello) sono assicurati in tutto il territorio nazionale. Tutti i laboratori di screening neonatale sono in grado, o nello stesso laboratorio o in laboratori collegati (anche mediante specifici accordi), di confermare la diagnosi biochimica e genetico-molecolare. È necessaria l'acquisizione da parte del CCSN di ulteriori informazioni sui tempi di conferma diagnostica. I dati sinora raccolti mostrano una variabilità tra laboratorio e laboratorio che si discosta in modo importante dalle procedure raccomandate nel processo analitico dello screening. Poiché lo screening neonatale è un processo che vede la conferma diagnostica come risultato finale, è necessario che i laboratori indichino, per ogni singola patologia sottoposta a screening, le modalità (biochimica, genetico-molecolare) e i tempi della conferma diagnostica.

Raccomandazioni

- La conferma diagnostica deve includere la conferma biochimica e, ove necessario, i test genetico-molecolari; la conferma diagnostica deve essere eseguita in strutture certificate ed è necessario che siano rispettati i tempi per la sua esecuzione e la refertazione. È auspicabile che ciò sia raggiunto in modo standardizzato su tutto il territorio nazionale.

COLLEGAMENTO DEI VARI LIVELLI DEL SISTEMA DELLO SCREENING NEONATALE ESTESO

Il sistema SNE, come già specificato, si articola in quattro livelli:

- Laboratorio di screening neonatale;
- Laboratorio per i test di conferma diagnostica;
- Centro clinico
- Coordinamento regionale.

L'efficacia e la qualità di un sistema di screening è possibile solo attraverso il collegamento e l'integrazione operativa di tutti gli operatori e delle strutture coinvolte nei vari livelli.

La Tabella 24 riporta il collegamento fra le vari livelli del sistema SNE per la condivisione dei dati.

Tabella 24. Collegamento dei livelli coinvolti nello Screening Neonatale Esteso (giugno 2019)

Regione	Laboratorio di screening neonatale e laboratorio di conferma diagnostica (biochimico e genetico-molecolare)		
	<i>si trovano nella stessa struttura</i>	<i>condividono i dati del neonato positivo con il Centro clinico per la presa in carico del paziente</i>	<i>condividono i dati del neonato positivo con il Centro di Coordinamento regionale del sistema screening</i>
Campania	sì	sì	sì
Emilia-Romagna	sì	sì	sì
Lazio (Ospedale Bambino Gesù)	no	sì	sì
Lazio (Policlinico Umberto I)	sì	sì	sì
Lombardia (Milano)	no	sì	sì
Lombardia (Monza)	no	sì	sì
Marche	sì	sì	sì
Piemonte	sì	sì	no*
Sardegna	sì	sì	sì
Sicilia	no	sì	sì
Toscana	sì	sì	sì
Veneto (Padova)	sì	sì	sì
Veneto (Verona)	sì	sì	sì

*è in corso di valutazione un'organizzazione più operativa del Comitato percorso nascita regionale con un sottogruppo dedicato allo SNE con funzioni di coordinamento

Sebbene le Regioni e PA hanno dichiarato che esiste un collegamento sia organizzativo che funzionale tra i vari attori e le strutture del sistema SNE, sono necessarie ulteriori informazioni per comprendere le procedure e le possibili soluzioni tecnologiche adottate dalle singole Regioni per assicurare l'interazione tra i vari soggetti del sistema SNE.

Raccomandazioni

- Si raccomanda l'implementazione di sistemi informativi che assicurino il collegamento efficiente tra i vari livelli del sistema SNE e che rendano disponibili informazioni e dati per raggiungere livelli di elevata qualità e di efficacia degli esiti dello SNE. A tal proposito, l'istituzione dell'Archivio Centralizzato sugli esiti degli screening neonatali come indicato l'articolo 3, comma 4 della Legge 167/2016 presso l'Istituto Superiore di Sanità è altamente auspicabile per completare il collegamento funzionale tra i vari livelli del sistema SNE, con l'obiettivo di rendere disponibili dati per la verifica dell'efficacia, anche in termini di costo, dei percorsi intrapresi.

CONCLUSIONI E RACCOMANDAZIONI ELABORATE DAL CENTRO DI COORDINAMENTO SUGLI SCREENING NEONATALI

Il CCSN svolge le proprie attività attraverso incontri e workshop specifici, nonché *survey ad hoc* per il monitoraggio dei programmi SNE regionali, ne pubblica i risultati attraverso i Rapporti dell'ISS e li diffonde anche mediante convegni.

Questo terzo report ha la finalità di descrivere lo stato dell'arte delle diverse fasi di realizzazione dei programmi di SNE in ciascuna Regione e PA al 30 giugno 2019; è il frutto della collaborazione del CCSN con le Regioni e PA che hanno fornito i dati e le informazioni. I risultati mettono in luce punti di forza e aree di miglioramento dei singoli sistemi SNE.

Questo report ha coinvolto tutte le Regioni e PA, eccetto la Regione Calabria. La Calabria nel momento in cui sono stati raccolti i dati (al 30 giugno 2019) che costituiscono questo documento non aveva fornito all'ISS le informazioni richieste.

Tuttavia, il 3 dicembre 2019 è stato approvato il Protocollo di Intesa tra la Regione Campania (il CEINGE Biotecnologie Avanzate S.C.ar.l.) e la Regione Calabria (l'Azienda Ospedaliero-Universitaria Mater Domini di Catanzaro) finalizzato alla realizzazione dello screening neonatale esteso, a tutti i nuovi nati della Regione Calabria (Registrato e adottato con DCA n.169 del 03 dicembre 2019). Questo fa sì che alla fine del 2019, a distanza di tre anni dalla Legge 167/2016, i programmi SNE siano stati avviati in tutte le Regioni e PA.

I singoli sistemi regionali SNE hanno raggiunto livelli variabili di maturità e sono in continua revisione e miglioramento. Per assicurare la massima uniformità nell'applicazione sul territorio nazionale della normativa è necessario un sistema di monitoraggio che permetta di raccogliere informazioni in maniera standardizzata, di costruire indicatori (di processo, di *output* e di *outcome*) e di proporre standard di riferimento, al fine di valutare gli esiti dell'intervento.

Il monitoraggio è realizzato periodicamente dal CCSN, non solo mediante la richiesta di informazioni e dati ai Responsabili e ai Referenti regionali sulle attività svolte annualmente, ma anche e soprattutto mediante incontri e workshop con i Responsabili e Referenti regionali e PA. Uno degli obiettivi del CCSN è di raccogliere e condividere buone pratiche fra tutti gli attori dello SNE.

La Legge 167/2016, e i suoi aggiornamenti, rappresenta una delle norme più avanzate in sanità pubblica, ha come obiettivo di effettuare, come livello essenziale di assistenza, lo screening a tutti i nuovi nati per un numero significativo di malattie e quindi permette di fare una diagnosi precoce e un trattamento tempestivo (7-10).

Tuttavia, affinché ciò si realizzi è necessaria partecipazione, competenza e assunzione di responsabilità di tutti gli attori coinvolti, tutto ciò può essere favorito dal fatto che la legge ha previsto la copertura finanziaria da erogare ad ogni Regione (art. 6 Legge 167/2016).

Si tratta quindi di rafforzare sinergie tra i vari portatori di interesse: istituzioni centrali e regionali, laboratori, centri clinici, associazioni di pazienti e famiglie, e società scientifiche per garantire la piena attuazione della normativa vigente sullo SNE e l'equità nell'accesso a tutti i nati sul territorio nazionale.

Il CCSN ha elaborato alcune raccomandazioni qui di seguito riportate:

– ***Informativa e consenso***

- Garantire che i futuri genitori ricevano una adeguata informativa durante le diverse fasi del percorso di accompagnamento all'evento nascita.
- Assicurare la diffusione capillare dell'informativa prima del parto in occasione dei Corsi di Accompagnamento alla Nascita (CAN), presso i Consulenti familiari e/o il Punto Nascita, in occasione di incontri con MMG e PLS.
- Assicurare il coinvolgimento, per la distribuzione dell'informativa sullo SNE, di MMG, PLS, ginecologhe/i, ostetriche/i e altri operatori del settore materno-infantile.
- Garantire la traduzione dell'informativa, redatta in un linguaggio facilmente comprensibile, nelle lingue maggiormente diffuse nel territorio regionale, assicurando, comunque, la traduzione nelle lingue inglese, francese, spagnolo, arabo e cinese.
- Assicurare che il consenso informato sia acquisito nel caso di esecuzione dello SNE per le malattie non previste dal DM 13 ottobre 2016 o per malattie diverse da quelle contemplate da altre norme di legge che conferiscano il carattere di obbligatorietà allo screening. Assicurare una gestione organizzativa uniforme del consenso informato nell'ambito della stessa Regione.
- Prevedere la raccolta sistematica dell'eventuale dissenso all'esecuzione dello SNE, trascrivendo tale volontà sul modulo dell'informativa, apponendo la data e acquisendo contestualmente la firma degli stessi esercenti la responsabilità genitoriale e la firma dei professionisti sanitari addetti. L'informativa contenente il dissenso dovrà essere inserita nella cartella clinica del neonato, e nel caso di parto a domicilio nella cartella ostetrica.

– ***Raccolta e invio di spot ematico***

- Migliorare modalità e tempi di raccolta dello spot ematico (controllo e gestione) nei parti a domicilio.
- Assicurare maggiore coinvolgimento dei Collegi/Ordini delle professioni ostetriche sul tema dello SNE.
- Assicurare l'uniformità nella definizione delle categorie di neonati sottoposti a protocolli speciali.
- Garantire l'impiego di un sistema di trasporto dedicato per il trasferimento degli spot ematici.
- Assicurare l'adeguamento del rispetto della norma per il 100% delle Regioni, utilizzando corrieri che possano effettuare le consegne nei tempi previsti entro 24/48 ore dal prelievo e comunque, solo in casi eccezionali, non oltre le 72 ore dal prelievo.
- Garantire la dotazione di un sistema gestionale di tracciatura e registrazione di spedizione e consegne degli spot ematici.
- Assicurare l'adeguamento del rispetto della norma utilizzando corrieri che possano effettuare le consegne nei tempi previsti, anche in quelle potenziali occasioni in cui ci sono più giorni di festività consecutivi.

- **Laboratori del sistema di screening neonatale: laboratorio di screening neonatale e laboratorio per i test di conferma diagnostica**
 - I laboratori di screening neonatale non debbono seguire regole di territorialità geografica ma di bacino d'utenza conforme alle indicazioni del DM 13 ottobre 2016. A tale proposito, gli accordi interregionali si sono dimostrati efficaci.
 - Il laboratorio di screening neonatale deve rispettare il requisito di essere in possesso dell'accreditamento regionale dei test eseguiti e/o appartenere a strutture accreditate/certificate ISO 9001 o 15189.
 - È fortemente auspicabile che, oltre al controllo di qualità interno, il laboratorio partecipi a programmi per la valutazione esterna di qualità, messi a disposizione dalle società scientifiche, nazionali e/o internazionali, nell'ambito delle malattie metaboliche ereditarie (SIMMESN, ERNDIM/SSIEM).
 - È obbligatorio che tutti i laboratori di screening neonatale lavorino 6/7 giorni, in ottemperanza alla legge vigente.
 - Per raggiungere risultati soddisfacenti in termini di standard qualitativi ed efficienza dello screening, si raccomanda che al personale sanitario, tecnico e amministrativo sia assicurata una formazione e un aggiornamento adeguati ed indirizzati alle peculiarità dello screening neonatale. La formazione degli operatori coinvolti nel sistema SNE deve mirare al raggiungimento e al mantenimento di tutti gli aspetti della qualità (organizzativo, tecnico e comunicativo); il percorso formativo deve coinvolgere tutte le categorie professionali e le discipline che operano nei sistemi SNE.
 - Considerando la variabilità regionale dei sistemi preanalitici di trattamento del campione ematico, si raccomanda una standardizzazione dei processi di preparazione del campione data la tipologia dell'esame richiesto e di automatizzare tali processi mediante specifiche strumentazioni.
 - La tecnologia deve essere adeguata a fornire *performance* analitica tale da ridurre il numero dei falsi positivi ed evitare falsi negativi.
 - È auspicabile utilizzare sistemi che permettano di acquisire informazioni e dati su piattaforme integrate con la gestione del laboratorio centrale e con eventuali cartelle cliniche informatizzate.
 - Si raccomanda una standardizzazione del processo e delle modalità di risposta dell'esito dello screening sia ai genitori che ai vari componenti del sistema screening, sia in caso di positività che di negatività, prevedendo anche il tempo di risposta e della consegna del referto, che deve essere sufficientemente tempestiva anche se il risultato è negativo.
 - Predisporre azioni volte a garantire una comunicazione adeguata ed efficace ai genitori coinvolti in vari punti critici del percorso come: l'invito al test di primo livello presso il centro nascita; il richiamo al secondo livello per approfondimenti e la comunicazione della diagnosi.
 - Prevedere figure professionali specifiche che favoriscano la comunicazione adeguata ed efficace con i genitori e che assicurino loro l'eventuale e opportuna consulenza genetica.
 - È obbligatorio applicare i *Second Tier-Test* nel processo di screening neonatale.
 - Vanno regolamentate le modalità di conservazione e utilizzo del materiale residuo del cartoncino contenente lo spot ematico, sia per finalità diagnostiche e medico legali ma

anche per scopi di ricerca, per garantire l'uniformità delle condizioni di conservazione e le modalità di accesso a livello nazionale.

- Secondo quanto indicato dall'art. 3 (comma b) del DM 13 ottobre 2016, il laboratorio di screening neonatale per la conferma diagnostica biochimica deve garantire l'effettuazione dei test di conferma diagnostica anche in condizione d'urgenza, assicurando una continuità di servizio e garantendo il collegamento con il centro clinico.
- Dati di letteratura confermano che solo i pazienti che sono diagnosticati tempestivamente mediante SNE, come previsto da legge, possono beneficiare di trattamenti terapeutici atti a cambiare il decorso naturale della patologia.
- La conferma diagnostica deve includere la conferma biochimica e, ove necessario, i test genetico-molecolari; la conferma diagnostica deve essere eseguita in strutture certificate ed è necessario che siano rispettati i tempi per la sua esecuzione e la refertazione. È auspicabile che ciò sia raggiunto in modo standardizzato su tutto il territorio nazionale.
- Si raccomanda l'implementazione di sistemi informativi che assicurino il collegamento efficiente tra i vari livelli del sistema SNE e che rendano disponibili informazioni e dati per raggiungere livelli di elevata qualità e di efficacia degli esiti dello SNE. A tal proposito, l'istituzione dell'Archivio Centralizzato sugli esiti degli screening neonatali – come indicato l'art. 3, comma 4 della Legge 167/2016 presso l'Istituto Superiore di Sanità – è altamente auspicabile per completare il collegamento funzionale tra i vari livelli del sistema SNE, con l'obiettivo di rendere disponibili dati per la verifica dell'efficacia, anche in termini di costo, dei percorsi intrapresi.

BIBLIOGRAFIA

1. Park KJ, Park S, Lee E, Park JH, Park JH, Park HD, Lee SY, Kim JW. A population-based genomic study of inherited metabolic diseases detected through newborn screening. *Ann Lab Med* 2016;36(6):561-72.
2. Italia. Legge 19 agosto 2016 n.167. Disposizioni in materia di accertamenti diagnostici neonatali obbligatori per la prevenzione e la cura delle malattie metaboliche ereditarie. *Gazzetta Ufficiale Serie Generale* n. 203 del 31 agosto 2016.
3. Ministero della Salute. Decreto del 13 ottobre 2016. Disposizioni per l'avvio dello screening neonatale per la diagnosi precoce di malattie metaboliche ereditarie. *Gazzetta Ufficiale Serie Generale* n. 267, del 15 novembre 2016.
4. Italia. Decreto del Presidente del Consiglio dei Ministri (DPCM) del 12 gennaio 2017 che aggiorna i LEA. *Gazzetta Ufficiale Serie Generalen*.65 del 18 marzo 2017 - Suppl. Ordinario n. 15.
5. Taruscio D, Kodra Y, Amicosante AMV, Bacco G, Battilomo S, Burlina A, Privitera MG, La Marca G, Leonardi A, Salvatore F, Segato A, Vaccarotto M, Del Favero A. *Screening neonatale esteso in Italia: stato dell'arte al 30 settembre 2018*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2019. (Strumenti di riferimento 19/S2).
6. Taruscio D, Kodra K, Amicosante AMV, Bacco G, Battilomo S, Burlina A, Conti S, La Marca G, Minelli G, Leonardi A, Salvatore F, Segato A, Vaccarotto M, Del Favero A. *Screening neonatale esteso nelle Regioni: monitoraggio dell'attuazione della legge 167/2016 e del DM 13 ottobre 2016. Stato dell'arte al 30 giugno 2017*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2018. (Rapporti ISTISAN 18/11).
7. Burgard P, Cornel M, Di Filippo F, Haege G, Hoffmann GF, Lindner M, Loeber JG, Rigter T, Rupp K, Taruscio D, Weinreich S, Vittozzi L. *Report on the practices of newborn screening for rare disorders implemented in Member States of the European Union, candidate, potential candidate and EFTA Countries*. Brussels: European Union; 2012.
8. Cornel MC, Rigter T, Weinreich SS, Burgard P, Hoffmann GF, Lindner M, Gerard Loeber J, Rupp K, Taruscio D, Vittozzi L. A framework to start the debate on neonatal screening policies in the EU: an Expert Opinion Document. *Eur J Hum Genet* 2014;22(1):12-7.
9. Therrell BL, Padilla CD, Loeber JG, Kneisser I, Saadallah A, Borrajo GJ, Adams J. Current status of newborn screening worldwide: 2015. *Semin Perinatol* 2015;39(3):171-87.
10. Hörster F, Kölker S, Loeber JG, Cornel MC, Hoffmann GF, Burgard P. Newborn Screening Programmes in Europe, arguments and efforts regarding harmonisation: focus on organic acidurias. In: Morava E, Baumgartner M, Patterson M, Rahman S, Zschocke J, Peters V (Ed.) *JIMD Reports volume 32*. Berlin, Heidelberg: Springer; 2016.p. 105-115.

APPENDICE A
Indicazioni nazionali per la predisposizione dell'informativa
sullo screening neonatale su goccia di sangue

Versione inviata alle Regioni e PA il 12 febbraio 2019.

Premessa per la redazione dell'informativa

Il presente documento, redatto dal Centro di Coordinamento Screening Neonatali (CCNS) presso l'ISS, offre delle indicazioni nazionali sui contenuti dell'informativa ai genitori per lo screening neonatale su goccia di sangue che dovrà essere redatta, da ogni Regione e Provincia Autonoma (PA), in una forma grafica, facilmente consultabile (es. dépliant, opuscolo), possibilmente a colori e con delle immagini. Tale materiale dovrà essere reso disponibile sia su supporto cartaceo che elettronico, consultabile sui siti/app/spazi social informativi della Regione/PA. Il testo dovrà essere disponibile non solo in italiano ma anche in inglese e nelle lingue più diffuse tra la popolazione della Regione/PA.

Sul materiale (cartaceo o elettronico) dovranno essere riportati il logo dell'ISS, della Regione/PA nonché i riferimenti telefonici e elettronici per avere ulteriori informazioni.

Possibili adattamenti del testo potranno essere effettuati al fine di aumentare l'efficacia della comunicazione, in relazione alla popolazione destinataria o ad eventuali informative già in uso, ma la struttura e il contenuto del modello nazionale dovranno essere rispettati il più possibile al fine di garantire uniformità su tutto il territorio nazionale. Le Regioni/PA, dopo aver predisposto le proprie informative sulla base delle presenti indicazioni e successivi aggiornamenti, sono invitate a trasmetterle al CCNS che provvederà a darne diffusione attraverso i siti istituzionali del Ministero e dell'Istituto.

Si auspica che l'informativa possa essere offerta ai futuri genitori già nel corso della gravidanza, nelle diverse occasioni del percorso nascita (corsi di accompagnamento, controlli ostetrici, esami clinici, ecc.) così che, quando ricevuta in occasione dell'evento nascita, risulti il più possibile già nota.

Struttura e contenuti dell'informativa

TITOLO

Screening neonatale su goccia di sangue: un test fondamentale per la salute del tuo bambino.

SOTTOTITOLO

Informazioni (o guida) per i genitori

CONTENUTO

Cari Genitori, (opzionale)

vogliamo informarvi di come i primi giorni di vita di vostro/a figlio/a rappresentino un momento unico per effettuare alcuni test utili per la sua salute, tra cui lo screening neonatale su goccia di sangue, che il Servizio Sanitario Nazionale offre gratuitamente a tutti i neonati.

Cos'è lo screening neonatale su goccia di sangue e a cosa serve?

Lo screening neonatale su goccia di sangue è un'attività sanitaria preventiva che consente di individuare precocemente i neonati che potrebbero essere affetti da alcune malattie congenite/ereditarie, anche prima della comparsa dei sintomi. Si tratta di malattie rare, tuttavia, se identificate nei primi giorni di vita, possono essere trattate evitando gravi conseguenze per il neonato, a volte anche fatali. È quindi di vitale importanza che TUTTI i neonati vengano sottoposti a questo test per garantire loro il diritto alla salute. Lo screening neonatale non è solo un test, ma un programma integrato e multidisciplinare di prevenzione che vede molti attori in gioco, oltre a voi genitori e a vostro/a figlio/a: i Punti Nascita dove viene effettuato il prelievo, i laboratori che eseguono i test, i centri clinici che prendono in carico i casi confermati positivi, i vari organismi di coordinamento e di sorveglianza a livello regionale e nazionale.

Come viene effettuato?

Questo screening inizia con un prelievo di qualche goccia di sangue, in genere dal tallone, che si effettua tra la seconda e la terza giornata di vita del neonato, prima della dimissione dal Punto Nascita.

Le gocce di sangue vengono depositate su una speciale carta assorbente, parte di un cartoncino contenente i dati identificativi del neonato. Il cartoncino con il sangue essiccato viene poi inviato al Laboratorio di Screening (*indicare il nome del laboratorio di riferimento*) dove vengono effettuati tutti i test per individuare le malattie sottoposte allo screening (*vedi tabella A*).

Terminate le analisi, il cartoncino verrà conservato presso il Laboratorio per eventuali successive verifiche connesse alle finalità dello screening (*almeno 5 anni*). L'eventuale conservazione prolungata, che potrebbe essere utile per scopi clinici per vostro figlio o per finalità di ricerca, potrà essere da voi autorizzata fornendo uno specifico consenso prima dell'esecuzione del prelievo.

Quando e come conoscerete i risultati dello screening?

Se non si riscontrano valori anomali, cioè il test risulta negativo, non riceverete alcuna comunicazione. In una piccola percentuale di casi, invece, potrebbe essere necessario ripetere il test. In questo caso sarete contattati dal Punto Nascita.

Attenzione: **il richiamo non significa che il bambino sia ammalato, ma che è necessario fare ulteriori controlli.** In alcuni casi può accadere che il campione di sangue sia insufficiente per cui è necessario un'ulteriore prelievo; oppure i neonati con basso peso alla nascita che hanno ricevuto particolari terapie (es. trasfusioni o alimentazione per via parenterale) possono avere alcuni valori del sangue alterati e devono ripetere il test.

Se gli accertamenti successivi dovessero confermare la diagnosi sarà garantita un'immediata presa in carico del neonato nel Centro clinico di riferimento.

Quali malattie possono essere individuate con lo screening neonatale?

Le malattie sottoposte a screening neonatale su goccia di sangue includono la Fibrosi Cistica, l'Ipotiroidismo congenito e la Fenilchetonuria, per le quali la legislazione italiana prevede obbligatoriamente l'offerta dello screening dal 1992. Con la Legge 167 del 2016 sono state aggiunte, allo screening, circa 40 malattie metaboliche ereditarie, si tratta malattie genetiche rare che hanno, nel loro insieme, una frequenza di circa 1 su 2.000 nati. Nella Tabella A troverete indicate le singole patologie incluse nello screening. La tempestiva diagnosi di una malattia metabolica ereditaria consente ai medici di poter adottare, sin dai primi giorni di vita del neonato, le terapie necessarie in grado di migliorare il decorso della malattia e di prevenirne le gravi complicanze.

→ **Note:** Nel caso la Regione preveda ulteriori malattie rispetto alla legge nazionale, è necessario specificare che, per queste malattie aggiuntive, se non comprese nel pannello obbligatorio regionale ma facoltative, i genitori devono esprimere uno specifico consenso allo screening.

I dati personali saranno trattati per le sole finalità dello screening e nel rispetto della normativa vigente sulla privacy. I dati anonimizzati saranno trasmessi all'archivio centralizzato per una verifica, anche in termini di costo, dello screening.

Titolare del trattamento dei dati: Nome e Cognome

Responsabile del trattamento dei dati: Nome e Cognome

Per ogni ulteriore informazione potete chiedere ai medici della Neonatologia o al personale del Laboratorio di Screening XXX o del Centro di Riferimento Regione XXX per lo Screening Neonatale (tel., e-mail, indirizzo)

Nota bene: Sebbene questo screening sia previsto per legge esiste la possibilità di opporvi alla sua effettuazione attraverso l'espressione del vostro dissenso prima dell'esecuzione del prelievo. Tale dissenso sarà annotato nella cartella clinica di vostro/a figlio/a.

Tabella A. Malattie individuate con lo Screening neonatale su goccia di sangue

Gruppo	Acronimo	Malattia
Malattie metaboliche ereditarie		
Difetti nel metabolismo degli aminoacidi	PKU	Fenilchetonuria*
	HPA	Iperfenilalaninemia benigna
	BIOPT (BS)	Deficit della biosintesi del cofattore biopterina
	BIOPT (REG)	Deficit della rigenerazione del cofattore biopterina
	TYR I	Tirosinemia tipo I
	TYR II	Tirosinemia tipo II
	MSUD	Malattia delle urine allo sciroppo d'acero
	CBS	Omocistinuria (difetto di CBS)
MTHFR	Omocistinuria (difetto severo di MTHFR)	
Difetti del metabolismo degli acidi organici	GA I	Acidemia glutarica tipo I
	IVA	Acidemia isovalerica
	BKT	Deficit di beta-chetotilasi
	HMG	Acidemia 3-Ildrossi 3-metilglutarica
	PA	Acidemia propionica
	MUT	Acidemia metilmalonica (Mut)
	Cbl A	Acidemia metilmalonica (Cbl-A)
	Cbl B	Acidemia metilmalonica (Cbl-B)
	Cbl C	Acidemia metilmalonica con omocistinuria (deficit Cbl C)
	CblD	Acidemia metilmalonica con omocistinuria (deficit Cbl D)
	2MBG	Deficit di 2-metil butiril-CoA deidrogenasi
	MAL	Aciduria malonica
	MCD	Deficit multiplo di carbossilasi
Difetti del ciclo dell'urea	CIT I	Citrullinemia I
	CIT II	Citrullinemia tipo II (deficit di Citrina)
	ASA	Acidemia argininosuccinica
	ARG	Argininemia
Difetti dell'ossidazione degli acidi grassi	CUD	Deficit del trasporto della carnitina
	CPT Ia	Deficit di carnitina palmitoil-transferasi I
	CACT	Deficit carnitina acil-carnitina translocasi
	CPT II	Deficit di carnitina palmitoil-transferasi II
	VLCAD	Deficit di acil-CoA deidrogenasi a catena molto lunga
	MTP	Deficit della proteina trifunzionale mitocondriale
	LCHAD	Deficit di 3-idrossi-acil-CoA deidrogenasi a catena lunga
	MCAD	Deficit di acil-CoA deidrogenasi a catena media
	M/SCHAD	Deficit di 3-idrossi-acil-CoA deidrogenasi a catena media/corta
GA II/MADD	Acidemia glutarica tipo II	
Altre malattie	GALT	Galattosemia
	BTD	Difetto di biotinidasi
Altre malattie genetiche		
	FC	Fibrosi cistica
	IC	Ipotiroidismo congenito

*Serie Rapporti ISTISAN
numero di ottobre 2020, 1° Suppl.*

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

Roma, ottobre 2020