



Regione Lombardia

LA GIUNTA

DELIBERAZIONE N° XII / 596

Seduta del 10/07/2023

Presidente

ATTILIO FONTANA

Assessori regionali MARCO ALPARONE *Vicepresidente*

ALESSANDRO BEDUSCHI

GUIDO BERTOLASO

FRANCESCA CARUSO

GIANLUCA COMAZZI

ALESSANDRO FERMI

PAOLO FRANCO

GUIDO GUIDESI

ROMANO MARIA LA RUSSA

ELENA LUCCHINI

FRANCO LUCENTE

GIORGIO MAIONE

BARBARA MAZZALI

MASSIMO SERTORI

CLAUDIA MARIA TERZI

SIMONA TIRONI

Con l'assistenza del Segretario Enrico Gasparini

Su proposta dell'Assessore Guido Bertolaso

Oggetto

NUOVE DISPOSIZIONI IN MATERIA DI SCREENING NEONATALE ESTESO (SNE) - ATTIVAZIONE DEL PROGRAMMA REGIONALE DI SCREENING NEONATALE ESTESO ALL'ATROFIA MUSCOLARE SPINALE, AI SENSI DELL'ART. 3, COMMA 3 DELLA L.R. 34/2022

Si esprime parere di regolarità amministrativa ai sensi dell'art.4, comma 1, l.r. n.17/2014:

Il Direttore Generale Giovanni Pavese

Il Dirigente Giovanni Pavese

L'atto si compone di 33 pagine

di cui 23 pagine di allegati

parte integrante



Regione Lombardia

LA GIUNTA

VISTO l'art. 1, comma 229, della Legge 27 dicembre 2013, n. 147 "Disposizioni per la formazione del bilancio annuale e pluriennale dello Stato (Legge di stabilità 2014)", che prevede:

- l'attivazione, a cura delle Regioni e delle PP. AA., di programmi di screening neonatale per la diagnosi precoce di patologie metaboliche ereditarie per la cui terapia, farmacologica o dietetica, esistano evidenze scientifiche di efficacia terapeutica o per le quali vi siano evidenze scientifiche che una diagnosi precoce, in età neonatale, comporti un vantaggio in termini di accesso a terapie in avanzato stato di sperimentazione, anche di tipo dietetico;
- per l'attivazione dei suddetti programmi di screening neonatale, il livello del finanziamento annuale del Servizio sanitario nazionale cui concorre ordinariamente lo Stato è incrementato di 5 milioni di Euro a decorrere dall'anno 2014, incrementati di ulteriori 5 milioni di Euro a decorrere dall'anno 2015;

VISTA la Legge n. 167/2016 *"Disposizioni in materia di accertamenti diagnostici neonatali obbligatori per la prevenzione e la cura delle malattie metaboliche ereditarie"* - così come modificata, a decorrere dal 1.1. 2019, dall'art. 1, comma 544, della Legge n. 145/2018 e, dal 1.3.2022, dall'art. 25, commi 4-ter e 4-quater del D.L. n. 162/2019, convertito con modificazioni dalla Legge n. 8/2020 – che:

- *"ha la finalità di garantire la prevenzione delle malattie metaboliche ereditarie, delle malattie neuromuscolari genetiche, delle immunodeficienze congenite severe e delle malattie da accumulo lisosomiale, attraverso l'inserimento nei livelli essenziali di assistenza (LEA) degli screening neonatali obbligatori, da effettuare su tutti i nati a seguito di parti effettuati in strutture ospedaliere o a domicilio, per consentire diagnosi precoci e un tempestivo trattamento delle patologie"* (art. 1);
- prevede che gli accertamenti diagnostici nell'ambito degli screening neonatali obbligatori di cui all'articolo 1 siano effettuati *"per le malattie metaboliche ereditarie, per le malattie neuromuscolari genetiche, per le immunodeficienze congenite severe e per le malattie da accumulo lisosomiale per la cui terapia, farmacologica o dietetica, esistano evidenze scientifiche di efficacia terapeutica o per le quali vi siano evidenze scientifiche che una diagnosi precoce, in età neonatale, comporti un vantaggio in termini di accesso a terapie in avanzato stato di*



Regione Lombardia

LA GIUNTA

sperimentazione, anche di tipo dietetico” (art. 2);

EVIDENZIATO che la suddetta legge, all'art. 6 in particolare prevede:

1. *“Con la procedura di cui al comma 2, da completare entro sessanta giorni dalla data di entrata in vigore della presente legge, si provvede ad inserire nei LEA gli accertamenti diagnostici neonatali con l'applicazione dei metodi aggiornati alle evidenze scientifiche disponibili, per la diagnosi precoce di patologie metaboliche ereditarie e per la diagnosi delle malattie neuromuscolari genetiche, delle immunodeficienze congenite severe e delle malattie da accumulo lisosomiale.*
2. *“Alla copertura degli oneri derivanti dall'attuazione della legge, valutati in 25.715.000 euro annui per il triennio 2016-2018, in 29.715.000 euro per l'anno 2019, in 31.715.000 euro per l'anno 2020 e in 33.715.000 euro annui a decorrere dall'anno 2021, si provvede, quanto a 15.715.000 euro annui per il triennio 2016-2018, a 19.715.000 euro per l'anno 2019, a 21.715.000 euro per l'anno 2020 e a 23.715.000 euro annui a decorrere dall'anno 2021, mediante la procedura di cui all'articolo 1, comma 554, della legge 28 dicembre 2015, n. 208, nel rispetto degli equilibri programmati di finanza pubblica e, quanto a 10 milioni di euro, mediante corrispondente riduzione dell'autorizzazione di spesa di cui all'articolo 1, comma 229, della legge 27 dicembre 2013, n. 147, come incrementata dall'articolo 1, comma 167, della legge 23 dicembre 2014, n. 190” (...);*

VISTO l'articolo 1, comma 554, della legge 28 dicembre 2015, n. 208 che prevede: *“La definizione e l'aggiornamento dei LEA di cui all'articolo 1, comma 7, del decreto legislativo 30 dicembre 1992, n. 502, sono effettuati con decreto del Presidente del Consiglio dei ministri su proposta del Ministro della salute, di concerto con il Ministro dell'economia e delle finanze, d'intesa con la Conferenza permanente per i rapporti tra lo Stato, le regioni e le province autonome di Trento e di Bolzano e previo parere delle competenti Commissioni parlamentari nonche' con la procedura di cui al comma 559. (...);”*

VISTO il Decreto del Ministero della Salute del 13 ottobre 2016, recante *“Disposizioni per l'avvio dello screening neonatale per la diagnosi precoce di malattie metaboliche ereditarie”;*

VISTO il D.P.C.M. 12/01/2017 recante *“Definizione e aggiornamento dei livelli essenziali di assistenza, di cui all'articolo 1, comma 7, del D. Lgs. 30.12.1992, n. 502”*, e, in particolare, l'art. 38, comma 2, che prevede:



Regione Lombardia

LA GIUNTA

“Nell'ambito dell'attività di ricovero ordinario (...) sono altresì garantite le prestazioni assistenziali al neonato, nonché le prestazioni necessarie e appropriate per la diagnosi precoce delle malattie congenite previste dalla normativa vigente e dalla buona pratica clinica, incluse quelle per la diagnosi precoce della sordità congenita e della cataratta congenita, nonché quelle per la diagnosi precoce delle malattie metaboliche ereditarie individuate con decreto del Ministro della salute in attuazione dell'art. 1, comma 229, della legge 27 dicembre 2013, n. 147, nei limiti e con le modalità definite dallo stesso decreto”;

PRESO ATTO che, ad oggi, non risulta ancora formalizzato il provvedimento nazionale di cui all'art. 6 della citata L. 167/2016 e smi, volto inserire nei LEA gli accertamenti diagnostici neonatali con l'applicazione dei metodi aggiornati alle evidenze scientifiche disponibili, per la diagnosi precoce delle malattie neuromuscolari genetiche, delle immunodeficienze congenite severe e delle malattie da accumulo lisosomiale;

CONSIDERATO che l'Atrofia Muscolare Spinale (SMA):

- è una malattia rara neurodegenerativa a trasmissione autosomica recessiva con incidenza di circa 1:7000 / 1:10.000 nati vivi che provoca un'importante e progressiva debolezza muscolare e ipotonia da degenerazione e perdita dei motoneuroni e rappresenta la prima causa di mortalità infantile;
- la forma più grave della malattia preclude l'acquisizione delle competenze motorie di base come il mantenimento della posizione seduta ed il controllo del capo con aspettativa di vita di 8/9 mesi;
- tutte le forme di SMA sono dovute a problematiche genetiche e in particolare alla perdita di funzione di un gene SMN1;
- l'individuazione precoce della mutazione del gene SMN1 consente il trattamento con terapie che, fornendo all'organismo una copia del gene difettoso o agendo con meccanismi compensativi rispetto al malfunzionamento, consentono il prolungamento della sopravvivenza e un notevole miglioramento delle funzioni motorie;
- il trattamento in fase presintomatica consente ai bambini che ne sono affetti il raggiungimento di uno sviluppo motorio equiparabile ai bambini non affetti;
- il test di screening consiste nell'individuare la delezione del gene SMN1 responsabile del 95% dei casi di SMA;

VISTA la L.R. n. 34 del 29.12.2022 che all'art. 3, comma 3 prevede:

“Per l'esecuzione del test prenatale non invasivo per lo screening delle anomalie



Regione Lombardia

LA GIUNTA

cromosomiche fetali (NIPT) e per l'attuazione del programma sperimentale regionale screening neonatale esteso (SNE) all'atrofia muscolare spinale, è autorizzata per ciascun anno del triennio 2023-2025 la spesa di euro 2.000.000,00 alla missione 13 'Tutela della salute', programma 07 'Ulteriori spese in materia sanitaria' - Titolo 1 'Spese correnti' dello stato di previsione delle spese del bilancio 2023-2025. Per gli esercizi finanziari successivi al 2025 si provvede con legge di approvazione annuale del bilancio dei singoli esercizi finanziari";

RICHIAMATA la DGR n. 110 del 14.05.2018, avente ad oggetto “Disposizioni in materia di screening neonatale esteso (SNE)” che:

- approva, ai sensi del D.P.C.M. 12/01/2017 e del D.M. Salute del 13/10/2016, il documento “Organizzazione dello screening neonatale esteso (SNE) per la diagnosi precoce di malattie metaboliche ereditarie in Regione Lombardia” che, tra l'altro, definisce il Sistema di screening neonatale di Regione Lombardia, individuando come laboratorio di screening neonatale e come laboratorio per i test di conferma diagnostica il Laboratorio di Riferimento Regionale per lo Screening Neonatale – Ospedale dei Bambini “V Buzzi” – ASST FBF/Sacco, in continuità con quanto previsto dalla DGR n. X/4702 del 29/12/2015;
- prevede di remunerare le prestazioni eseguite per lo SNE dal Laboratorio di riferimento Regionale per lo Screening Neonatale, presso l'Ospedale dei Bambini “V Buzzi” – ASST FBF/Sacco, a decorrere dall'anno 2017, mediante la delibera annuale delle funzioni non coperte da tariffe predefinite, nella funzione denominata “Altre attività di rilievo regionale”, utilizzando il medesimo criterio già adottato per la remunerazione dello Screening Neonatale Obbligatorio (SNO), a seguito di relazione annuale delle attività svolte e di rendicontazione annuale dei relativi costi;

RICHIAMATO il Decreto del D.G. Welfare n. 18318 del 06/12/2018 “Costituzione del Coordinamento regionale del sistema screening neonatale esteso, ai sensi della DGR n. 110 del 14.05.2018”;

CONSIDERATI anche gli esiti degli approfondimenti tecnici svolti da specifici gruppi di lavoro individuati nell'ambito del Coordinamento della Rete Regionale di Screening Neonatale in relazione all'ampliamento dello SNE a livello regionale;

RITENUTO, in considerazione di quanto sopra, di attivare un programma regionale di screening neonatale esteso all'Atrofia Muscolare Spinale a partire dal 15.9.2023, al fine di consentire l'adeguamento organizzativo del Laboratorio e dei Centri



Regione Lombardia

LA GIUNTA

Clinici di Riferimento, con una durata iniziale di tre anni con decorrenza dalla relativa attivazione, fatte salve eventuali nuove disposizioni nazionali e regionali;

PRESO ATTO della capacità della Rete sanitaria Lombarda di prendere in carico i pazienti positivi allo screening e di definire PDTA aggiornati in base alle evidenze scientifiche;

RITENUTO conseguentemente di aggiornare le previsioni della DGR n. 110 del 14.05.2018, approvando il documento *“Nuova organizzazione dello screening neonatale esteso (SNE) per la diagnosi precoce di malattie metaboliche ereditarie in Regione Lombardia – Attivazione del programma regionale di screening neonatale esteso all'Atrofia Muscolare Spinale, ai sensi dell'art 3 comma 3 della L.R. 34/2022”*, Allegato 1, parte integrante del presente atto, con i relativi sub-allegati;

PRECISATO che detto documento, tra l'altro, definisce il sistema di screening neonatale di Regione Lombardia, individuando:

- come laboratorio di screening neonatale e come laboratorio per i test di conferma diagnostica il Laboratorio di Riferimento Regionale per lo Screening Neonatale – Ospedale dei Bambini “V. Buzzi”, ASST Fatebenefratelli Sacco di Milano, in continuità con quanto previsto dalla DGR 4702 del 29.12.2015 e dalla DGR XI/110 del 14.5.2018;
- come centri clinici di riferimento (CCR) per Malattie Metaboliche Ereditarie (MME):
 1. IRCCS Fondazione San Gerardo dei Tintori di Monza - Clinica Pediatrica ed Unità di Neonatologia - Università degli Studi di Milano Bicocca - Monza;
 2. IRCCS Fondazione Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico di Milano - Clinica Pediatrica - Università degli Studi di Milano - Milano;
 3. Ospedale San Paolo, ASST Santi Paolo e Carlo - Clinica Pediatrica ed Unità di Neonatologia - dell'Università degli Studi di Milano - Milano;
 4. Ospedale dei Bambini V. Buzzi, ASST Fatebenefratelli-Sacco - Clinica Pediatrica - Università degli Studi di Milano – Milano;



Regione Lombardia

LA GIUNTA

- come centro clinico di riferimento (CCR) per l'Atrofia muscolare spinale o SMA (Spinal muscular atrophy): l'IRCCS Fondazione Istituto Neurologico Carlo Besta - Unità Operativa di Neurologia dello Sviluppo – Milano;
- il Coordinamento della Rete Regionale di Screening Neonatale che verrà costituito con decreto del Direttore Generale della D.G. Welfare con la composizione indicata nell'Allegato 1, parte integrante del presente atto;

PRECISATO che i Centri Clinici di Riferimento (CCR) e le relative afferenze, individuati nel sub-allegato b, potranno essere successivamente modificati o integrati con provvedimento di Giunta regionale;

PRECISATO che la presente delibera sostituisce integralmente le previsioni della DGR n. 110 del 14.05.2018, a decorrere dal 15.09.2023;

RITENUTO di continuare a remunerare le prestazioni eseguite per lo SNE dal Laboratorio di Riferimento Regionale per lo Screening Neonatale, presso l'Ospedale dei Bambini "V. Buzzi" – ASST Fatebenefratelli/Sacco, mediante la delibera annuale delle funzioni non coperte da tariffe predefinite, nella funzione 6 (Screening Neonatale) a seguito di:

- ◆ relazione, in fase di definizione del Bilancio per l'anno successivo, contenente la programmazione delle spese previste per l'anno successivo;
- ◆ relazione annuale delle attività svolte;
- ◆ rendicontazione annuale dei relativi costi;

PRECISATO che i costi per l'attuazione del programma regionale di screening neonatale per l'Atrofia Muscolare Spinale ammontano indicativamente a Euro 1.000.000,00 annui e trovano copertura a valere sul capitolo 14961 del bilancio pluriennale 2023/2025;

STABILITO di pubblicare il presente atto sul Bollettino Ufficiale della Regione Lombardia (BURL) e sul Portale regionale;

VISTI gli artt. 26 e 27, d.lgs. n. 33/2013, che demandano alla struttura competente gli adempimenti previsti in materia di trasparenza e pubblicità;

VISTA la l.r. n. 33 del 30.12.2009 e successive integrazioni e modificazioni;



Regione Lombardia

LA GIUNTA

VAGLIATE ed ASSUNTE come proprie le predette determinazioni;

ALL'UNANIMITA' dei voti, espressi nelle forme di legge;

DELIBERA

1. di attivare un programma regionale di screening neonatale esteso all'Atrofia Muscolare Spinale a partire dal 15.9.2023, al fine di consentire l'adeguamento organizzativo del Laboratorio e dei Centri Clinici di Riferimento, con una durata iniziale di tre anni con decorrenza dalla relativa attivazione, fatte salve eventuali nuove disposizioni nazionali o regionali;
2. di aggiornare le previsioni della DGR n. 110 del 14.05.2018, approvando il documento *"Nuova organizzazione dello screening neonatale esteso (SNE) per la diagnosi precoce di malattie metaboliche ereditarie in Regione Lombardia – Attivazione del programma regionale di screening neonatale esteso all'atrofia muscolare spinale, ai sensi dell'art 3 comma 3 della L.R. 34/2022"*, allegato 1 parte integrante del presente atto, con i relativi sub-allegati;
3. di precisare che detto documento, tra l'altro, definisce il sistema di screening neonatale di Regione Lombardia, individuando:
 - come laboratorio di screening neonatale e come laboratorio per i test di conferma diagnostica il Laboratorio di Riferimento Regionale per lo Screening Neonatale – Ospedale dei Bambini "V.Buzzi", ASST Fatebenefratelli Sacco di Milano, in continuità con quanto previsto dalla DGR 4702 del 29.12.2015 e dalla DGR XI/110 del 14.5.2018;
 - come centri clinici di riferimento (CCR) per Malattie Metaboliche Ereditarie (MME):
 1. IRCCS Fondazione San Gerardo dei Tintori di Monza - Clinica Pediatrica ed Unità di Neonatologia - Università degli Studi di Milano Bicocca - Monza;
 2. IRCCS Fondazione Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico di Milano - Clinica Pediatrica - Università degli Studi di Milano - Milano;
 3. Ospedale San Paolo, ASST Santi Paolo e Carlo - Clinica Pediatrica ed Unità di Neonatologia - dell'Università degli



Regione Lombardia

LA GIUNTA

Studi di Milano - Milano;

4. Ospedale dei Bambini V. Buzzi, ASST Fatebenefratelli-Sacco
- Clinica Pediatrica - Università degli Studi di Milano -
Milano;

- come centro clinico di riferimento (CCR) per l'Atrofia muscolare spinale o SMA (Spinal muscular atrophy): l'IRCCS Fondazione Istituto Neurologico Carlo Besta - Unità Operativa di Neurologia dello Sviluppo – Milano;
 - il Coordinamento della Rete Regionale di Screening Neonatale che verrà costituito con decreto del Direttore Generale della D.G. Welfare con la composizione indicata nell'Allegato 1, parte integrante del presente atto;
4. di precisare che i Centri Clinici di Riferimento (CCR) e le relative afferenze, individuati nel sub-allegato b, potranno essere successivamente modificati o integrati con provvedimento di Giunta regionale;
 5. di precisare che la presente delibera sostituisce integralmente le previsioni della DGR n. 110 del 14.05.2018 a decorrere dal 15.09.2023;
 6. di continuare a remunerare le prestazioni eseguite per lo SNE dal Laboratorio di Riferimento Regionale per lo Screening Neonatale, presso l'Ospedale dei Bambini "V. Buzzi" – ASST Fatebenefratelli/Sacco, mediante la delibera annuale delle funzioni non coperte da tariffe predefinite, nella funzione 6 (Screening Neonatale), a seguito di:
 - ◆ relazione, in fase di definizione del Bilancio per l'anno successivo, contenente la programmazione delle spese previste per l'anno successivo;
 - ◆ relazione annuale delle attività svolte;
 - ◆ rendicontazione annuale dei relativi costi;
 7. di precisare che i costi per l'attuazione del programma regionale di screening neonatale per l'Atrofia Muscolare Spinale ammontano indicativamente a Euro 1.000.000,00 annui e trovano copertura a valere sul capitolo 14961 del bilancio pluriennale 2023/2025;
 8. di attestare che contestualmente alla data di adozione del presente atto si provvede alla pubblicazione di cui agli artt. 26 e 27 del d. lgs. n. 33/2013;



Regione Lombardia
LA GIUNTA

9. di pubblicare il presente atto sul Bollettino Ufficiale della Regione Lombardia (BURL) e sul Portale regionale.

IL SEGRETARIO
ENRICO GASPARINI

Atto firmato digitalmente ai sensi delle vigenti disposizioni di legge

Sub-Allegato A: Modello tipo di Informativa (da redigere su carta intestata dell'Ente).

Regione Lombardia: Programma di Screening Neonatale

"...una goccia di sangue per una migliore qualità di vita..."

Lo screening neonatale nella nostra regione: informazioni per i genitori

Che cos'è lo screening neonatale.

Lo Screening Neonatale (SN) è un programma di prevenzione obbligatorio ed è eseguito in tutto il territorio nazionale. Ha come scopo la diagnosi precoce di alcune malattie ereditarie per cui è previsto un intervento terapeutico che possa modificare lo stato di salute del neonato affetto. Nella nostra regione, tutti i neonati, prima del ritorno a casa dal Nido dell'Ospedale di nascita, sono sottoposti ad un piccolo prelievo di sangue capillare, necessario per l'esecuzione gratuita di alcuni esami di laboratorio, utili per l'individuazione precoce di alcune rare malattie congenite.

Le malattie inserite nello SN sono:

- la diagnosi di Ipotiroidismo Congenito, Fibrosi Cistica, Fenilchetonuria e, in Regione Lombardia, anche per l'Iperplasia Surrenalica Congenita ai sensi della Legge 104/1992 (art. 6) e dal DPCM 9.7.1999;
- la diagnosi delle malattie metaboliche ereditarie contenute nelle tabelle 1 e 2 del D. M. Salute 13.10.2016;
- la diagnosi della Atrofia Muscolare Spinale (SMA) ai sensi della Legge n. 167/2016, e sue successive modifiche ed integrazioni e della L.R. n. 34/2022.

Le malattie oggetto di Screening Neonatale sono malattie rare, di origine genetica, estremamente variabili nella loro incidenza, espressione biochimica, molecolare e clinica. La diagnosi precoce di queste malattie è molto importante, perché consente di iniziare tempestivamente terapie e diete specifiche, prima che si possano determinare gravi danni all'organismo del neonato affetto.

Perché è importante lo screening neonatale.

Lo screening neonatale è la tappa fondamentale di un percorso di prevenzione che consente d'individuare rapidamente, dopo la nascita, bambini affetti da alcune malattie congenite e permette di iniziare precocemente, nei centri clinici di riferimento, ad alta specializzazione, le specifiche terapie con i farmaci o le diete speciali che consentono uno sviluppo normale e/o migliorano notevolmente lo stato di salute del bambino malato. **L'esecuzione dello screening è quindi molto importante per prevenire o limitare i danni, tipici di queste malattie, ed assicurare, al maggior numero di bambini affetti, una buona qualità di vita. Il Laboratorio di Riferimento Regionale per lo Screening Neonatale (LRRSN) dell'Ospedale dei Bambini V. Buzzi (ASST Fatebenefratelli-Sacco) di Milano è il laboratorio regionale a cui vengono inviati, per le analisi, tutti i campioni dei neonati lombardi, ovunque essi siano nati (ospedali pubblici e privati, case di cura private, domicili privati ecc.).**

Le malattie oggetto di screening neonatale.

Nella nostra Regione, lo screening neonatale è oggi attivato, in accordo con gli obblighi di legge, per le seguenti malattie.

a) FIBROSI CISTICA (sigla: FC)

chiamata anche Mucoviscidosi, è una delle più comuni malattie ereditarie presenti nella nostra popolazione ed in Italia si presenta in un bambino ogni 3.500 nati circa. I sintomi, in funzione della diversa espressione del difetto genetico del gene CFTR, possono manifestarsi anche alcuni anni dopo la nascita. La diagnosi precoce di questa malattia consente oggi di applicare tempestivamente le cure specialistiche più adeguate ad assicurare la migliore qualità di vita ai soggetti ammalati. Da un punto di vista laboratoristico, lo screening prevede la misura nel campione neonatale dell'enzima Tripsina (b-IRT); in tutti i neonati con ipertripsinemia (ossia con elevata concentrazione ematica di

b-IRT) viene eseguita l'analisi molecolare del gene CFTR, con ricerca di un pannello di mutazioni a più alta frequenza, che consente d'individuare con più sicurezza e tempestività i neonati a maggior rischio di FC (vedi oltre).

b) **FENILCHETONURIA** (sigla: FCT)

è una malattia ereditaria e nelle regioni italiane si presenta, considerando anche le sue varianti minori (Iperfenilalaninemie-HPA), in un bambino ogni 4.000 nati circa. Dovuta all'accumulo di un aminoacido [Fenilalanina (Phe)], può provocare in alcuni casi danni cerebrali gravi ed irreversibili, se individuata tardivamente. Una dieta particolare, iniziata precocemente dopo la nascita nei pazienti con alte concentrazioni ematiche di PHE e condotta sotto attento controllo medico, permette di evitare questi danni, consentendo uno sviluppo fisico e mentale normale. Da un punto di vista laboratoristico, lo screening prevede la misura nel campione ematico neonatale degli aminoacidi Fenilalanina (b-Phe), Tirosina ed il calcolo del loro rapporto (Fenilalanina/Tirosina).

c) **MALATTIE ENDOCRINOLOGICHE**

- ***Ipotiroidismo Congenito*** (sigla: IC)

L'Ipotiroidismo Congenito (IC) primario è la più frequente malattia endocrina dell'età infantile e pediatrica, è dovuta ad un'alterata o assente funzione della ghiandola tiroidea e si presenta in un bambino ogni 2.500 nati circa. La mancata o insufficiente produzione d'ormoni tiroidei può determinare, se protratta nel tempo, gravi danni, cerebrali e fisici, evitabili con la somministrazione farmacologica precoce e giornaliera d'ormone tiroideo, sotto attento controllo medico. Da un punto di vista laboratoristico, lo screening prevede la misura nel campione neonatale dell'ormone Tireotropina (b-TSH). L'utilizzazione del solo marker biochimico TSH (considerato oggi il marker più sensibile per lo screening neonatale delle forme primarie d'IC) non consente d'individuare le forme, più rare, di IC cosiddetto "centrale".

- ***Iperplasia Surrenalica Congenita da deficit di 21-idrossilasi*** (sigla: ISC)

il termine descrive un gruppo di disordini endocrini ereditari che colpiscono entrambi i sessi con un'incidenza intorno a 1 su 15.000 individui circa. Sono causati da un difetto enzimatico trasmesso geneticamente, che riguarda la sintesi degli ormoni prodotti dalle ghiandole surrenaliche. I segni clinici possono essere molto variabili. La diagnosi precoce di questa malattia consente oggi di iniziare un trattamento terapeutico adeguato che evita i danni derivanti dalle disfunzioni ormonali associate a questa condizione. Da un punto di vista laboratoristico, lo screening prevede la misura nel campione neonatale dell'ormone 17- α -idrossiprogesterone (b-17OHP).

d) **MALATTIE METABOLICHE EREDITARIE (MME)**

Complessivamente, dai dati italiani oggi disponibili riferiti all'anno 2016, si stima che un neonato ogni 2.500 nati sottoposti a Screening Neonatale possa essere individuato come potenzialmente affetto da una delle MME oggetto di screening.

Nello specifico, si evidenziano di seguito i principali gruppi di MME oggetto di SN:

- ***AminoAcidopatie*** (sigla: AA)

In questo gruppo di nove MME (che include anche la Fenilchetonuria) una specifica carenza enzimatica ereditaria può determinare l'incapacità di "processare" correttamente gli aminoacidi introdotti con l'alimentazione e/o derivanti dal processo fisiologico di cosiddetto "catabolismo proteico". Si determina quindi nell'organismo l'abnorme accumulo di questi aminoacidi e/o di loro metaboliti, che possono avere conseguenze tossiche, anche severe, per alcuni organi in particolare, ma non solo, per il Sistema Nervoso Centrale.

- ***Acidemie Organiche*** (sigla: AO)

In questo gruppo di tredici MME, analogamente alle aminoacidopatie, una specifica carenza enzimatica ereditaria può determinare l'accumulo nel sangue di alcuni "acidi" che alterano l'equilibrio "acido-base" dell'organismo, anche in questo caso con effetti tossici anche importanti per alcuni organi e funzioni corporee vitali.

- ***Difetti dell'Ossidazione degli Acidi Grassi*** (sigla: FAO, dall'inglese "Fatty Acid Oxidation")

In questo gruppo di dieci MME, gli enzimi utilizzati per il corretto uso di acidi grassi non sono ereditariamente disponibili o presentano un'attività ridotta. Questa condizione determina una riduzione anche importante della produzione d'energia da parte del nostro organismo, in particolare quando la concentrazione di glucosio (il principale "combustibile" del nostro organismo) tende – anche fisiologicamente - a ridursi. Le conseguenze di una condizione di ridotta disponibilità di componenti energetiche può alterare la funzione di numerosi organi e distretti corporei e, se non individuata e corretta, comporta l'insorgenza di danni d'organo

e sistemici sia acuti (in particolare correlati alla condizione di associata ipoglicemia) sia cronici.

- Difetti del Ciclo dell'Urea (sigla: UCD, dall'inglese "Urea Cycle Defects")

I difetti del ciclo dell'urea (UCD) sono tra i più comuni difetti ereditari del metabolismo, le cui manifestazioni cliniche (ad esordio sia nell'età neonatale che più tardivo) sono principalmente legate all'effetto tossico multi organo dell'ammonio accumulato in eccesso nel soggetto affetto, a causa del difetto enzimatico presente. Fra tutti i possibili UCD, il Programma SNE oggi è in grado di individuare solo quattro difetti: Citrullinemia di tipo I e di tipo II, Argininosuccinico aciduria, Argininemia. L'intervento terapeutico (farmacologico e dietetico) è finalizzato ad evitare l'accumulo di ammonio nei tessuti e negli organi.

- Difetto di Biotinidasi (sigla: BTB)

È una patologia ereditaria che determina un difetto congenito del metabolismo della biotina che, in assenza di trattamento, è caratterizzato da quadri clinici variabili ed anche severi a carico di molti organi.

- Galattosemia (sigla: GAL)

Con il termine di Galattosemia si identificano tre MME, caratterizzate da un difetto del metabolismo del galattosio (zucchero presente naturalmente nel latte, anche materno); in questo gruppo sono incluse una malattia grave potenzialmente fatale se non trattata precocemente dopo la nascita (galattosemia classica da deficit dell'enzima galattosio-1-fostato uridiltransferasi), una forma lieve rara con cataratta (deficit di galattochinasi) ed una forma molto rara di gravità variabile (deficit di galattosio epimerasi). Lo screening della Galattosemia è principalmente indirizzato ad individuare i neonati a rischio per la forma classica severa, ma nel processo di screening possono essere selezionati anche neonati con le altre due forme prima descritte.

Avvertenza importante: per eseguire correttamente lo SNE vengono misurati molti analiti ematici (aminoacidi, acilcarnitine) che, oltre alle MME sopramenzionate, possono rilevare altre condizioni, anche non ereditarie, (ad esempio deficit vitaminici) che possono avere rilievo clinico sia per il neonato sia per la madre. Alcune di queste condizioni sono elencate nella Tabella 3 del D.M. Salute 13.10.2016. Anche per tutte queste condizioni, se individuate, sono previste azioni di segnalazione e controllo.

Modalità di esecuzione dello Screening Neonatale.

Il personale addetto del Punto Nascita esegue la raccolta, tra le 48 e le 72 ore di vita del neonato, di poche gocce di sangue ottenute con prelievo eseguito dal tallone del neonato. Il campione ottenuto viene inviato dal Punto Nascita al Laboratorio di Riferimento Regionale per lo Screening Neonatale con sede all'Ospedale dei Bambini V. Buzzi di Milano ed è utilizzato per l'esecuzione delle analisi di laboratorio per tutte le patologie oggetto di Screening Neonatale.

I campioni sono analizzati tempestivamente all'arrivo in laboratorio e i risultati delle analisi sono inviati all'Ospedale di nascita: se **negativi** (normali), i genitori non riceveranno nessuna comunicazione. In alcuni casi può accadere che il campione di sangue sia **insufficiente** o il risultato delle analisi sia **dubbio**, per cui è necessaria l'esecuzione di un secondo prelievo. In caso di risultato "**non negativo**", sono previste azioni successive di controllo laboratoristico (biochimico e molecolare), per la cui esecuzione sarete contattati dal personale sanitario del Punto Nascita. In caso di **positività confermata** dei test di laboratorio, il neonato viene tempestivamente segnalato al Centro Clinico di Riferimento Regionale per la patologia in oggetto al fine di:

- proseguire il percorso diagnostico (azioni integrate di controllo clinico, laboratoristico e di consulenza genetica) sino alla corretta identificazione o esclusione di una condizione di malattia ereditaria oggetto di Screening Neonatale;
- attivare, ove necessario, di un mirato intervento terapeutico.

Un risultato positivo di un test di screening non significa "malattia", è solo un segnale d'allarme che rende necessaria l'esecuzione di esami d'approfondimento diagnostico. **Solo pochi neonati, richiamati per un test di screening positivo, risulteranno, alla fine, effettivamente ammalati.** Il Personale Medico ed Infermieristico dell'Ospedale di nascita provvederà a fornire tempestivamente alla famiglia ogni informazione relativa all'esecuzione dei test di controllo ed al loro significato.

Ambito di comunicazione dei dati.

La realizzazione dello Screening Neonatale richiede, per l'esecuzione e l'interpretazione corretta delle procedure analitiche, la comunicazione di dati personali del neonato (identificativi, sanitari ed anamnestici) fra le strutture della Rete Regionale di Screening Neonatale (Punto Nascita, Laboratorio di Riferimento Regionale per lo Screening Neonatale e di conferma diagnostica, Centri Clinici di Riferimento).

I casi positivi allo SN, per i quali sia stata confermata la diagnosi, sono comunicati al Registro Nazionale Malattie Rare (RNMR) presso l'Istituto Superiore di Sanità attraverso il Registro Regionale Malattie Rare (ReLMaR), nel rispetto di adeguate misure e accorgimenti di sicurezza per il trattamento dei dati personali sensibili, come previsto dalla normativa vigente.

Tempi di conservazione dei campioni.

Una volta eseguito lo Screening Neonatale, il campione ematico viene precauzionalmente conservato per un periodo di cinque anni presso il Laboratorio di Riferimento Regionale di Screening Neonatale, periodo ritenuto necessario per l'assolvimento di eventuali azioni di controllo e verifica dello stato di salute del neonato. Seguentemente, su espressione di consenso, viene conservato in modo anonimizzato per possibili analisi epidemiologiche e/o di ricerca sulle malattie oggetto di Screening Neonatale o su altre patologie che dovranno entrare nello Screening Neonatale.

L'analisi genetica per lo Screening Neonatale come test di secondo livello.

Per poter individuare, con maggiore sicurezza, i possibili neonati ammalati, il programma di screening neonatale richiede, l'esecuzione di un test aggiuntivo (secondo livello) rappresentato dall'analisi del DNA del neonato per la ricerca di mutazioni. Questo secondo test, eseguito solo nel neonato con una positività al primo livello, consente di individuare, più rapidamente e con maggiore sensibilità, i neonati ammalati ma identifica, in alcuni casi, anche neonati, non ammalati, semplici portatori sani di una mutazione per la patologia d'indagine. Ai genitori è inoltre offerta (e fortemente consigliata) la possibilità d'eseguire una consulenza genetica e lo studio molecolare per meglio definire gli assetti genetici individuali ed il cosiddetto rischio di coppia (rischio d'avere, in future gravidanze, figli affetti dalla malattia) nel caso la mutazione sia portata anche dai genitori.

I genitori che nonostante l'importanza di questo test aggiuntivo siano contrari all'esecuzione del test genetico nel campione del proprio figlio, possono esprimere questa volontà al personale medico di reparto, che provvederà ad informare il Laboratorio di Riferimento Regionale per lo Screening Neonatale: in tal caso, però, essi devono essere responsabilmente consapevoli di **diminuire fortemente, con tale azione di dissenso, la possibilità che il proprio figlio, se ammalato, sia individuato correttamente dal programma di Screening Neonatale**, in quanto l'impossibilità ad eseguire il test genetico previsto dal programma, riduce fortemente la sensibilità (-15% circa) e la sicurezza dello screening. Per tale ragione sarà richiesto ai genitori di sottoscrivere un apposito modulo. In ogni caso, lo screening neonatale, obbligatorio per legge, viene comunque eseguito con i soli test biochimici.

Test del sudore per la Fibrosi Cistica.

Ogni qualvolta viene individuato un neonato portatore di una mutazione nel gene CFTR, viene richiesta l'esecuzione, presso il Laboratorio di Riferimento Regionale per lo Screening Neonatale, di un test di approfondimento funzionale definitivo (test del sudore), affiancato da un colloquio informativo con i genitori, effettuato da personale qualificato del Laboratorio di Riferimento regionale di Screening Neonatale.

Alcune informazioni importanti da ricordare.

Lo screening è un'importante attività di **medicina preventiva** che può evitare, o ridurre fortemente, i danni d'alcune malattie congenite.

Pur utilizzando metodi di laboratorio molto sensibili, nessun programma di screening può individuare tutti i neonati ammalati, presenti nella popolazione esaminata.

I programmi di screening sono studiati per **ridurre al minimo** il disturbo arrecato al neonato ed il disagio per la famiglia: in meno del 5.0% di tutti i neonati si rende necessario l'avvio di procedure (diversamente graduate) di controllo.

Alcuni neonati sono richiamati solo per eseguire un controllo di sicurezza del primo test con risultati "dubbi" oppure perché per ragioni tecniche il prelievo ematico è risultato insufficiente per analisi accurate.

La **positività di un test di screening neonatale** non vuole dire che il bambino sia ammalato, ma significa solo che è necessario fare ulteriori controlli. È tuttavia molto importante che tutti i neonati con risultati positivi facciano i controlli previsti dal programma di screening.

Regione Lombardia: Programma di Screening Neonatale

Attestazione di avvenuta informazione sullo "Screening Neonatale"

Il/la sottoscritto/a (Cognome e nome dei genitori o di chi esercita la patria potestà)

.....
nato/a il esercente la potestà parentale del neonato/a

(Cognome, Nome del neonato/a)

nato/a il presso l'Ospedale/Casa di Cura

Città.....

dichiara

di aver ricevuto il documento informativo "Lo screening neonatale nella nostra regione: informazioni per i genitori" in data e di averne compresi i contenuti.

In particolare dichiara di esser stato/a informato/a che:

- ✓ *lo Screening Neonatale è un'importante attività di medicina preventiva, obbligatoria per legge, che può evitare, o ridurre fortemente, i danni di alcune malattie congenite;*
- ✓ *pur utilizzando metodi e tecnologie di laboratorio molto sensibili, nessun programma di screening può individuare tutti i neonati ammalati, presenti nella popolazione esaminata;*
- ✓ *i programmi di screening, pur studiati per ridurre al minimo il disturbo arrecato al neonato ed il disagio per la famiglia, richiedono in alcuni casi (test di screening positivo) l'attivazione di specifici esami di controllo (evento che si realizza in meno del 5.0 % della popolazione neonatale totale);*
- ✓ *alcuni neonati sono richiamati solo per eseguire un controllo di sicurezza del primo test con risultati "dubbi" o per "campione insufficiente";*
- ✓ *è molto importante che tutti i neonati con risultati positivi facciano i controlli previsti dal programma di Screening Neonatale;*
- ✓ *la positività di un test di Screening Neonatale non vuole dire che il bambino sia ammalato, ma significa solo che è necessario fare ulteriori controlli.*

Dichiara inoltre di esser stato/a informato/a che:

- ✓ *in alcuni casi, il protocollo di screening neonatale richiede l'esecuzione di test genetici, per il quale tuttavia può essere richiesto dai genitori il dissenso all'esecuzione (con riduzione però importante della sensibilità del programma).*

DISSENSO

- ✓ *Il campione viene conservato in modo anonimizzato per possibili analisi epidemiologiche e/o di ricerca sulle malattie oggetto di Screening Neonatale o su altre patologie che dovranno entrare nello Screening Neonatale.*

DISSENSO

Dichiara inoltre che il Personale Sanitario (Medico Neonatologo e/o Personale Infermieristico autorizzato) ha risposto in maniera esauriente ad ogni domanda o dubbio riguardante l'informativa di cui sopra.

Data

Firma della Madre.....

Firma del Padre.....

Firma del Medico Neonatologo/Personale Sanitario referente

Ospedale/Casa di Cura e Reparto (denominazione)

.....

Sub-Allegato A1

Lo screening neonatale della Atrofia Muscolare Spinale (SMA): informazioni per i genitori

Cari Genitori,
con la presente, Vi chiediamo il consenso per far partecipare Vostro/a figlio/a allo Screening Neonatale finalizzato ad identificare pazienti affetti da **Atrofia Muscolare Spinale (SMA)** in fase pre-sintomatica, vale a dire in una fase molto precoce, in cui i segni clinici della condizione non si sono ancora manifestati, allo scopo di iniziare tempestivamente l'eventuale trattamento terapeutico.

Che cos'è lo screening neonatale.

Lo Screening Neonatale (SN) è un programma di prevenzione ed è eseguito in tutto il territorio nazionale. Ha come scopo la diagnosi precoce di alcune malattie ereditarie per cui è previsto un intervento terapeutico che possa modificare lo stato di salute del neonato affetto.

Le malattie oggetto di Screening Neonatale sono malattie rare, di origine genetica, estremamente variabili nella loro incidenza, espressione biochimica, molecolare e clinica. La diagnosi precoce di queste malattie è molto importante, perché consente di iniziare tempestivamente terapie e diete specifiche, prima che si possano determinare gravi danni all'organismo del neonato affetto.

Perché è importante lo screening neonatale.

Lo screening neonatale è la tappa fondamentale di un percorso che consente d'individuare rapidamente, dopo la nascita, bambini affetti da alcune malattie congenite e permette di iniziare precocemente, nei centri clinici di riferimento, ad alta specializzazione, le specifiche terapie con i farmaci o le diete speciali che consentono uno sviluppo normale e/o migliorano notevolmente lo stato di salute del bambino malato.

L'esecuzione dello screening è quindi molto importante per prevenire o limitare i danni, tipici di queste malattie, ed assicurare, al maggior numero di bambini affetti, una buona qualità di vita. Il Laboratorio di Riferimento Regionale per lo Screening Neonatale (LRRSN) dell'Ospedale dei Bambini V. Buzzi (ASST Fatebenefratelli-Sacco) di Milano è il laboratorio regionale a cui vengono inviati, per le analisi, tutti i campioni dei neonati lombardi, ovunque essi siano nati (ospedali pubblici e privati, case di cura private, ecc.).

Modalità di esecuzione dello Screening Neonatale.

Il personale addetto del Punto Nascita esegue la raccolta, tra le 48 e le 72 ore di vita del neonato, di poche gocce di sangue ottenute con prelievo eseguito dal tallone del neonato. Il campione ottenuto viene inviato dal Punto Nascita al Laboratorio di Riferimento Regionale per lo Screening Neonatale con sede all'Ospedale dei Bambini V. Buzzi di Milano ed è utilizzato per l'esecuzione delle analisi di laboratorio per tutte le patologie oggetto di Screening Neonatale.

I campioni sono analizzati tempestivamente all'arrivo in laboratorio e i risultati delle analisi sono inviati all'Ospedale di nascita: se **negativi** (normali), i genitori non riceveranno nessuna comunicazione. In alcuni casi può accadere che il campione di sangue sia **insufficiente** o il risultato delle analisi sia **dubbio**, per cui è necessaria l'esecuzione di un secondo prelievo. In caso di risultato "**non negativo**", sono previste azioni successive di controllo laboratoristico (biochimico e molecolare), per la cui esecuzione sarete contattati dal personale sanitario del Punto Nascita. In caso di **positività confermata** dei test di laboratorio, il neonato viene tempestivamente segnalato al Centro Clinico di Riferimento Regionale per la patologia in oggetto al fine di:

- proseguire il percorso diagnostico (azioni integrate di controllo clinico, laboratoristico e di consulenza genetica) sino alla corretta identificazione o esclusione di una condizione di malattia ereditaria oggetto di Screening Neonatale;
- attivare, ove necessario, di un mirato intervento terapeutico.

Un risultato positivo di un test di screening non significa "malattia", è solo un segnale d'allarme che rende necessaria l'esecuzione di esami d'approfondimento diagnostico. **Solo pochi neonati, richiamati per un test di screening positivo, risulteranno, alla fine, effettivamente ammalati.** Il Personale Medico ed Infermieristico dell'Ospedale di nascita provvederà a fornire tempestivamente alla famiglia ogni informazione relativa all'esecuzione dei test di controllo ed al loro significato.

Ambito di comunicazione dei dati.

La realizzazione dello Screening Neonatale richiede, per l'esecuzione e l'interpretazione corretta delle procedure analitiche, la comunicazione di dati personali del neonato (identificativi, sanitari ed anamnestici) fra le strutture della Rete Regionale di Screening Neonatale (Punto Nascita, Laboratorio di Riferimento Regionale per lo Screening Neonatale e di conferma diagnostica, Centri Clinici di Riferimento). I casi positivi allo SN, per i quali sia stata confermata la diagnosi, sono comunicati al Registro Nazionale Malattie Rare (RNMR) presso l'Istituto Superiore di Sanità attraverso il Registro Regionale Malattie Rare (ReLMaR), nel rispetto di adeguate misure e accorgimenti di sicurezza per il trattamento dei dati personali sensibili, come previsto dalla normativa vigente.

Tempi di conservazione dei campioni.

Una volta eseguito lo Screening Neonatale, il campione ematico viene precauzionalmente conservato per un periodo di cinque anni presso il Laboratorio di Riferimento Regionale di Screening Neonatale, periodo ritenuto necessario per l'assolvimento di eventuali azioni di controllo e verifica dello stato di salute del neonato. Seguentemente, su espressione di consenso, viene conservato in modo anonimizzato per possibili analisi epidemiologiche e/o di ricerca sulle malattie oggetto di Screening Neonatale o su altre patologie che dovranno entrare nello Screening Neonatale.

Cos'è la SMA?

La SMA è una malattia neuromuscolare rara caratterizzata dal punto di vista clinico da paralisi muscolare progressiva dovuta alla perdita del controllo volontario del movimento; lo sviluppo intellettuale è normale. Sulla base della gravità e dell'età di comparsa dei sintomi, la SMA è classificata in 4 forme:

- SMA I (circa il 50-60% dei pazienti): forma più grave, si presenta entro i 6 mesi di età ed ha un'aspettativa di vita inferiore ai 2 anni; la causa di morte è in genere l'insufficienza respiratoria, dovuta alla debolezza dei muscoli intercostali.
- SMA II (circa il 30% dei pazienti): forma di gravità intermedia con comparsa dei sintomi entro i 18 mesi. I bambini affetti non acquisiscono la capacità di camminare senza supporto. Sebbene l'aspettativa di vita sia di poco ridotta, la qualità è in genere piuttosto scadente per via dell'estrema limitazione dei movimenti. Inoltre, quasi sempre i pazienti presentano una grave scoliosi che richiede spesso la correzione chirurgica.
- SMA III: i sintomi compaiono dopo i 18 mesi, ed il decorso è molto variabile. I pazienti possono perdere o meno la capacità di camminare. L'aspettativa di vita è normale, la qualità è compromessa a seconda dell'entità della limitazione del movimento.
- SMA IV: forma più lieve ad esordio adulto (20-60 anni) e progressione lenta.

La causa della SMA è l'assenza o l'alterazione di un gene (SMN1), responsabile della produzione di una proteina fondamentale per la sopravvivenza dei motoneuroni, cioè quelle cellule che trasmettono i segnali ai muscoli consentendo il movimento, la respirazione, la deglutizione.

La SMA si presenta in genere come singoli casi nelle famiglie, poiché è dovuta ad un difetto genetico a trasmissione autosomica recessiva: ciò significa che entrambi i genitori di un paziente SMA, pur essendo in buona salute, sono portatori sani del difetto genetico responsabile della condizione, che si manifesta solo se entrambi lo trasmettono ai figli. Si stima che nasca un bambino affetto da SMA ogni 6-8.000 neonati; i portatori sani sono abbastanza frequenti nella popolazione, circa il 2-3%.

Quali terapie sono oggi disponibili per la SMA?

Fino a pochissimo tempo fa il trattamento della SMA si limitava al ricorso di alcune misure di supporto per prolungare la sopravvivenza dei pazienti, senza modificarne in maniera rilevante la qualità della vita; si trattava dunque di una condizione incurabile e, nel caso delle SMA I e di alcune SMA II, estremamente grave. Negli ultimi anni, sono stati sviluppati diversi trattamenti molto promettenti per la condizione, ormai registrati e regolarmente prescrivibili in Italia. I dati scientifici oggi disponibili dimostrano il netto miglioramento dei pazienti trattati, sebbene questi non guariscano del tutto; tuttavia, appare ormai evidente che il recupero della debolezza muscolare è tanto maggiore quanto più precocemente viene iniziato il trattamento. Pertanto, una diagnosi tempestiva di SMA è di estrema importanza per un maggiore recupero della debolezza muscolare e per il miglioramento della qualità della vita. Alcuni dati preliminari indicano che pazienti con diagnosi probabile di forme gravi di SMA (tipo I o II), trattati prima della comparsa dei sintomi, presentano uno sviluppo motorio quasi sovrapponibile a quello dei bambini non affetti.

MODULO DI CONSENSO INFORMATO: SCREENING NEONATALE ATROFIA MUSCOLARE SPINALE

Il/La/li sottoscritto/a/i

in qualità di genitore/i o tutore legale del minore _____

Nato il _____ presso _____

letto il documento informativo relativo, accetto/accettiamo di far partecipare mio/a/nostro/nostra figlio/a allo Screening Neonatale per l'**Atrofia Muscolare Spinale** utilizzando il cartoncino già prelevato per lo Screening Neonatale obbligatorio e Screening Neonatale Esteso obbligatorio come da informazioni ricevute. Dichiaro inoltre che:

- Ho/abbiamo avuto tempo per pensare cosa comporta decidere che mio/a/nostro/a figlio/a partecipi allo Screening Neonatale per l'Atrofia Muscolare Spinale.
- Ho/abbiamo ricevuto copia del modulo di consenso informato.
- Dò il mio/diamo il nostro consenso affinché il mio/a/nostro/a figlio/a sia inserito nello Screening Neonatale per l'Atrofia Muscolare Spinale:

Sì No

- Desidero che se clinicamente rilevanti i risultati delle analisi eseguite in mio figlio/a mi vengano comunicati:

Sì No

- Dò il mio/diamo il nostro consenso affinché il mio/nostro medico/pediatra di famiglia sia informato circa la partecipazione di mio/a/nostro/a figlio/a a tale Screening Neonatale e circa i risultati se clinicamente rilevanti:

Sì No

- Desidero che il campione venga conservato in modo anonimizzato per possibili analisi epidemiologiche e/o di ricerca sulle malattie oggetto di Screening Neonatale o su altre patologie che dovranno entrare nello Screening Neonatale:

Sì No

- Ci impegniamo, infine, a comunicare tempestivamente ogni eventuale cambiamento di opinione in merito a quanto dichiarato.

Nome del/dei genitore/i(in stampatello):

Firma del genitore 1: Data

Firma del genitore 2: Data

Nome del tutore legale (se applicabile) (in stampatello)

Firma del tutore legale: Data

Nome del testimone (in caso di incapacità del partecipante/genitore/tutore di apporre la firma) (in stampatello):

Firma del testimone: Data.....

Nome del Medico che raccoglie il consenso (in stampatello):

Data.....

Sub-Allegato C

Modello organizzativo per lo Screening Neonatale Esteso (SNE): definizione, comunicazione, richiamo, conferma diagnostica e presa in carico.

Il modello organizzativo regionale per lo screening neonatale esteso, la conferma diagnostica e la presa in carico di neonati è articolato nei seguenti processi/fasi:

a) Processo di screening neonatale: fase informativa

Informazione pre-test: la documentazione informativa e il modulo di consenso da fornirsi a cura del Personale Sanitario dei Punti Nascita sono rispondenti a quanto richiesto dall' art. 2 del DM Salute 13.10.2016 e sono riportati nei Sub-Allegati A e A1 del presente documento. Tali documenti dovranno essere resi disponibili – a cura del personale sanitario del Punto Nascita - ai genitori, prima dell'esecuzione del prelievo ematico di screening; gli stessi documenti informativi possono essere resi disponibili ai genitori anche in periodo prenatale. È responsabilità del Punto Nascita garantire e documentare che i genitori abbiano ricevuto la corretta informazione utilizzando il modello "Attestazione di avvenuta informazione sullo Screening Neonatale" presente nel Sub-Allegato A, le informative sullo Screening della Atrofia Muscolare Spinale ed il relativo consenso informato di cui al Sub-Allegato A1.

b) Processo di screening neonatale: fase preanalitica di prelievo, fase analitica di screening, di conferma diagnostica e di selezione al CCR

- Fase preanalitica di prelievo: per l'effettuazione dello SNE viene utilizzato il campione ematico neonatale derivante dal tallone del neonato disidratato su carta da filtro denominato "dried blood spot (DBS). Il campione è prelevato in tutti i nati vivi, compresi i nati con successivo "exitus" entro le 48-72 ore di vita, nei quali il prelievo è eseguito "peri-mortem"; tale evento è comunicato al Laboratorio di Riferimento Regionale per lo Screening Neonatale (LRRSN).
 - Età al prelievo: al fine di garantire la tempestività di selezione del neonato a rischio e nel rispetto della normativa vigente, la finestra temporale di prelievo (campione basale) è compresa fra le 48-72 ore di vita per tutti i programmi di screening neonatale;
 - Qualità dei prelievi: i Punti Nascita attuano adeguate procedure tecniche per garantire la sicurezza del prelievo e l'assoluta qualità e dei campioni ematici neonatali, in quanto, in ambito di SNE, tale fattore è rilevante per l'efficienza del processo di screening;
 - Invio dei campioni al LRRSN: ogni Punto Nascita, entro un tempo ottimale di 24-48 ore e comunque - solo in casi eccezionali - non oltre le 72 ore dal prelievo, assicura l'invio effettivo e tracciabile, mediante idonei metodi di spedizione, di tutti i campioni raccolti;
 - Categorie neonatali speciali: nel neonato prematuro (età gestazionale <37 settimane) o con peso neonatale non adeguato

all'età, nel neonato patologico e/o sottoposto a terapie speciali, si applicano anche in ambito di SNE le regole e procedure già previste per l'esecuzione dello screening neonatale delle patologie previste dal DPCM 9.7.1999 dalla normativa vigente con raccolta di prelievi aggiuntivi entro il primo mese di vita, secondo protocolli specifici basate su evidenze scientifiche;

- Fase analitica di Screening Neonatale (test basale e test di seconda istanza – 2TT): la fase di screening è di competenza del LRRSN, che la esegue con applicazione di apposite procedure analitiche ed informatiche. Il processo laboratoristico previsto per lo SNE è svolto congiuntamente al processo di screening per le altre patologie incluse nel programma regionale di screening neonatale. Il LRRSN assicura l'effettuazione dei test basali (test di primo livello) entro 24-48 ore dall'arrivo in laboratorio del campione ematico; definisce il pannello dei "test di seconda istanza o second tier test (2TT) da realizzarsi ove possibile – per l'ottimizzazione dell'efficienza operativa – nel campione basale non negativo e ne avvia l'esecuzione con tempestività e nel minor tempo possibile. Gli esiti confermati del test basale di Screening Neonatale sono classificati in quattro categorie:
 - NEGATIVO (condizione N) → nessuna ulteriore azione;
 - BASSO RISCHIO (condizione LR - dall'inglese Low Risk) → richiesta di controllo in campione DBS (ripetizione test basale e/o 2TT) in secondo campione prelevato in età definita dal LRRSN (prelievo da eseguirsi entro 24-48 ore dalla segnalazione, prelievo differito ad età neonatale 15±1 gg) in funzione della tipologia di patologia selezionata;
 - RISCHIO INTERMEDIO (condizione IR - dall'inglese Intermediate Risk) → richiesta di controllo in campione biologico diversificato (plasma, urine, sangue) per analisi di primo accertamento diagnostico; controllo da effettuarsi a cura del Punto Nascita e salvo motivata richiesta del LRRSN, entro 24-48 ore dalla segnalazione, con trasporto, rapido ed immediatamente successivo al prelievo, al LRRSN per l'esecuzione delle attività di follow-up;
 - RISCHIO ELEVATO - ALLARME CLINICO (condizione HR - dall'inglese High Risk) → attivazione delle procedure di segnalazione clinica urgente al CCR dedicato, valutazione del rischio clinico e accordo sulle azioni successive di presa in carico e di trattamento dei neonati, ivi inclusa la gestione intensiva dei neonati in condizioni critiche.
- Fase analitica di conferma diagnostica: il LRRSN esegue le procedure di conferma diagnostica delle patologie oggetto di SNE, con utilizzazione di materiali biologici diversi (plasma, siero, urine, liquido cefalo-rachidiano, sangue DBS), anche in condizioni d'urgenza. Il LRRSN per ogni patologia (o per gruppo di patologie) definisce secondo protocolli specifici, basati su evidenze scientifiche, i markers primari, gli intervalli di riferimento e i test di conferma diagnostica.

- Fase di selezione al Centro Clinico di Riferimento:

- la condizione N è di sola competenza del LRRSN, che ne riferisce al Punto Nascita, secondo le strategie consuete di refertazione e comunicazione;
- la condizione LR prevede unicamente l'interazione diretta fra LRRSN e Punto Nascita;
- la condizione IR, prevede che il LRRSN interagisca contemporaneamente con il Punto Nascita ed il CCR di riferimento che valuterà caso per caso l'esigenza di interagire direttamente con i sanitari del Punto Nascita;
- la condizione HR prevede che il LRRSN interagisca in urgenza sia con il CCR di riferimento per la definizione del rischio clinico sia con il Punto Nascita che provvederà a:
 - porsi in contatto con il CCR per le indicazioni operative di messa in sicurezza del neonato, ivi incluse eventuali procedure clinico/laboratoristiche di primo inquadramento diagnostico;
 - attivare, se richiesta dal CCR, l'organizzazione logistica per garantire – ove necessario – le procedure di trasporto medico assistito, mediante la rete Servizio Trasporto Emergenza Neonatale (STEN) già operativa in Regione Lombardia, al fine di provvedere al ricovero urgente del neonato presso le strutture deputate del CCR.

c) Processo di screening neonatale: Indicatori di processo: il processo di screening è caratterizzato da una serie di standard di processo (SP), finalizzati a garantire l'efficienza del processo. Tali standard ed i relativi indicatori di processo (IP), qui di seguito elencati, costituiscono un sistema di monitoraggio generale del processo di screening:

- Qualità del prelievo (campione insufficiente/inadeguato): SP = la valutazione del dato percentuale di campioni insufficienti consente di verificare l'adeguatezza delle modalità tecniche applicate nei punti nascita per l'esecuzione del prelievo ematico; in funzione delle specifiche già previste per lo screening neonatale obbligatorio delle patologie elencate nel DPCM 9.7.1999. Il limite ottimale è pari ad un valore di 0.5% di campioni insufficienti; IP = calcolo (almeno quadrimestrale) del valore percentuale di campioni insufficienti rispetto al numero totale di campioni ricevuti per punto nascita; valutazione comparativa della distribuzione dei risultati fra i Punti Nascita.
- Età al prelievo: SP = l'outcome clinico del neonato a rischio è correlato alla precocità dell'intervento terapeutico postnatale; la finestra temporale prevista nella fascia 48-72 ore di vita consente di eseguire il prelievo nel rispetto delle normative vigenti, garantendo il pronto avvio del processo di screening; misura l'adesione dei Punti Nascita alle indicazioni temporali di prelievo; IP = calcolo (almeno

quadrimestrale) della distribuzione dell'età di prelievo per punto nascita; valutazione comparativa della distribuzione dei risultati fra i Punti Nascita.

- Età al ricevimento del campione: SP = il tempo che intercorre fra la data di prelievo presso i Punti Nascita e la data di accettazione del campione presso LRRSN è anch'esso essenziale per garantire la precocità dell'intervento terapeutico nel neonato ad alto rischio; misura il tempo di spedizione del campione; IP = calcolo (almeno quadrimestrale) della differenza tra data di accettazione e data di prelievo; valutazione comparativa della distribuzione dei risultati fra i Punti Nascita.
- Tempo analitico o Turn-around-time: SP = il tempo di analisi del campione e di emissione del referto è il terzo fattore che incide sulla tempestività di attivazione del trattamento terapeutico per il neonato ad alto rischio; misura la velocità delle azioni di laboratorio; SP = a) calcolo della differenza fra data di ricevimento del campione e data di esecuzione ed inserimento del risultato nel referto analitico per Punto Nascita; valutazione comparativa della distribuzione dei risultati fra i Punti Nascita; b) nei soli casi HR, misura del tempo tra data di esecuzione ed inserimento del risultato nel referto analitico e data di presa in carico presso il CCR competente.

Allegato 1.

Nuova organizzazione dello screening neonatale esteso (SNE) per la diagnosi precoce di malattie metaboliche ereditarie e dell'atrofia muscolare spinale o SMA (Spinal muscular atrophy) in Regione Lombardia.

1. Le malattie oggetto di screening neonatale esteso (SNE)

Lo screening neonatale esteso (di seguito SNE), ai sensi della Legge n. 167/2016 e successive modificazioni ed integrazioni, è obbligatorio ed è effettuato per la diagnosi precoce delle malattie metaboliche ereditarie elencate nelle Tabelle 1 e 2 del D.M. Salute del 13.10.2016.

Lo SNE viene introdotto come programma regionale per la diagnosi precoce dell'atrofia muscolare spinale o SMA.

2. Informativa/Consenso informato

Lo SNE obbligatorio è effettuato previa idonea informativa fornita agli interessati dagli operatori del punto nascita. Si allega il modello tipo di informativa (**Sub-Allegato A**) che per completezza integra le informazioni relative a tutte le malattie oggetto del programma di screening prenatale.

Per lo Screening della SMA viene utilizzato un consenso informato. Si allega il relativo modello tipo (**Sub-Allegato A1**).

L'eventuale attestazione dell'avvenuta informativa/consenso informato fornita/o agli interessati è di competenza dei Punti nascita che adotteranno le modalità ritenute più opportune.

3. Raccolta, invio e conservazione dello spot ematico

Lo SNE viene eseguito sui nati nelle strutture sanitarie pubbliche o private o a domicilio, utilizzando il campione ematico derivante dal tallone del neonato essiccato su carta bibula (Cartoncino di Guthrie), di seguito indicato come spot ematico.

Lo spot ematico è raccolto, previa idonea informativa/consenso, fra le 48 e le 72 ore di vita del neonato:

- dal personale del Punto Nascita, specificatamente formato, in caso di parto presso una struttura afferente al Sistema Sanitario Nazionale pubblica o privata;
- dal professionista che ha assistito al parto e che provvede all'immediata consegna dello spot ematico al Punto Nascita di riferimento in caso di parto a domicilio.

Per ottimizzare l'utilizzo delle risorse disponibili, lo spot ematico, raccolto ai fini dello screening neonatale obbligatorio delle patologie previste dal DPCM 9.7.1999, è utilizzato anche per l'effettuazione dello SNE obbligatorio e dello Screening per la SMA. Il cartoncino contenente lo spot ematico, firmato dal sanitario o dal responsabile della struttura in cui è stato effettuato il prelievo, deve contenere, oltre ai dati identificativi del nato anche i dati anamnestici e clinici rilevanti per la condizione clinica del nato, quali peso ed età gestazionale, trattamenti e alimentazione del neonato e della madre, le eventuali trasfusioni, le condizioni cliniche particolari, le modalità del parto nonché i riferimenti necessari per

consentire una rapida reperibilità del nato, in caso di richiamo, e una corretta interpretazione dei risultati analitici.

Nei nati pretermine o con peso non adeguato all'età gestazionale o in nutrizione parenterale o trasferiti o dimessi o usciti prima delle 48 ore di vita o ricoverati presso la Terapia Intensiva Neonatale, la raccolta dello spot ematico, da effettuarsi comunque secondo quanto innanzi previsto, deve essere ripetuta nel primo mese di vita, secondo protocolli specifici basati su evidenze scientifiche. Nei neonati da sottoporre a terapia trasfusionale con emocomponenti o emoderivati il campione è prelevato prima dell'intervento, indipendentemente dalle ore di vita del neonato, con ripetizioni del prelievo secondo protocolli specifici basati su evidenze scientifiche.

Lo spot ematico è prelevato su tutti i nati vivi, compresi i nati vivi con successivo exitus entro le 48-72 ore di vita per i quali il prelievo è effettuato «peri-mortem»; tale evento è comunicato al Laboratorio di Riferimento Regionale di Screening Neonatale e, in caso di positività, al Centro Clinico di Riferimento di cui al successivo punto 4.

Tenendo conto delle procedure già in essere nel territorio lombardo, saranno formalizzati con successivo atto regionale e su proposta del Coordinamento della Rete Regionale di Screening Neonatale, protocolli operativi per individuare specifici accorgimenti idonei a garantire la sicurezza relativa alla consegna, trasporto, tracciabilità e conservazione degli spot ematici. Tali protocolli devono anche individuare le modalità e i tempi di conservazione delle registrazioni per ricostruire la tracciabilità degli spot ematici e dei soggetti sottoposti a screening.

Gli spot ematici raccolti nel Punto Nascita sono inviati al Laboratorio di Riferimento Regionale per lo Screening Neonatale di cui al successivo punto 4, 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.

Il materiale biologico residuo derivante dalle attività di screening neonatale va conservato secondo le modalità previste dalla normativa vigente in tema di raccolta e conservazione di materiale biologico.

4. Sistema di screening neonatale

Il Sistema di Screening Neonatale di Regione Lombardia si configura come una rete interaziendale laboratoristico clinico-assistenziale di riferimento regionale (Rete regionale di Screening Neonatale), ad alta sinergia operativa costituita dai Punti Nascita di tutte le strutture afferenti al Sistema Sanitario Nazionale sia pubbliche che private (Ospedali/ASST/IRCCS) presenti sul territorio regionale, dal Laboratorio di Riferimento Regionale per lo Screening Neonatale, dai Centri Clinici di Riferimento in grado di prendere in carico i pazienti positivi. La Rete regionale di Screening Neonatale di Regione Lombardia è organizzata come specificato di seguito.

a) Laboratorio di Riferimento Regionale per lo Screening Neonatale (LRRSN)

Il Laboratorio di Riferimento Regionale per lo Screening Neonatale (LRRSN) viene individuato nell'Ospedale dei Bambini "V. Buzzi" (ASST-Fatebenefratelli-Sacco) di Milano, in continuità con quanto previsto dalla DGR 4702 del 29.12.2015 e dalla DGR XI/110 del 14.5.2018 ed è deputato all'esecuzione del

programma di Screening Regionale e alle conferme diagnostiche secondo la seguente organizzazione:

- **Laboratorio di Screening Neonatale (LSN)**

Il Laboratorio di Screening Neonatale di Regione Lombardia viene individuato in una Sezione del LRRSN ed effettua il test di I livello per lo screening delle malattie ereditarie di cui al punto 1, entro 24-48 ore dall'arrivo dello spot ematico, mediante metodiche idonee aggiornate e validate in base alle nuove evidenze scientifiche. Il LSN garantisce anche l'erogazione, laddove appropriato, del second-tier test, anche genetico molecolare qualora disponibile.

- **Laboratorio per i test di Conferma Diagnostica (LCD)**

Il laboratorio per i test di conferma diagnostica di Regione Lombardia viene individuato in una Sezione del LRRSN ed è incaricato dell'erogazione dei test di conferma diagnostica di II livello per lo SNE mediante metodiche idonee, anche genetico molecolare. Deve garantire l'erogazione dei test di conferma diagnostica anche in condizione d'urgenza, assicurando il collegamento con i Centri Clinici di Riferimento, di cui alla successiva lettera b), e la comunicazione tempestiva dei risultati positivi.

b) Centri Clinici di Riferimento (CCR)

I CCR costituiscono una rete interaziendale clinico-assistenziale di riferimento regionale, ad alta sinergia operativa. I CCR devono operare inoltre in sinergia operativa con il LRRSN ed i Punti Nascita.

Sono deputati a garantire la presa in carico e il trattamento dei neonati riconosciuti affetti da malattie ereditarie oggetto di Screening Neonatale, ivi inclusa la gestione intensiva dei neonati in condizioni critiche.

I CCR per le malattie ereditarie oggetto di Screening Neonatale devono essere provvisti di personale formato e dotazioni adeguate, anche per la gestione tempestiva all'emergenza-urgenza sulle 24 ore.

La presa in carico, la diagnosi ed il trattamento dei pazienti positivi avverrà secondo PDTA regionali ben definiti. Nel corso della presa in carico devono essere effettuate tutte le indagini necessarie per formulare una corretta diagnosi differenziale.

I CCR sono responsabili della stesura e dell'aggiornamento dei PDTA che definiscono la completa presa in carico del nato patologico. Le competenze dei CCR e i percorsi di presa in carico secondo i PDTA regionali saranno costantemente monitorati dal Coordinamento Regionale della Rete di Screening Neonatale (punto 4c). I CCR eseguono, inoltre, i follow up dei bambini positivi nonché, nell'ambito della rete delle malattie rare, stabiliscono le relazioni con i servizi territoriali inclusa la pediatria di libera scelta. Il CCR si avvale per il follow up dei bambini positivi dei Presidi della Rete Malattie Rare individuati per la specifica patologia.

L'elenco dei CCR, le afferenze dei vari Ospedali ai CCR e le relative specifiche competenze sono riportati nel **Sub-Allegato B** e potranno essere soggette a rivalutazione da parte del Coordinamento Regionale della Rete di Screening

Neonatale, secondo le necessità e le implementazioni del programma di Screening Neonatale approvate con atto regionale.

c) Coordinamento della Rete Regionale di Screening Neonatale (CRRSN)

Il Coordinamento della Rete Regionale di Screening Neonatale ha il compito di governare e monitorare le attività della Rete Regionale Screening Neonatale nel suo complesso a livello regionale.

Ai sensi dell'art. 4, lett. d) del D.M. Salute del 13.10.2016, il Coordinamento della Rete Regionale dello Screening Neonatale verrà costituito con decreto del Direttore Generale della D.G. Welfare con la seguente composizione:

- 2 referenti della D.G. Welfare competenti per materia, di cui uno con funzione di Coordinatore e uno con funzione di segreteria;
- il Responsabile del Laboratorio di Riferimento Regionale per lo Screening Neonatale;
- i Responsabili dei Centri Clinici di Riferimento per le malattie oggetto di SNE;
- il Responsabile del Centro di Coordinamento della Rete Regionale Malattie Rare presso l'IRCCS Istituto di Ricerche Farmacologiche "Mario Negri" di Ranica (BG);
- 2 coordinatori della Rete Regionale Materno-Infantile;
- 2 coordinatori della Rete Regionale Pediatrica.

Nello svolgimento delle sue attività il Coordinamento della Rete Regionale di Screening Neonatale potrà coinvolgere anche altri referenti (ad es. rappresentanti della Società scientifiche di riferimento, delle associazioni professionali e delle Associazioni dei Pazienti maggiormente rappresentative, ecc.).

5. Comunicazione, richiamo, conferma diagnostica e presa in carico per lo SNE

In caso di risultato positivo dello SNE al test di primo e/o secondo livello, il LRRSN comunica immediatamente il risultato al Punto Nascita e, in caso di confermata positività, anche al CCR, secondo modalità operative definite nel **Sub-Allegato C**.

Il LRRSN garantisce la conferma diagnostica di secondo livello, anche mediante l'erogazione di test genetico molecolari qualora disponibili, previa acquisizione dell'ulteriore consenso informato al trattamento dei dati sanitari e genetici.

I CCR, nel corso della presa in carico, devono comunicare ai genitori naturali o al soggetto che esercita la responsabilità genitoriale sul neonato tutti i risultati delle indagini cliniche e strumentali necessarie per formulare una corretta diagnosi differenziale.

In caso di conferma positiva allo SNE ai genitori è assicurata la successiva consulenza genetica, che può comprendere, se disponibile e clinicamente opportuno, anche la valutazione genetico-molecolare dei familiari. Al riguardo si richiama l'art. 5 "*Diagnosi della malattia e riconoscimento del diritto all'esenzione*" del D.M. 18 maggio 2001, n. 279, che al comma 2 prevede: "*I presidi della Rete assicurano l'erogazione in regime di esenzione dalla partecipazione al costo delle prestazioni finalizzate alla diagnosi e, qualora necessarie ai fini della diagnosi di malattia rara di origine ereditaria, le indagini genetiche sui familiari dell'assistito. I relativi oneri sono a totale carico dell'azienda unità sanitaria locale di residenza dell'assistito*".

I casi positivi allo SNE, per i quali sia stata confermata la diagnosi, sono comunicati al Registro nazionale malattie rare attraverso il registro regionale malattie rare, come già previsto e per i fini indicati dal D.M. n. 279/2001, utilizzando le denominazioni e i relativi codici di esenzione presenti nell'Allegato 7 al DPCM 12.1.2017, nel rispetto di adeguate misure e accorgimenti di sicurezza per il trattamento dei dati personali particolari, come previsto dalla vigente normativa in materia di privacy.

Riferimenti normativi:

- Legge 27 dicembre 2013, n. 147 *“Disposizioni per la formazione del bilancio annuale e pluriennale dello Stato (Legge di stabilità 2014)”* (art. 1, comma 229);
- Legge 19.8.2016 n.167 *“Disposizioni in materia di accertamenti diagnostici neonatali obbligatori per la prevenzione e la cura delle malattie metaboliche ereditarie”*, così come modificata, a decorrere dal 1.1. 2019, dall'art. 1, comma 544, della Legge n. 145/2018 e, dal 1.3.2022, dall'art. 25, commi 4-ter e 4-quater del D.L. n. 162/2019, convertito con modificazioni dalla Legge n. 8/2020;
- Decreto del Ministero della Salute, recante *“Disposizioni per l'avvio dello screening neonatale per la diagnosi precoce di malattie metaboliche ereditarie”* del 13.10.2016 (pubblicato nella G.U. n. 267 del 15.11.2016);
- D.P.C.M. 12.1.2017 *“Definizione e aggiornamento dei livelli essenziali di assistenza, di cui all'articolo 1, comma 7, del D. Lgs. 30.12.1992, n. 502”*, (pubblicato nella G.U. n. 65 del 18.3.2017 ed entrato in vigore il 19.3.2017), ed, in particolare l'art. 38, comma 2, che prevede:
“Nell'ambito dell'attività di ricovero ordinario (...) sono altresì garantite le prestazioni assistenziali al neonato, nonché le prestazioni necessarie e appropriate per la diagnosi precoce delle malattie congenite previste dalla normativa vigente e dalla buona pratica clinica, incluse quelle per la diagnosi precoce della sordità congenita e della cataratta congenita, nonché quelle per la diagnosi precoce delle malattie metaboliche ereditarie individuate con decreto del Ministro della salute in attuazione dell'art. 1, comma 229, della legge 27 dicembre 2013, n. 147, nei limiti e con le modalità definite dallo stesso decreto”.
- Legge 145 del 30/12/18 (comma 544)
Bilancio di previsione dello Stato per l'anno finanziario 2019 e bilancio pluriennale per il triennio 2019-2021 che prevede prevede l'inserimento nello SNE delle patologie neuromuscolari genetiche, delle immunodeficienze congenite severe e delle malattie da accumulo lisosomiale e che, contestualmente, stanziava 29.715.000 euro annui.
- DL. 162 del 30/12/19 (art. 25 comma 4 ter introdotto in sede di conversione dalla L. 8 del 28/02/2020)

Disposizioni urgenti in materia di proroga di termini legislativi, di organizzazione delle pubbliche amministrazioni, nonché di innovazione tecnologica che incrementa lo stanziamento precedente a copertura dei costi dello SNE in 31.715.000 euro per l'anno 2020 e in 33.715.000 euro annui a decorrere dall'anno 2021.

- L.R. n. 34 del 29.12.2022 che all'art. 3, comma 3 prevede:
“Per l'esecuzione del test prenatale non invasivo per lo screening delle anomalie cromosomiche fetali (NIPT) e per l'attuazione del programma sperimentale regionale screening neonatale esteso (SNE) all'atrofia muscolare spinale, è autorizzata per ciascun anno del triennio 2023-2025 la spesa di euro 2.000.000,00 alla missione 13 'Tutela della salute', programma 07 'Ulteriori spese in materia sanitaria' - Titolo 1 'Spese correnti' dello stato di previsione delle spese del bilancio 2023-2025. Per gli esercizi finanziari successivi al 2025 si provvede con legge di approvazione annuale del bilancio dei singoli esercizi finanziari”.

Centri Clinici di Riferimento (CCR) e relative afferenze.

In continuità con quanto previsto e realizzato nell'anno 2016 in base alla DGR X/4702/2015 e successivamente in base alla DGR XI/110/2018, si individuano i seguenti Centri Clinici di Riferimento (CCR) per la diagnosi e la cura delle malattie metaboliche ereditarie e dell'Atrofia Muscolare Spinale (SMA).

A. CCR per Malattie Metaboliche Ereditarie (MME)

1. IRCCS Fondazione San Gerardo dei Tintori di Monza - Clinica Pediatrica ed Unità di Neonatologia - Università degli Studi di Milano Bicocca - Monza;
2. IRCCS Fondazione Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico di Milano - Clinica Pediatrica - Università degli Studi di Milano - Milano;
3. Ospedale San Paolo, ASST Santi Paolo e Carlo - Clinica Pediatrica ed Unità di Neonatologia - dell'Università degli Studi di Milano - Milano;
4. Ospedale dei Bambini V. Buzzi, ASST Fatebenefratelli-Sacco - Clinica Pediatrica - Università degli Studi di Milano - Milano;

B. CRR per l'Atrofia muscolare spinale o SMA (Spinal muscular atrophy)

5. IRCCS Fondazione Istituto Neurologico Carlo Besta - Unità Operativa di Neurologia dello Sviluppo - Milano.

La **tabella** riportata in calce al presente documento evidenzia l'afferenza dei singoli Punti Nascita regionali ai CCR. Le afferenze sono state definite considerando i seguenti criteri: ambito geografico, omogeneità numerica del bacino neonatale. L'elenco dei CCR e le relative afferenze potranno essere successivamente rivalutati, sentito il Coordinamento della Rete Regionale di Screening Neonatale, e ridefinite con atto regionale.

Si precisa che:

- i Centri Clinici con Unità di Neonatologia - TIN di seguito indicati sono le strutture regionali dedicate e responsabili per il ricovero di emergenze delle malattie inerenti lo screening neonatale:
 - IRCCS Fondazione San Gerardo dei Tintori di Monza - Clinica Pediatrica ed Unità di Neonatologia - Università degli Studi di Milano Bicocca - Monza (esclusivamente per le Malattie Metaboliche Ereditarie);
 - IRCC Fondazione Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico di Milano - Clinica Pediatrica ed Unità di Neonatologia - Università degli Studi di Milano - Milano;
 - Ospedale dei Bambini V. Buzzi, ASST Fatebenefratelli-Sacco - Clinica Pediatrica - Università degli Studi di Milano - Milano;
- Le situazioni di scompenso metabolico che necessitino di interventi di emodialisi sono

di competenza unica del Centro Clinico IRCCS Fondazione Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico - Clinica Pediatrica - Università degli Studi di Milano – Milano.

- le Iperfenilalaninemie genetiche (HPA/PKU) sono di competenza del CCR3 -ASST Santi Paolo e Carlo e del CCR4 Ospedale dei Bambini V. Buzzi, ASST Fatebenefratelli-Sacco - Clinica Pediatrica.
- Il CCR per la SMA è la Fondazione IRCCS Istituto Neurologico Carlo Besta, che coordina la presa in carico dei bambini positivi allo screening, il CCR si avvale della collaborazione dei presidi della rete malattie rare regionale per l'atrofia muscolare spinale per la presa in carico dei bambini provenienti da punti nascita già collegati funzionalmente ad uno di detti presidi. I presidi della rete malattie rare individuati devono essere in grado di farsi carico della completa presa in carico dal punto di vista clinico, terapeutico ed assistenziale dei pazienti positivi allo screening. Nel caso di identificazione di pazienti già affetti da sintomatologia congenita (SMA tipo 0), il paziente potrà essere trasferito presso una delle TIN identificate per il ricovero di emergenze delle malattie inerenti lo screening neonatale.

Tabella: Afferenze dei Punti Nascita ai CCR per SN

1: IRCCS Fondazione San Gerardo dei Tintori di Monza, Monza 2: IRCCS Fondazione Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milano 3: Ospedale S. Paolo, ASST Santi Paolo Carlo, Milano 4: Ospedale dei Bambini V. Buzzi, ASST Fatebenefratelli – Sacco, Milano 5: Fondazione IRCCS Istituto Neurologico Carlo Besta, Milano

Ospedale	Città	ASST	MME	HPA/PKU	SMA
H. Pesenti Fenaroli	Alzano	Bergamo Est	2	3	5
H. Civile	Asola	Mantova	3	3	5
H P. Giovanni XXIII	Bergamo	Papa Giovanni XXIII	1	3	5
H. Poliambulanza	Brescia	-	2	3	5
Spedali Civili	Brescia	Spedali Civili di	2	3	5
Ist. Clinico S. Anna	Brescia	-	2	3	5
H. Circolo	Busto Arsizio	Valle Olona	4	4	5
H. V. Emanuele III	Carate Brianza	Vimercate	1	4	5
H. M. Mellini	Chiari	Franciacorta	2	3	5
H. del Verbano Luvini	Cittiglio	Sette Laghi	4	4	5
H. S. Anna Como	S. Fermo della	Lariana	1	4	5
H. Valduce	Como	-	1	4	5
H. Maggiore	Crema	Crema	3	3	5
H. POC	Cremona	Cremona	3	3	5
H. Civile	Desenzano	Garda	2	3	5
H. Civile	Desio	Monza	1	4	5
H Sacra Famiglia	Erba	-	1	4	5
H. Vallecamonica	Esine	Valcamonica	1	4	5
H. S. Antonio Abate	Gallarate	Valle Olona	4	4	5
H. Salvini	Garbagnate M.se	Rhodense	1	3	5
H. La Memoria	Gavardo	Garda	2	3	5
H. Moriggia Pelascini	Gravedona	-	1	4	5
H. Civile	Iseo	Franciacorta	2	3	5
H. A. Manzoni	Lecco	Lecco	1	3	5
H. Civile	Legnano	Ovest Milano	4	4	5
H. Maggiore	Lodi	Lodi	3	3	5
H. Fenaroli	Magenta	Ovest Milano	3	3	5
H. Civile	Manerbio	Garda	2	3	5
H. Carlo Poma	Mantova	Mantova	3	3	5
H. Predabissi	Melegnano	Melegnano	4	4	5
H. S. Maria d. Stelle	Melzo	Melegnano	1	3	5
H. Circ. S. Leopoldo M.	Merate	Lecco	1	4	5
H. S. Gerardo	Monza	Monza	1	4	5
H. V. Buzzi	Milano	Fatebenefratelli	4	4	5
H. IOPM Melloni	Milano	Fatebenefratelli	4	4	5
H. F.ne Cà Granda	Milano	IRCCS Ospedale	2	3	5
H. Niguarda	Milano	Grande Ospedale	2	4	5
H. Sacco	Milano	Fatebenefratelli	4	4	5
H. S. Carlo	Milano	Santi Paolo e Carlo	3	3	5
H. S. Giuseppe	Milano	-	2	4	5
H. S. Paolo	Milano	Santi Paolo e Carlo	3	3	5
H. S. Raffaele	Milano	-	4	4	5
H. S. Pio X	Milano	-	2	4	5
H. Civile Pieve di Coriano	Borgo	Mantova	3	3	5
H. Policlinico S. Matteo	Pavia	IRCCS Policlinico S.	3	3	5
H. Policlinico S. Pietro	Ponte S. Pietro	-	2	3	5
H. Circolo	Rho	Rhodense	1	3	5
H. Circolo	Saronno	Valle Olona	4	4	5
H. Bolognini	Seriate	Bergamo Est	2	3	5
H. Città di Sesto S. G.	Sesto S. Giovanni	Nord Milano	2	4	5
H. Bormio e Sondalo	Sondalo	Valtellina Alto Lario	1	4	5

Ospedale	Città	ASST	MME	HPA/PKU	SMA
H. Civile	Sondrio	Valtellina Alto Lario	1	4	5
H. Unif. Broni-Stradella	Stradella	Pavia	3	3	5
H. Galmarini	Tradate	Sette Laghi	4	4	5
H. Treviglio Caravaggio	Treviglio	Bergamo Ovest	2	3	5
H. Circolo F. Del Ponte	Varese	Sette Laghi	4	4	5
H. Civile	Vigevano	Pavia	3	3	5
H. Civile	Vimercate	Vimercate	1	4	5
H. Civile	Voghera	Pavia	3	3	5