Società Italiana Studio Malattie Metaboliche Ereditarie

Società Italiana Screenings Neonatali

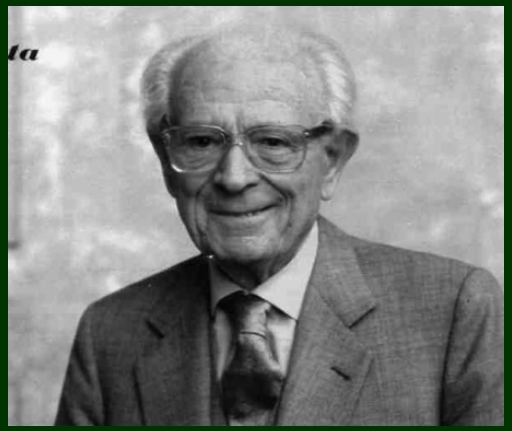
LINEE GUIDA ITALIANE PER LO SCREENING NEONATALE ESTESO E PER LA CONFERMA DIAGNOSTICA

Documento approvato dalla Società Italiana Screening Neonatali (SISN) e dalla Società Italiana Studio Malattie Metaboliche Ereditarie (SISMME)

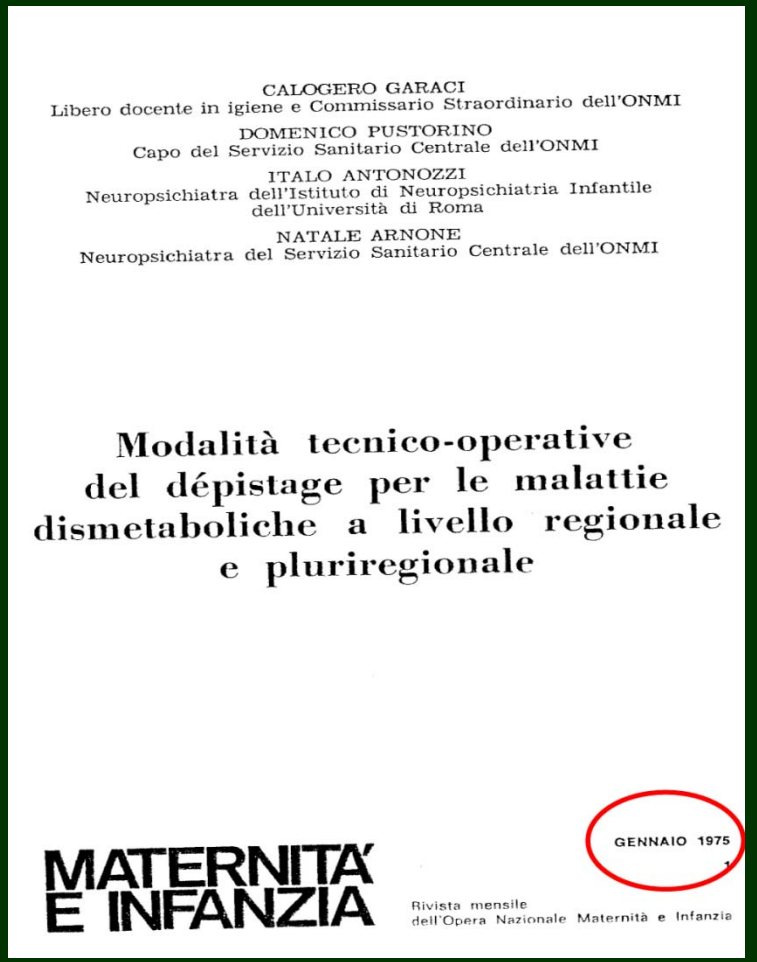
Prof. Italo Antonozzi
Ordinario di Patologia Clinica
Università di Roma "Sapienza"
Direttore UOC Patologia Clinica A
Servizio Malattie Genetico-metaboliche e screening neonatale
Azienda Policlinico Umberto I

GLI INIZI DELLO SCREENING NEONATALE IN ITALIA

Dal 1973 l' Istituto di Neuropsichiatria Infantile della "Sapienza" diretto da G. Bollea e l'Opera Nazionale Maternità e Infanzia attivarono nel Lazio , Abruzzi/Molise e parte della Campania un programma di screening per la PKU che raggiunse in 6 mesi un tetto di circa 100.000 neonati/anno . Il programma restò attivo fino alla abolizione dell' "ente inutile", nel 1976.



Giovanni Bollea



CALOGERO GARACI
Libero docente in igiene e Commissario Straordinario dell'ONMI

DOMENICO PUSTORINO
Capo del Servizio Sanitario Centrale dell'ONMI

ITALO ANTONOZZI
Neuropsichiatra dell'Istituto di Neuropsichiatria Infantile dell'Università di Roma

NATALE ARNONE
Neuropsichiatra del Servizio Sanitario Centrale dell'ONMI

Modalità tecnico-operative del dépistage per le malattie dismetaboliche a livello regionale e pluriregionale

GENNAIO 1975

MATERNITA' E INFANZIA

Rivista mensile dell'Opera Nazionale Maternità e Infanzia

LA SITUAZIONE ATTUALE

dati relativi all'anno 2007 , raccolti a cura della Società Italiana Screenings Neonatali (SISN)

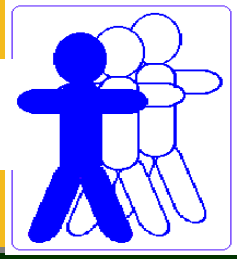


Tabella 2 – Neonati esaminati per HPA, IC e FC e relativa copertura – Anno 2007

	Tabella 2		Esaminati			Copertura %		
	Regione	Nati vivi	HPA	IC	FC	HPA	IC	FC
1 CS	Abruzzo	11428	11628	11628		101.8	101.8	
2 CS	Basilicata	4873	4763	4738		97.7	97.2	
2 CS	Calabria	18107	17899	17899	17899	98.9	98.9	98.9
2 CS	Campania	61800	66841	66841		108.2	108.2	
2 CS	Emilia R.	40518	43984	43984	43984	108.6	108.6	108.6
2 CS	Lazio	52445	66258	66258	66258	126.3	126.3	126.3
1 CS	Liguria	12156	12190	12190	12190	100.3	100.3	100.3
1 CS	Lombardia	96280	98069	98069	98069	101.9	101.9	101.9
1 CS	Marche	14064	14752	14752	14752	104.9	104.9	104.9
	Molise	2507	esaminati da Centri di altre Regioni					
1 CS	Piemonte – V. Aosta	39806	39088	39088	39088	98.2	98.2	98.2
7 CS	Puglia	38224	39298	36635		102.8	95.8	
2 CS	Sardegna	13383	13354	13218		99.8	98.8	
5 CS	Sicilia	49186	55072	55072	55072	112.0	112.0	112.0
4 CS	Toscana	32258	34499	28773	34499	106.9	*	106.9
2 CS	Triveneto	68890	63005	63005	57619	91.5	91.5	83.6
	Umbria	8028	esaminati da Centri di altre Regioni					
33 CS	Totale Italia	563953	580700	572150	439430	103.0	101.5	77.9

12 Prof., 84 Dr.,70 Tecnici (166) impiegati nei 33 centri
Circa 1.8 mln di prestazioni/anno , circa 10.000 /addetto /anno

1 Centro Screening ogni 17.000 neonati !!!

2002-2004 IL PUNTO DI SVOLTA

Dal 1996 al 2007 in Italia sono stati sottoposte a screening tradizionale e diagnosticate le seguenti malattie :

numero neonati	Iperfenil-alaninemie	Ipotiroidismo congenito	Fibrosi cistica	Totale diagnosi
7.046.631	1790	4111		6878
5.330.653			977	

Dal 2000 è disponibile la SPETTROMETRIA MS/MS che diagnostica su una singola goccia di sangue oltre 50 malattie metaboliche ereditarie.
In Italia tale tecnica è utilizzata in Toscana (legge reg) , nel Lazio , in Liguria e nel Veneto come studio pilota , in assenza di disposizioni regionali .

Al 30-10-08 270.609 neonati sottoposti a screening esteso ; diagnosticati : 25acidosi organiche ; 22 dif. ß-ossidazione ;71 aminoacidopatie (inclusa PKU)

incidenza globale di 1:2293 =
stiamo perdendo circa 150 casi ogni anno

POLITICI E TECNICI DOVREBBERO FAR QUALCOSA

SENATO DELLA REPUBBLICA

XV LEGISLATURA

N. 1815

DISEGNO DI LEGGE

d'iniziativa dei senatori BAIO, BASSOLI, BINETTI, BODINI, BOSONE, CAFORIO, EMPRIN GILARDINI, MARINO, ROSSA, SERAFINI, SILVESTRI, VALPIANA, CURSI, GRAMAZIO, MONACELLI, TOTARO, BIANCONI, TOMASSINI, CARRARA, IOVENE, GHIGO, COLLI, LORUSSO, POLLEDRI, MASSIDDA e BURANI PROCACCINI

Norme in materia di diagnosi precoci neonatali obbligatorie in ambito di malattie metaboliche ereditarie

CAMERA DEI DEPUTATI N. 2810

PROPOSTA DI LEGGE

d'iniziativa del deputato BIANCHI

Disposizioni in favore della ricerca sulle malattie rare, della loro prevenzione e cura, nonché per l'estensione delle indagini diagnostiche neonatali obbligatorie

SISMME SISN

Società Italiana Studio Malattie Metaboliche Ereditarie

Società Italiana Screenings Neonatali

LINEE GUIDA PER LO SCREENING NEONATALE ESTESO E LA CONFERMA DIAGNOSTICA 2008

DOCUMENTO REDATTO A CURA DELLA COMMISSIONE AD HOC DELLA SISMME E SISN

APPROVATO DAI DIRETTIVI SISMME E SISN

Coordinatore
Prof. Italo Antonozzi , Università Roma "Sapienza"

Membri Commissione ad hoc

Prof. Alberto Burlina, Università di Padova
Sig. Ubaldo Caruso, Università di Genova
Prof. Roberto Cerone, Università di Genova
Dr. Carlo Corbetta, Osp. Bambini "V. Buzzi", Milano
Dr. Giuseppe Giordano,Università di Padova
Dr. Giancarlo La Marca, Università di Firenze
Dr. Elisabetta Pasquini, Università di Firenze

Maggio 2008

IL METODO USATO : VALUTAZIONE EVIDENCE-BASED

1. RILEVAZIONE DELL'ESISTENTE (2007)
    1.1 Esperienze pubblicate valutate in base ai criteri di evidenza e all'IF
    1.2 Valutazione programmi pilota in Italia
    1.3 Valutazioni dotazioni impiantistiche e di competenze clinico-laboratoristiche
2. DISCUSSIONE EVIDENZE : GRUPPO DI 8 TECNICI
3. STESURA DEL DOCUMENTO INIZIALE
4. PER OGNI PROBLEMA , VALUTAZIONE DI :
    4.1 Grado di evidenza
    4.2Forza della Raccomandazione
5. PUBBLICAZIONE IN BOZZA E DISCUSSIONE TRA I SOCI SISN E SISMME
6. PUBBLICAZIONE DELLA VERSIONE FINALE DELLE LINEE GUIDA (2008)
7. DIFFUSIONE TRA GLI OPERATORI
8. DIFFUSIONE TRA GLI AMMINISTRATORI E LE ASSOCIAZIONI (2009)

http://www.sismme.it/

RACCOMANDAZIONI ESPRESSE NELLE LINEE GUIDA

1. Raccomandazioni Generali e Preliminari

Coordinare clinica e lab

Registri nazionali

Formare gli operatori

Contestualizzare il pannello rispetto alle risorse

RACCOMANDAZIONI GENERALI E PRELIMINARI

1. *L'implementazione dello screening esteso va condotta all'interno di un paradigma di ricerca che assicuri controllo e uniformità delle definizioni diagnostiche dei casi , nonché la standardizzazione dei protocolli terapeutici e di follow-up*
2. *E' indispensabile il coordinamento dei gruppi clinici , con formazione di gruppi cooperativi su singoli argomenti e settori di patologia*
3. *E' essenziale la raccolta centralizzata dei dati clinici ed epidemiologici . Un modello possibile e che ha dato ottimi frutti è quello del Registro dell'Ipotiroidismo Congenito presso l'Istituto Superiore di Sanità, ma deve prevedere una collaborazione attiva dei CSN , che non sia limitata al solo invio delle notizie. Il modello non deve essere confuso con il Registro delle malattie Rare , che ha obiettivi e finalità differenti.*
4. *E' essenziale che una organizzazione indipendente (SISN) raccolga, con un formato unico per tutti i Centri procedure, dati sulle performances e sui costi e tenga un Registro Nazionale dei CSN .*
5. *E' vitale la formazione degli Operatori Clinici e Laboratoristi , con una valutazione delle probabili necessità dei prossimi anni anche con il contributo ed il supporto delle Società Scientifiche nazionali (SISN-SISMME) e internazionali (SSIEM – ISNS) e delle Università. Si raccomandano i corsi ECM .*
6. *La scelta del pannello da sottoporre a screening va contestualizzata rispetto alle situazioni reali (locali) e in particolare alle risorse diagnostiche cliniche e laboratoristche ,all'orientamento delle equipes cliniche presenti, alle proposte delle Associazioni di Pazienti*

RACCOMANDAZIONI ESPRESSE NELLE LINEE GUIDA

2. Il pannello di malattie

	PANNELLO PRINCIPALE	SIGLA	
1	Fenilchetonuria	PKU	A 1
2/3	Deficit biosint/rigen cofattore biopterina	BIOPT	A 2
4	Malattia delle urine allo sciroppo d'acero	MSUD	A 2
5	Tirosinemia tipo I	TYR I	A 2
6	Acidemia Argininosuccinica	ASA	A 2
7	Citrullinemia ASA	CIT	A 2
8	Omocistinuria (CBS deficiency)	HCY	A 2
9	Tirosinemia tipo II	TYR II	A 2
10	Deficit acil CoA deidrogenasi a catena media	MCAD	A 1
11	Deficit drossiacil CoA deidrogenasi a catena lunga	LCHAD	A 2
12	Deficit proteina trifunzionale	TFP	A 2
13	Deficit acil CoA deidrogenasi a catena molto lunga	VLCAD	A 2
14	Deficit Carnitina palmitoil-transferasi II	CPT II	A 2
15	Acidemia glutarica tipo II	GA2	A 2
16	Deficit trasporto della carnitina	CUD	A 2
17	Acidemia glutarica tipol	GA I	A 2
18	Acidemia Isovalerica	IVA	A 2
19	3-Idrossi 3-metil glutarico aciduria	HMG	A 2
20	Deficit del Beta-chetotiolasi	BKT	A 2
21	Acidemia Metilmalonica (A,B)	Cbl A,B	A 2
22	Acidemia Metilmalonica (Mut)	MUT	A 2
23	Acidemia Propionica	PA	A 2
24	Deficit Multiplo carbossilasi	MCD	A2

	PANNELLO SECONDARIO	SIGLA	
25	Iperfenilalaninemia benigna	H-PHE	A 3
26	Citrullinemia tipo II	CIT II	B 2
27	Tirosinemia tipo III	TYR III	B 2
28	Argininemia	ARG	B 4
29	Iper-metioninemia	MET	B 4
30	Deficit Carnitina palmitoil-transferasi (L)	CPT Ia	B 2
31	Deficit acil CoA deidrogenasi a catena corta	SCAD	B 2
32	Deficit Carnitina/acil-carnitina translocasi	CACT	B 2
33	Acidemia Metilmalonica (Cbl C,D)	Cbl C,D	B 2
34	Deficit 3-Metil crotonil-CoA carbossialsi	3MCC	B 2
35	Deficit 2-Metil butiril-CoA deidrogenasi	2MBG	B 2
36	Aciduria 3-Metil glucagonica	3MGA	B 2
37	Defict Isobutiril-CoA deidrogenasi	IBG	B 2
38	Aciduria Malonica	MAL	B 2
39	Iperglicinemia non chetotica	NKHG	I
40	Deficit piruvato carbossilasi	PC	I
41	Deficit Dienoil reduttasi	DE-RED	I
42	Deficit 3-OH acyl-CoA deidrogenasi a catena media/corta	M/SCHAD	I
43	Deficit l chetoacil -CoA deidrogenasi a catena media	MCKAT	I
44	Aciduria 2-Metil 3-idrossi butirrico	2M3HBA	I
45	Encefalopatia Etilmalonica	EE	I

È fortemente raccomandata la revisione periodica, almeno triennale del pannello sulla base delle risultanze cliniche epidemiologiche e medico-sociali

RACCOMANDAZIONI ESPRESSE NELLE LINEE GUIDA

3. Dimensioni del bacino di utenza

Minimo 35.000 neonati
Ottimale 50-100.000 neonati

RACCOMANDAZIONI

1. Centro screening 1: valorizzare le competenze e le esperienze esistenti ed operare sui flussi di campioni , indirizzandoli verso le strutture già funzionanti

2. Centro screening 2: Tali strutture devono assorbire un numero di campioni/anno tale da giustificare gli investimenti in impianti e strumentazione. Il punto di breack-even è attualmente considerato 35.000 campioni/anno e va raggiunto razionalizzando i flussi di campioni e accorpando aree geografiche contigue .

3. Equipe clinica 1:. le aree geografiche vanno accorpate considerando la disponibilità dell'equipe clinica e la necessità di evitare spostamenti disagevoli per le famiglie dei pazienti.

4. Equipe clinica 2: . In considerazione della necessità di integrare diverse reti di competenze e centri diversi (Terapia dell'ipotiroidismo , della Fibrosi cistica ,della PKU , dei FAOD etc) occorre un lungo periodo di sperimentazione organizzativa

5.Generale: Si ritiene che , in base alle condizioni osservate sul territorio nazionale la dimensione ottimale del bacino di utenza debba essere fissata in 50.000 neonati/anno ,con un minimo di 35000

Quindi non 33 centri di screening , come oggi ,ma non più di 10 Centri con organizzazione sopraregionale .
Le Regioni che superano la soglia di 35.000 nati vivi sono :Campania,Emilia-Romagna ,Lazio,Lombardia,Piemonte – V.Aosta,Puglia,Sicilia,Triveneto :ovvero 8 su 21

RACCOMANDAZIONI ESPRESSE NELLE LINEE GUIDA

4. Staff e impianti

I lab li dirigono i Laboratoristi…….

….ma con l'aiuto determinante dei clinici

È indispensabile la certificazione

E il consolidamento analitico

RACCOMANDAZIONI

5.2.1 Personale :

a)Il Direttore del Laboratorio presso cui si eseguono lo screening e le analisi di controllo e conferma deve disporre della Laurea specialistica in Medicina e Chirurgia ovvero in Scienze Biologiche o in Chimica. E' fortemente raccomandata la Specializzazione in una branca della Medicina di Laboratorio coerente con l'attività da svolgere (Biochimica clinica, Patologia Clinica) ovvero in Genetica Medica. Costituisce un titolo rilevante il Dottorato di ricerca svolto in argomenti di Metabolismo , Genetica, Medicina Sperimentale o Pediatria .E' richiesta una esperienza almeno quinquennale nella direzione di laboratori di Patologia clinica, Biochimica clinica , Genetica Medica, Genetica Molecolare.

b) I responsabili delle linee analitiche devono disporre di Laurea specialistica (o breve nel settore della Medicina di Laboratorio) e devono avere seguito corsi di training e specializzazione nello specifico settore . In particolare il responsabile della linea analitica MS/MS deve disporre di una comprovata frequenza a corsi di specializzazione nel settore e/o una pregressa attività di almeno 2 anni nel settore.

c)L'ottimizzazione strumentale e la validazione del metodo, deve essere effettuata da personale specializzato nell'utilizzo della spettrometria di massa tandem, con titoli comprovanti la formazione nel campo della chimica analitica.

d) deve essere prevista la figura del Consulente Clinico , con laurea specialistica in Medicina e Chirurgia, specializzazione in Pediatria ovvero Genetica Medica ovvero Patologia Clinica. Tale figura può confluire in quella del Direttore , ove questi disponga dei predetti requisiti .

5.2.2 Certificazione della struttura

Il Laboratorio deve essere certificato a norma da parte dell'Azienda entro cui opera . La certificazione impiantistica e procedurale ISO 9000:2000 deve essere ottenuta , in via di ottenimento ovvero l'Azienda deve certificare l'inizio delle procedure necessarie.

5.2.3 Linee analitiche coordinate

La struttura analitica dello screening deve avere collegamenti diretti con la struttura analitica deputata alla conferma (vedi oltre) e collegamenti funzionali stretti con un Laboratorio di Patologia clinica di base.

RACCOMANDAZIONI ESPRESSE NELLE LINEE GUIDA

5. Screening , conferma , diagnosi e follow-up

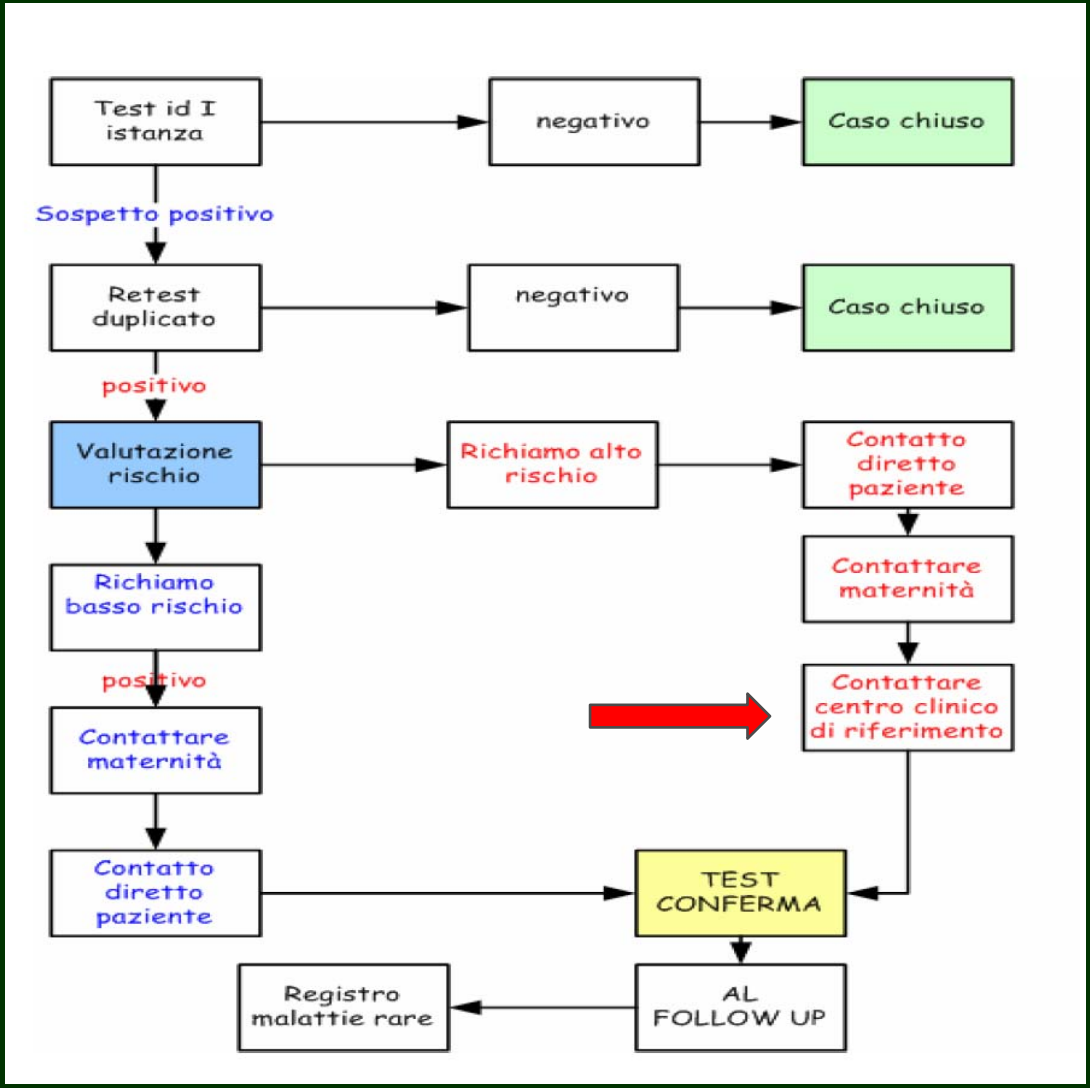
RACCOMANDAZIONI

Le attività di conferma analitica dello short term follow up è opportuno siano eseguite dalla stessa struttura che esegue lo screening,per motivi di omogeneità delle prestazioni e di organizzazione del servizio e per garantire il ritorno di informazioni indispensabile alla corretta operatività del sistema di screening. Questo tipo di organizzazione comporta inoltre significativi risparmi economici.

Screening conferma e diagnosi extra screening usano le stesse tecnologie : quindi laboratorio unico per le tre funzioni

RACCOMANDAZIONI ESPRESSE NELLE LINEE GUIDA

6. Algoritmo del processo : il problema della clinica



Quanti e quali sono i **centri clinici** in grado di fare diagnosi e terapia?

Quante e quali sono le strutture di **Terapia Intensiva neonatale** a cui riferire i pazienti con sintomatologia acuta?

RACCOMANDAZIONI ESPRESSE NELLE LINEE GUIDA

7. La comunicazione con strutture amministrative ,territoriali,e Associazioni dei Pazienti

RACCOMANDAZIONI

Le modalità di comunicazione debbono avere le caratteristiche , nel caso della trasmissione verso l'utenza , di una campagna di informazione , promossa dagli Assessorati alla Sanità e condotta dalle Associazioni dei Pazienti , dalle Associazioni professionali , dalle società scientifiche e, in una parola da tutte le associazioni del terzo settore .

Si raccomanda di utilizzare materiali informativi uniformi e se possibili concordati con gli Assessorati . E' auspicabile , anche se di difficile attuazione nella realtà Italian attuale che tutti i Centri utilizzino moduli uniformi di comunicazione e di refertazione e si raccomanda l'istituzione di un Gruppo di Lavoro ad hoc .

Un modello di notevole interesse è quello degli ACT sheets.

RACCOMANDAZIONI ESPRESSE NELLE LINEE GUIDA

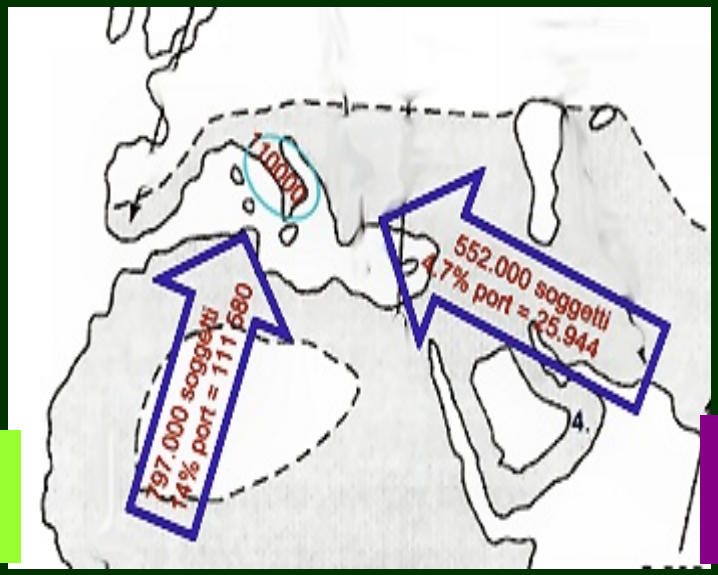
8. I costi

ORGANICO x 50.000 NEONATI X 44 ANALITI	2.367.000 PREST/ANNO, VALORE TARIFFARIO 9.256.320 €					
fattori x def. organico (LUISS ,1996)	**diretti**	**dir laur**	**dir tecn**	**tecn**	**aux**	**TOTALE**
ore totali /anno	1.539	9.074	8.285	15.780	7.890	42.567
unità personale stimate	0,86	5,08	4,64	8,84	4,42	23,83
costo del personale	**120.603**	**406.428**	**278.315**	**397.592**	**220.885**	**1.423.823**
SPESA INVESTIMENTI					Unitario: 1.039.000	259.750
manutenzioni = 8% investimento/anno						83.120
Spesa acquisto e manut apparecchiature						**342.870**
SPESA REAGENTI E CONSUMABILI						**912.656**
SPESA SISTEMA INFORMATICO					**67.000**	**27.050**
MODULISTICA SPESE POSTA ,TF						**52.500**
SPESA/ ANNO / 50.000 CAMPIONI						**2.767.499**
SPESA /CAMPIONE 2007						**55,35**
RAPPORTO VALORE VIRTUALE/SPESA						**3,34**

Stiamo dimenticando qualcosa ?
Le Anemie falciformi e le Talassemie: un problema legato all'immigrazione

La situazione dello screening per le emoglobinopatie è cambiata negli ultimi anni per due motivi :

a) I flussi migratori da zone ad alta frequenza di portatori
b) Le nuove tecniche di screening



Carriers SCD

0.22 % = 122.000

Carriers β Thal

3.33% = 1.650.000



Screening:
"…una goccia di sangue per una migliore qualità di vita…"
"…we must work to ensure that every child has an optimal chance for a healthy start in life…"
Surgeon General David Satcher, February 2001

- Grazie per la vostra attenzione e per la vostra collaborazione !