

**LINEE DI INDIRIZZO REGIONALI PER L'UTILIZZO DI KIT DIAGNOSTICI
"DRIED BLOOD SPOT KIT" (DBS KIT) DI SCREENING DI MALATTIE DA
ACCUMULO LISOSOMIALE SU SOGGETTI GIOVANI ED ADULTI**

PROGETTO "LisA" (screening malattie Lisosomiali e ASL)

Le malattie da accumulo lisosomiale (LSD) sono un ampio ed eterogeneo gruppo di errori congeniti del metabolismo, caratterizzate da disfunzione di proteine lisosomiali nella maggior parte dei casi di natura enzimatica (1). Tali deficit si traducono in una ridotta o assente degradazione di substrati che si accumulano quindi all'interno del lisosoma. Le manifestazioni cliniche di queste malattie sono in generale multisistemiche, con coinvolgimento di organi parenchimali, ossa, muscolo, sistema nervoso, e progressive, con un quadro clinico spesso associato a grave disabilità, o ad exitus precoce in relazione al tipo di proteina lisosomiale difettosa e all'attività enzimatica residua.

Tali malattie presentano ampia variabilità clinica e possono essere suddivise in forme infantili e forme ad esordio tardivo. Le forme infantili si manifestano durante la prima infanzia e di solito presentano un coinvolgimento rapidamente progressivo, le forme ad esordio giovanile o in età adulta invece si caratterizzano per una progressione più lenta con sintomi più lievi ed una disabilità variabile a seconda del diverso coinvolgimento d'organo.

Il dosaggio dell'attività enzimatica su goccia di sangue raccolto su cartoncino di Guthrie (dried blood spot - DBS) ' un metodo rapido di screening neonatale, che identifica i casi sospetti. La rilevazione di una eventuale alterazione deve obbligatoriamente essere seguita da un test di conferma di attività enzimatica su prelievi di sangue periferico, su colture cellulari, su biopsia muscolare, e diagnosi molecolare. In Campania il dosaggio dell'attività enzimatica su DBS 'disponibile presso i laboratori del CEINGE Biotecnologie avanzate scarl-Franco Salvatore.

A seguito della offerta da parte di aziende farmaceutiche alle aziende sanitarie locali di adottare KIT DIAGNOSTICI "Dried Blood SPOT kit" (DBS KIT) di screening di malattie da accumulo lisosomiale su soggetti adulti, si fa presente che tali test non possono essere considerati una certificazione di diagnosi, che, di fatto, può essere solo prodotta dai presidi della rete regionale, come di seguito descritto.

Le malattie da accumulo lisosomiale (LSD) sono un ampio ed eterogeneo gruppo di errori congeniti del metabolismo, caratterizzate da disfunzione di proteine lisosomiali nella maggior parte

dei casi di natura enzimatica (1). Tali deficit si traducono in una ridotta o assente degradazione di substrati che si accumulano quindi all'interno del lisosoma. Le manifestazioni cliniche di queste malattie sono in generale multisistemiche, con coinvolgimento di organi parenchimali, ossa, muscolo, sistema nervoso, e progressive, con un quadro clinico spesso associato a grave disabilità, o *ad exitus* precoce in relazione al tipo di proteina lisosomiale difettosa e all'attività enzimatica residua.

Tali malattie presentano ampia variabilità clinica e possono essere suddivise in forme infantili e forme ad esordio tardivo. Le forme infantili si manifestano durante la prima infanzia e di solito presentano un coinvolgimento rapidamente progressivo, le forme ad esordio giovanile o in età adulta invece si caratterizzano per una progressione più lenta con sintomi più lievi ed una disabilità variabile a seconda del diverso coinvolgimento d'organo.

Il dosaggio dell'attività enzimatica su goccia di sangue raccolto su cartoncino di Guthrie (dried blood spot - DBS) è un metodo rapido di screening neonatale, che identifica i casi sospetti. La rilevazione di una eventuale alterazione deve obbligatoriamente essere seguita da un test di conferma di attività enzimatica su prelievi di sangue periferico, su colture cellulari, su biopsia muscolare, e diagnosi molecolare. In Campania il dosaggio dell'attività enzimatica su DBS è disponibile presso i laboratori del CEINGE Biotecnologie avanzate scarl-Franco Salvatore.

A seguito della offerta da parte di aziende farmaceutiche alle aziende sanitarie locali di adottare KIT DIAGNOSTICI "Dried Blood SPOT kit" (DBS KIT) di screening di malattie da accumulo lisosomiale su soggetti giovani ed adulti, si fa presente che tali test non possono essere considerati una certificazione di diagnosi, che, di fatto, può essere prodotta solo dai presidi della rete regionale, come di seguito descritto.

Da una parte, la possibilità di utilizzare un kit di screening offerto dalle aziende farmaceutiche presso le aziende sanitarie locali può essere funzionale per velocizzare i tempi di sospetto e diagnosi precoce, ed è in linea con una sanità che guarda al potenziamento delle strutture territoriali, degli ospedali, distretti sanitari, case della comunità, come centro di cura multi specialistico del paziente (missione 6 PNRR; DM 77/22). Tuttavia, in accordo con il piano regionale malattie rare ed il percorso del malato raro in Campania (realizzato su indicazioni nazionali), **l'iter diagnostico e la gestione dei pazienti devono essere affidati a centri regionali con capacità multidisciplinare e specifica expertise, sviluppata nel corso degli anni sia nel campo dell'assistenza, della ricerca e della collaborazione con associazioni, identificati da delibere**

regionali ad hoc. I centri esperti sono chiamati ad attuare i percorsi diagnostici, assistenziali e terapeutici, individualizzati (anche in accordo con la L. 175/2021) per i singoli pazienti affetti da malattia da accumulo lisosomiale.

Il DBS KIT è offerto solo per un numero limitato di malattie lisosomiali. E' bene porre l'attenzione che uno screening negativo non significa escludere che il soggetto sia affetto da una malattia lisosomiale ma solo escludere che sia affetto da una delle malattie comprese nel kit

PERCORSO ASL/TERRITORIALE

I DG delle ASL e delle Aziende Ospedaliere Autonome, dopo aver effettuato un monitoraggio interno presso tutte le strutture ospedaliere e distrettuali, attraverso i referenti aziendali, individueranno le unità ed i medici con expertise ed interesse a partecipare a questo percorso e li comunicheranno alla Direzione Generale Tutela della Salute, al Centro Coordinamento Malattie Rare ed al Tavolo Tecnico Malattie Rare. I medici riceveranno una scheda di percorso per tutti i pazienti con "sospetto" e che saranno avviati allo screening con DBS kits, da compilare attentamente e da consegnare al referente aziendale (Allegato 1).

Il clinico deve acquisire da parte del paziente il consenso informato, compilato in tutte le sue parti prima di poter inviare il campione biologico (Allegato 2).

Ogni 6-12 mesi ci sarà un attento monitoraggio del percorso del paziente. Lo screening attraverso DBS kit potrà avvenire attraverso le infrastrutture presenti sul territorio (es. convenzione con CEINGE; collaborazione pubblico-privato come da offerta da parte di aziende farmaceutiche).

PERCORSO PAZIENTE RARO (DCA 48)

Le aziende sanitarie locali indirizzeranno quindi i soggetti per cui si pone sospetto di malattia da accumulo lisosomiale nei presidi regionali con massima expertise per la patologia oggetto di screening promuovendo la visita presso gli ambulatori dei centri di riferimento

esperti (<https://www.ospedalideicolli.it/malattie-rare-campania/ricerca-centri-accreditati-in-campania/>).

Il medico specialista dei centri di riferimento regionali stabilirà i passaggi ritenuti necessari per il completamento del processo diagnostico.

Nello specifico, l'iter diagnostico prevede (Allegato 3):

1. Visita presso gli ambulatori dei centri di riferimento regionali dove il medico specialista, valutando il paziente, rileva la presenza di segni e sintomi suggestivi di malattia da accumulo lisosomiale.

2. Se confermato il sospetto clinico di malattia, attraverso valutazione anamnestica e clinica del paziente, lo specialista dei centri di riferimento esperti prescrive le indagini atte alla conferma/esclusione della diagnosi e management del paziente.

Il medico specialista provvederà quindi a prescrivere e valutare esami di laboratorio di primo livello o strumentali, esami di secondo e terzo livello.

3. Se confermata la diagnosi di malattia rara, il medico specialista provvederà a:

a) inserire il paziente all'interno del Registro campano per le MR e rilasciare la certificazione di malattia rara;

b) definire protocollo di terapia;

c) contattare gli altri membri del team multidisciplinare per inquadramento specialistico multisistemico;

d) impostare il follow-up;

1. The rapidly evolving view of lysosomal storage diseases.

Parenti G, Medina DL, Ballabio A. EMBO Mol Med. 2021 Feb 5;13(2):e12836. doi: 10.15252/emmm.202012836. Epub 2021 Jan 18.