



Adottata dal DIRETTORE GENERALE in data - 4 OTT. 2017

**OGGETTO: Studio delle Malattie Ereditarie del Metabolismo nel Bambino. Responsabile scientifico Prof. P. Moi. Approvazione Relazione Programmatica e Piano Finanziario 2017**

Pubblicata all'Albo Pretorio dell'Azienda a partire da - 9 OTT. 2017 per 15 giorni consecutivi e posta a disposizione per la consultazione

IL DIRETTORE AMMINISTRATIVO

IL DIRETTORE GENERALE	Dott.ssa Graziella Pintus
Coadiuvato dal	
Direttore Amministrativo	Dott.ssa Laura Balata
Direttore Sanitario	Dott. Vinicio Atzeni

**SU** proposta della Direzione Sanitaria Aziendale

**PREMESSO** che la Regione Sardegna con la L.R. 5 del 13.04.2017 (Legge di stabilità 2017) assegna, a decorrere dall'anno 2017 e per un triennio, il contributo di cui all'art. 13, comma 15, lettera a), della L.R. 7 del 2005, e successive modifiche ed integrazioni a favore dello Studio delle Malattie Ereditarie del Metabolismo condotto presso la Clinica Pediatrica, Talassemie e Malattie Rare;

**VISTA** la nota del Prof. Paolo Moi (NP/2017/5543, allegata alla presente), Responsabile Scientifico del Progetto in oggetto, con la quale trasmette il piano finanziario e il Progetto Scientifico anno 2017 dal titolo "ottimizzazione della fase pre analitica nello Screening Neonatale in Sardegna e studio di altre malattie metaboliche: celiachia e Malattie autoimmuni" sui quali il Direttore Sanitario ha espresso parere favorevole;

**CON** il parere favorevole del Direttore Amministrativo e del Direttore Sanitario;

### DELIBERA

Per le motivazioni espresse in premessa:

- di approvare la relazione programmatica 2017 e il relativo piano finanziario dello Studio delle Malattie Ereditarie del Metabolismo nel Bambino;
- di comunicare la presente deliberazione all'Assessorato Regionale dell'Igiene Sanità e dell'Assistenza Sociale ai sensi dell'art. 29 comma 2, della L.R. n. 10/2006.

**IL DIRETTORE AMMINISTRATIVO**  
Dott.ssa Laura Balata

**IL DIRETTORE SANITARIO**  
Dott. Vinicio Atzeni

**IL DIRETTORE GENERALE**  
Dott.ssa Graziella Pintus



AO Brotzu

**Ospedale Pediatrico  
Microcitemico Antonio Cao**



Sistema Sanitario  
Regione Sardegna

Cagliari 01/06/2017

prot. n°66

**AO BROTZU**

**NP/2017/5543**

del 12/06/2017 ore 08,39

Mittente SC Direzione Medica P. O. Microcit

Assegnatario DIREZIONE GENERALE

Classifica 1.



**Spett.le Direzione Generale  
Azienda Ospedaliera Brotzu**

→ **Spett.le Direzione Sanitaria  
Azienda Ospedaliera Brotzu**

**Spett.le Direzione Amministrativa  
Azienda Ospedaliera Brotzu**

**Piazz.le Ricchi 1,  
Cagliari**

**Ogg:** Contributo per lo Studio delle Malattie Ereditarie del Metabolismo nel Bambino – anno 2017

Il sottoscritto Prof. Paolo Moi, Responsabile della Clinica Pediatrica, Talassemie e Malattie Rare, sottopone alla Vs cortese attenzione il Piano finanziario e il Progetto Scientifico "Ottimizzazione della fase preanalitica nello Screening Neonatale in Sardegna e studio di altre Malattie Metaboliche; Celiachia e Malattie autoimmuni" relativo al Contributo per l'anno 2017 per lo Studio delle Malattie Ereditarie del Metabolismo nel Bambino – L.R. 2/07, articolo 32, comma 5.

Cordiali saluti,

 **AO Brotzu - Cagliari**  
P.O. PEDIATRICO MICROCITEMICO "A. CAO"  
VIA JENNER - 09121 CAGLIARI  
U.O.C. Clinica Pediatrica Talassemie e Malattie Rare  
**Direttore: Prof. Paolo Moi**  
Tel. 070.52965656 - Fax 070.52965558

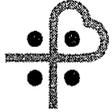
**AZIENDA OSPEDALIERA "G. BROTZU"  
IL DIRETTORE SANITARIO**

*Dott. Vinicio Atzeni*

Sistema Sanitario Regione Sardegna  
Azienda Ospedaliera G. Brotzu  
P.le Ricchi, 1 - 09134 - Cagliari  
P.iva: 02315520920

Clinica Pediatrica, Talassemie  
E Malattie Rare  
Tel: 07052965656 - 5660  
Fax: 07052965558

**Ospedale San Michele**  
P.le Ricchi, 1  
09134 - Cagliari  
www.aobrotzu.it



AO Brotzu

**Ospedale Pediatrico  
Microcitemico Antonio Cao**



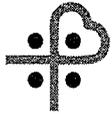
Sistema Sanitario  
Regione Sardegna

---

CONTRIBUTO PER LO STUDIO DELLE  
MALATTIE EREDITARIE DEL METABOLISMO NEL BAMBINO

**“Ottimizzazione della fase preanalitica nello Screening Neonatale in Sardegna  
e studio di altre Malattie Metaboliche; Celiachia e Malattie autoimmuni”**

PROGETTO ANNO 2017



---

**Ottimizzazione della fase preanalitica nello Screening Neonatale in Sardegna**

Referente Scientifico: Dott. Franco Lilliu

Lo screening neonatale è uno dei più importanti programmi di medicina preventiva pubblica. Infatti mediante test specifici è possibile identificare precocemente malattie per cui una terapia specifica permette la prevenzione di complicanze che possano portare fino all'exitus a o gravi danni neurologici permanenti.

Le malattie oggetto di screening neonatale sono le malattie metaboliche ereditarie, la fenilchetonuria, l'ipotiroidismo congenito e la fibrosi cistica.

Recentemente la Regione Sardegna (DGR n. 18/12 del 05/04/2016) ha istituito il Centro Regionale di Screening Neonatale e l'Azienda Ospedaliera Brotzu ha identificato il preciso ruolo dei soggetti coinvolti nello screening neonatale (vedi Del. n.712 del 20/04/2016)

Lo screening neonatale si esegue su campione di sangue prelevato dal tallone del neonato e lasciato essiccare su carta bibula con specifiche e precise caratteristiche

IL prelievo deve essere eseguito tra le 48 e 72 ore dalla nascita.

Il DGR della Regione Sardegna e successivamente il decreto ministeriale del 13/10/2016 recante "Disposizioni per l'avvio dello screening neonatale per la diagnosi precoce di malattie metaboliche ereditarie", pubblicato in Gazzetta Ufficiale (Serie Generale n. 267 del 15-11-2016), precisano inoltre che i dati anagrafici ed anamnestici di ciascun neonato devono essere registrati su supporto informatico e il campione deve essere elaborato come "anonimo" ed identificato mediante codice a barre. Cio' in Sardegna è attuato tramite l'internet application "Bipoint", utilizzata anche in altri Centri Screening Italiani.

La procedura preanalitica successiva al prelievo effettuato dal Punto Nascita, prevede la spedizione "fisica" al Centro di Screening Neonatale di riferimento mediante corriere espresso e "digitale" mediante l'applicativo.

Oltre al primo esame, alcuni neonati ripetono il prelievo, in quanto rientranti in specifici Protocolli speciali d'osservazione, per prematurità, se sottopeso o perchè presentano patologie per le quali le terapie instaurate sono incompatibili per una corretta valutazione del risultato analitico.

La fase preanalitica nello screening neonatale in Sardegna è pertanto attualmente così strutturata:

**Punto nascita**

Prelevamento del campione

Compilazione dei dati sul cartoncino

"Inserimento" dei dati sull'applicativo "Bipoint"

Spedizione "virtuale" dei cartoncini sull'applicativo

Contestuale spedizione dei cartoncini tramite consegna al Corriere.

**Centro Screening.**

Ricezione fisica dei cartoncini consegnati dal Corriere

Verifica dell'idoneità o meno del campione per l'esecuzione dei test.

Aggiornamento e monitoraggio del registro dei Campioni non idonei e dei Neonati sottoposti a Protocolli speciali d'osservazione.

Distacco del campione (talloncino con sangue) , dalla parte contenente i dati Anagrafica, linea premarcata.

Consegna della parte Anagrafica all'Operatore di Segreteria Esperto nell'utilizzo dell'Application.

Lo screening secondo queste procedure è eseguito in Sardegna dal 2012.



In questi anni si sono verificate alcune importanti criticità, rese più evidenti dall'utilizzo di un solo cartoncino screening per via dell'unificazione dei due laboratori di screening unico Centro Screening Regionale:

- Alcuni prelievi ematici non sono adeguati per l'esecuzione dei test (poco sangue, troppo sangue, ect)
- Alcune schede anagrafiche sono compilate dai Punti Nascita con evidenti incongruenze tra cartaceo e digitale
- Alcuni Protocolli o Richiami non vengono immediatamente presi in carico dai Punti Nascita (analisi della comunicazione tra Centro screening e Punti Nascita)

Il prelievo inadeguato comporta impossibilità ad eseguire l'esame in quanto la quantità di sangue prelevata con la punzonatura non è adeguata (troppo o troppo poco) oppure è scarso ovvero non sufficiente per l'esecuzione di tutti i test necessari.

Le incongruenze tra cartaceo e digitale nella compilazione dei campi riguardanti i dati anagrafici e anamnestici comporta ulteriore lavoro di verifica a carico del Centro affinché i dati pervenuti siano inconfutabili.

La comunicazione con i Punti Nascita soprattutto per quanto riguarda il monitoraggio di Protocolli e Richiami, avviene mediante fax e/o telefono, il software in uso permette di comunicare per via telematica con un sistema di messaggistica email (sistema attualmente poco utilizzato).

Scopo del presente studio è quello di valutare il processo di ottimizzazione della fase preanalitica

Obiettivo specifico1: valutare numero dei richiami per campione inadeguato nel 2017 rispetto agli anni precedenti, e conseguente diffusione di materiale informativo sulla modalità di prelievo.

Obiettivo specifico2: valutare la percentuale di schede anagrafiche ed anamnestiche incongruenti rispetto agli anni precedenti, e conseguente diffusione di eventuale tutorial per un uso più appropriato dell'applicativo

Obiettivo specifico3: valutare la percentuale di solleciti inviati per la corretta presa in carico dei Protocolli e Richiami da parte dei Punti Nascita, e conseguentemente trovare ed applicare e nuovi e più veloci metodi di comunicazione tra Centro Screening e Punti Nascita.

### **Altre Malattie Metaboliche:** Mucopolisaccaridosi, Oligosaccaridosi

Referente scientifico: Dott. Franco Lilliu

In Sardegna recentemente è stato diagnosticato un paziente affetto dal MPS all'età di 5 anni. Il grave ritardo diagnostico può comportare la nascita di più di un figlio malato, non conoscendo i genitori la grave patologia di cui è affetto il primo figlio.

Ciò mette in evidenza la necessità di un ampio progetto che coinvolgendo più operatori possa indirizzare verso un sospetto diagnostico precoce.

Le altre patologie metaboliche a cui si intende estendere invece lo studio sono le Oligosaccaridosi.

Il termine oligosaccaridosi si riferisce ad un deficit enzimatico che provoca un accumulo di oligosaccaridi nei



tessuti e nel sistema nervoso. L'escrezione urinaria permette il riscontro diagnostico. Nonostante le oligosaccaridosi condividano alcune caratteristiche cliniche tipiche, tra cui dismorfismi facciali e ritardo mentale progressivo, i sintomi di queste patologie sono assai variabili e, nella maggior parte dei casi, non è possibile identificare segni specificamente connessi alla carenza di un determinato enzima. Per questo motivo, una tecnica di screening che fornisca risultati inequivocabili è di fondamentale importanza per limitare il numero dei costosi saggi enzimatici altrimenti necessari per la corretta diagnosi delle diverse forme di oligosaccaridosi. L'obiettivo primario di questa U.O. sarà quello di avviare sui campioni pervenuti, l'analisi tramite cromatografia su strato sottile (TLC) degli oligosaccaridi e dei glicopeptidi presenti nelle urine dei pazienti con sospetta oligosaccaridosi, che saranno poi sottoposti a test enzimatico per una conferma diagnostica.

**Altre Malattie Metaboliche: Malattia di Wilson**

Referente scientifico: Dott. Georgios Loudianos

La Malattia di Wilson è un disordine genetico del metabolismo del rame, trasmesso con modalità autosomica recessiva, che comporta un progressivo accumulo di questo metallo nell'organismo. Gli organi coinvolti sono principalmente il fegato, il sistema nervoso centrale e la cornea che vengono danneggiati dall'eccesso del rame, la cui tossicità può provocare dei danni tissutali irreversibili. La diagnosi precoce della malattia è di fondamentale importanza poiché il trattamento se iniziato precocemente impedisce l'insorgenza di gravi lesioni. La malattia di Wilson è presente in tutto il mondo ma nella popolazione sarda, dove l'incidenza è di 1:3000 nati vivi, una delle più alte al mondo, lo studio genetico potrebbe essere utilizzato anche in uno screening di massa per la diagnosi e il trattamento precoce della malattia. L'obiettivo di questo progetto è quello di migliorare le strategie di studio della Malattia di Wilson attraverso la ricerca di mutazioni che causano la malattia, con lo scopo di ottenere una sua maggiore comprensione per portare a un miglioramento della diagnosi, della prevenzione e della terapia.

**Celiachia e Malattie Autoimmuni**

Referente Scientifico: Dott. Mauro Congia

Nonostante la Malattia Celiaca sia oramai una malattia "nota", la legge 123/2005, attualmente in vigore, richiede interventi operativi più idonei a "facilitare l'individuazione di celiaci sintomatici o appartenenti a categorie a rischio, a prevenire le complicanze e monitorare le patologie associate, nonché a definire i test diagnostici e di controllo per i pazienti affetti da malattia celiaca". Le linee guida ministeriali del 2008 per la diagnosi e il monitoraggio della celiachia prevedono la tipizzazione HLA come saggio di II livello in caso di anticorpi e/o biopsia dubbi o discrepanti e in categorie a rischio, per esempio familiari di I° grado ivi inclusi i



fratelli. La tipizzazione HLA nei pazienti affetti da CD e nei familiari è effettuata nell' U.O. di Gastroenterologia Pediatrica sin dagli anni 90. Il corretto impiego di questa analisi sembra essere di grande rilievo anche per le implicazioni economiche che la diagnosi di celiachia comporta e per il fatto che i familiari geneticamente suscettibili devono essere periodicamente controllati. Inoltre, nel 2012 l'European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition ha proposto, oltre a quelle già esistenti, ulteriori indicazioni per quanto riguarda l'età pediatrica mirate ad evitare la biopsia duodenale ai piccoli pazienti.

LA nostra U.O. nell'ambito di precedenti progetti per lo studio delle malattie metaboliche si è occupata dello studio di un algoritmo altamente predittivo per evitare la biopsia epatica ai piccoli pazienti con sospetta CD sulla base proprio delle linee guida ESPGHAN. L'obiettivo primario di questo studio, in continuità con il precedente progetto, sarà quello di stabilire il rischio associato all'HLA nell'insorgenza anche di altre malattie autoimmuni come il diabete insulino dipendente o la tiroidite autoimmune.

Prima di poter iniziare questo nuovo studio abbiamo sottomesso il progetto al comitato etico indipendente che ha autorizzato il progetto (del. AOB n.1046 del 15/06,2016). L'azienda ha recepito tale autorizzazione e a sua volta ha deliberato favorevolmente alla conduzione dello studio (vedi allegato). Nell'ultimo trimestre del 2016 e in questi primi mesi del 2017 stiamo raccogliendo i dati clinici, anamnestici e di laboratorio sia retrospettivamente che prospettivamente dei pazienti celiaci pediatrici affetti da tiroidite autoimmune in modo da procedere alla tipizzazione HLA di classe II.

**Riferimenti:**

- [www.aisme.org](http://www.aisme.org)
- [www.malattiadilwilson.org](http://www.malattiadilwilson.org)
- Protocollo per la diagnosi e il follow-up della celiachia. GURI 191/2015, 148-158



AO Brotzu

**Ospedale Pediatrico  
Microcitemico Antonio Cao**



Sistema Sanitario  
Regione Sardegna

CONTRIBUTO PER LO STUDIO DELLE  
MALATTIE EREDITARIE DEL METABOLISMO NEL BAMBINO

**“Ottimizzazione della fase preanalitica nello Screening Neonatale in Sardegna  
e studio di altre Malattie Metaboliche; Celiachia e Malattie autoimmuni”**

PROGETTO ANNO 2017

**PIANO FINANZIARIO**

Spese per personale:.....180.000,00

Spese di gestione laboratorio:.....20.000,00  
(spese per servizi, materiale di consumo o altro)

TOTALE.....200.000,00