



Regione Lombardia
LA GIUNTA

DELIBERAZIONE N. XII/ 5285

SEDUTA DEL 10/11/2025

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

DEBORA MASSARI

MASSIMO SERTORI

CLAUDIA MARIA TERZI

SIMONA TIRONI

Con l'assistenza del Segretario Riccardo Perini

Su proposta dell'Assessore Guido Bertolaso

Oggetto

NUOVE DISPOSIZIONI IN MATERIA DI SCREENING NEONATALE OBBLIGATORIO (SNO), SCREENING NEONATALE ESTESO (SNE) - ATTIVAZIONE DEI PROGRAMMI REGIONALI DI SCREENING NEONATALE PER L'IMMUNODEFICIENZA COMBINATA GRAVE (SCID) E PER L'ADRENOLEUCODISTROFIA LEGATA ALL'X (X-ALD)

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

Il Direttore Generale Mario Giovanni Melazzini

I Dirigenti Giuseppina Valenti Alessandro Scardoni

Esito favorevole del controllo degli aspetti finanziari e/o patrimoniali, ai sensi dell'art. 8, comma 5 della D.G.R. n. 4755/2016:

Il Direttore Centrale Manuela Giaretta



Regione Lombardia

LA GIUNTA

VISTI:

- la Legge n. 104/1992 *“Legge-quadro per l'assistenza, l'integrazione sociale e i diritti delle persone handicappate”* ed, in particolare l'art. 6 *“Prevenzione e diagnosi precoce”*, comma 2, che prevede che le regioni disciplinino *“nel periodo neonatale, gli accertamenti utili alla diagnosi precoce delle malformazioni e l'obbligatorietà del controllo per l'individuazione ed il tempestivo trattamento dell'ipotiroidismo congenito, della fenilchetonuria e della fibrosi cistica”*;
- la Legge n. 548/1993 *“Disposizioni per la prevenzione e cura della fibrosi cistica”* che stabilisce, tra le altre disposizioni, che le Regioni istituiscano un Centro regionale specializzato di Riferimento sulla fibrosi cistica con funzioni di coordinamento delle attività sanitarie, sociali, formative e informative e, dove ne esistano le condizioni adeguate, di ricerca;
- il DPCM 9.7.1999 *“Atto di indirizzo e coordinamento alle regioni ed alle province autonome di Trento e Bolzano in materia di accertamenti utili alla diagnosi precoce delle malformazioni e di obbligatorietà del controllo per l'individuazione ed il tempestivo trattamento dell'ipotiroidismo congenito, della fenilchetonuria e della fibrosi cistica”* che, tra l'altro, prevede che le Regioni individuino i Centri di screening dell'ipotiroidismo congenito e della fenilchetonuria e i relativi Centri di cura e controllo a cui indirizzare i pazienti per il trattamento;

DATO ATTO che in Regione Lombardia l'Iperplasia Surrenalica Congenita è inclusa nei programmi di screening neonatale dall'anno 2005;

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,



Regione Lombardia

LA GIUNTA

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 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'art. 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



Regione Lombardia

LA GIUNTA

tra lo Stato, le regioni e le province autonome di Trento e di Bolzano e previo parere delle competenti Commissioni parlamentari nonché 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:

“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 successive modifiche e integrazioni, 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;

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 3 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”;

VISTE inoltre le successive leggi regionali di approvazione del bilancio pluriennale regionale per i trienni 2024/2025 e 2025/2027, rispettivamente n. 11/2023 e n. 23/2024, con le quali per le attività previste dall'art. 3 comma 3 della L.R. 34/2022 è stato determinato un finanziamento per Euro 4.000.000,00 per ciascuno degli esercizi dal 2024 al 2027;

RICHIAMATA la DGR n. 1141 del 16/10/2023 *Linee di intervento per lo sviluppo ed efficientamento del percorso nascita in Lombardia finalizzato a favorire la natalità*



Regione Lombardia

LA GIUNTA

e la tutela della salute riproduttiva - (di concerto con gli assessori Lucchini e Tironi)" nella parte in cui prevede:

"di approvare uno specifico programma di sviluppo regionale per contrastare la denatalità", di "implementare il programma dello Screening Neonatale Esteso (SNE) a tutti i nati e adeguare l'offerta regionale alle disposizioni in materia di accertamento diagnostici neonatali obbligatori per la prevenzione delle malattie congenite ed ereditarie";

RICHIAMATA la DGR n. 1511 del 13/12/2023, recante *"Determinazioni in ordine alla gestione del servizio sanitario e sociosanitario per l'esercizio 2024 – Quadro economico programmatorio - (di concerto con il vicepresidente Alparone)"* che, nell'allegato 1 *"Inquadramento economico: il quadro del sistema per l'anno 2024"* al punto *"1.2. Risorse di parte corrente del bilancio autonomo regionale – Extra fondo"* prevede:

"Per il 2024 sono stanziati risorse autonome regionali per il finanziamento del sistema sanitario per un totale di 35,86 mln/Euro, e precisamente: (...)

- impiego risorse regionali per 4,00 mln/euro per interventi a sostegno del quadro programmatorio per il sostegno alla natalità, legati a:

- *attuazione del programma sperimentale regionale screening neonatale esteso (SNE) e screening prenatale delle anomalie cromosomiche fetali (NIPT) e dei disordini ipertensivi" (...);*

RICHIAMATE:

- la DGR n. 6358 del 20/03/2017 *"Approvazione delle linee di indirizzo e criteri per l'organizzazione del centro regionale specializzato di riferimento e per il centro regionale di supporto per la fibrosi cistica";*
- la DGR n. 110 del 14.05.2018, avente ad oggetto *"Disposizioni in materia di screening neonatale esteso (SNE)";*
- la DGR n. 596 del 10.07.2023, avente ad 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";*
- il Decreto del D.G. Welfare n. 4305 del 14/03/2024 *"Costituzione del Coordinamento regionale del sistema screening neonatale esteso, ai sensi della DGR n. 596 del 10.07.2023";*

PRESO ATTO che:

- l'Immunodeficienza Combinata Grave (SCID) è una malattia rara caratterizzata da un difetto del sistema immunitario; l'incidenza complessiva è di circa 1/50.000 nati vivi;
- i bambini con immunodeficienza congenita severa combinata (SCID) nascono apparentemente sani. Tuttavia, per il grave difetto del sistema immunitario che non consente loro di difendersi dalle malattie infettive possono subire precocemente danni gravi, irreversibili o addirittura morire a



Regione Lombardia

LA GIUNTA

causa di infezioni che sono invece banali per bambini che possiedono un sistema immunitario normale;

- lo screening neonatale consente di diagnosticare le SCID nei primi giorni di vita del bambino e quindi, in caso di sospetto di difetto immunitario, attivare la terapia per proteggerlo contro tutte le infezioni possibili. La diagnosi precoce della malattia permette ai bambini di sottoporsi tempestivamente alla terapia genica o al trapianto di cellule staminali per la cura della patologia;

PRESO ATTO che l'Adrenoleucodistrofia legata all'X (X-ALD):

- è una malattia che colpisce principalmente il sistema nervoso (con distruzione progressiva della mielina, la sostanza isolante che riveste i nervi) e le ghiandole surrenali (con conseguente carenza di alcuni ormoni); l'incidenza alla nascita è di 1/20.000;
- interessa principalmente il sesso maschile (il 70% dei maschi e il 2% delle femmine), in genere solo i maschi presentano i sintomi neurologici gravi della malattia; circa il 40% dei soggetti maschi portatori di mutazione del gene che causa X-ALD sviluppa – in genere fra i 3 e i 12 anni – la forma più severa, quella cerebrale: la prognosi è infausta nel giro di qualche anno, e difficilmente i pazienti arrivano all'età dell'adolescenza;
- è fra le sette patologie indicate dai maggiori esperti italiani per un inserimento immediato nel pannello nazionale di screening. Il parere favorevole è stato espresso dal gruppo di lavoro nazionale nel Quaderno "SNE, prospettive di estensione del panel", un documento realizzato nel 2020 dall'Osservatorio Malattie Rare;

PRESO ATTO inoltre che:

- per la forma cerebrale dell'adrenoleucodistrofia legata all'X esiste un'opzione terapeutica: il trapianto di cellule staminali ematopoietiche che è in grado di bloccare la progressione della malattia ma non i danni che si sono già verificati;
- individuare una femmina portatrice significa poter risalire ai suoi familiari maschi affetti; inoltre, le madri portatrici affette trasmettono il disturbo genetico al 50% dei loro figli e figlie, facendo acquisire loro lo status di affetti;

RICHIAMATO il parere favorevole all'inserimento delle SCID e X-ALD espresso nel documento "Screening Neonatale Esteso: Giudizio sulla introduzione delle nuove malattie nel pannello dello screening neonatale" (30/03/2023) dal gruppo di lavoro per la "Elaborazione di linee guida cliniche per l'individuazione di protocolli applicativi per lo screening neonatale esteso" istituito presso AGENAS;

VISTO il progetto pilota, dal titolo "*From neonatal screening towards treatment of leukodystrophies*" (GR-2019-1236870), finanziato dal Ministero della Salute tramite il bando per la Ricerca Finalizzata 2019, che si è svolto presso l'Ospedale "V. Buzzi" di



Regione Lombardia

LA GIUNTA

Milano, con l'obiettivo di identificare i neonati affetti da adrenoleucodistrofia legata all'X tramite lo screening neonatale;

PRESO ATTO che detto Progetto è iniziato il 17/06/2022 e si è concluso il 16/06/2025 e attualmente ha portato ai seguenti risultati positivi:

- validazione del metodo e del percorso di screening neonatale eseguito su 113479 neonati e che ha portato ad identificare 12 neonati positivi di cui 8 maschi (6 affetti da adrenoleucodistrofia X-linked e 2 affetti da disordine dello spettro Zellweger) e 4 femmine (3 portatrici di varianti patogenetiche sul gene ABCD1 e 1 affetta da disordine dello spettro Zellweger);
- definizione di un percorso di presa in carico dei neonati positivi; costruzione di uno specifico database di raccolta dati dei pazienti risultati positivi allo screening;

VISTO il progetto pilota, dal titolo *"Implementation of an Italian network for advanced diagnosis and targeted treatment of inborn errors of immunity"* (PNRR-MR1-2022-12376594), finanziato dal Ministero della Salute tramite Finanziamento del PNRR Missione M6 Componente C2 - Investimento valorizzazione e potenziamento della ricerca biomedica del SSN) svolto presso centri di eccellenza per le SCID (Spedali Civili di Brescia e IRCCS San Raffaele di Milano) con l'obiettivo di implementare la diagnosi e la gestione dei casi positivi di SCID anche a partire dallo Screening Neonatale;

PRESO ATTO che detto Progetto è iniziato il 20/05/2023 e si è concluso il 19/05/2025 e ha portato ai seguenti risultati:

- miglioramento nella diagnosi e la gestione di casi clinici complessi e non diagnosticati attraverso studi di genetica avanzata;
- piattaforme virtuali di condivisione e raccolta di campioni di pazienti affetti da SCID e CID al fine di definire range di riferimento per i laboratori di screening neonatale;

CONSIDERATO che il Coordinamento regionale del sistema screening neonatale esteso, anche in esito di specifici approfondimenti tecnici, ha proposto di estendere a livello regionale lo Screening Neonatale all'Immunodeficienza Combinata Grave (SCID) e all'Adrenoleucodistrofia legata all'X (X-ALD), come da verbali del 16.5.2024, 19.6.2024 e 06/10/2025;

RITENUTO, in considerazione di quanto sopra, di attivare un programma regionale di screening neonatale esteso all'Immunodeficienza Combinata Grave (SCID) e all'Adrenoleucodistrofia legata all'X (X-ALD), a partire dai nati del 01/01/2026, 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 e regionali;



Regione Lombardia

LA GIUNTA

DATO ATTO che la DGR n. 596 del 10.07.2023, tra l'altro, prevede di attivare un programma regionale di screening neonatale esteso all'Atrofia Muscolare Spinale a partire dal 15.9.2023, con una durata iniziale di tre anni, fatte salve eventuali nuove disposizioni nazionali o regionali, precisando che i relativi costi ammontano indicativamente a Euro 1.000.000,00 annui e trovano copertura a valere sul capitolo 14961 del bilancio pluriennale 2023/2025;

EVIDENZIATO che:

- detto programma, che si concluderebbe il 14.9.2026, nei primi due anni di attività ha permesso: lo screening del 98% dei neonati, l'individuazione di 12 casi positivi e il loro avvio a terapie mirate nei casi idonei;
- i risultati dello screening neonatale dell'Atrofia Muscolare Spinale evidenziano l'utilità dello stesso;

RITENUTO pertanto di allineare la durata dello screening neonatale dell'Atrofia Muscolare Spinale alla durata degli screening neonatali dell'Immunodeficienza Combinata Grave (SCID) e dell'Adrenoleucodistrofia legata all'X (X-ALD), estendendolo sino al 31.12.2028, fatte salve eventuali nuove disposizioni nazionali e regionali;

PRESO ATTO che:

- lo spot ematico, raccolto ai fini dello screening neonatale obbligatorio delle patologie previste dal DPCM 9.7.1999 e della Legge n. 167/2016, è utilizzato anche per l'effettuazione dello screening neonatale per SMA, SCID e X-ALD;
- il kit analitico già utilizzato per lo screening della SMA è adeguato anche per lo screening della SCID così come quello già utilizzato per lo screening delle malattie metaboliche è adeguato anche per lo screening per l'X-ALD;
- la suddetta estensione degli screening neonatali comporta un efficientamento del sistema senza un incremento di costi analitici;

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;

PRESO ATTO che l'Istituto Superiore di Sanità ha richiesto l'individuazione dei Centri clinici di riferimento (CCR) per lo screening dell'ipotiroidismo congenito, al fine di monitorare i dati di diagnosi e follow up dello screening;

RITENUTO di individuare i CCR per l'ipotiroidismo congenito e altresì per l'iperplasia surrenalica sulla base dei dati storici sui volumi di attività;

RITENUTO conseguentemente di aggiornare le previsioni della DGR n. 596 del 10.07.2023, approvando il documento *“Nuove disposizioni in materia di screening neonatale obbligatorio (SNO), screening neonatale esteso (SNE) per la diagnosi precoce di malattie metaboliche ereditarie, dell'Atrofia Muscolare Spinale (SMA -*



Regione Lombardia

LA GIUNTA

Spinal Muscular Atrophy), dell'*Immunodeficienza Combinata Grave (SCID)*, dell'*Adrenoleucodistrofia legata all'X (X-ALD) in Regione Lombardia*", Allegato 1, parte integrante del presente atto, con i relativi sub-allegati;

EVIDENZIATO 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 dalle delibere n. 4702 del 29.12.2015, n. 110 del 14.5.2018 e n. 596 del 10.07.2023;
- come centro clinico di riferimento per la Fibrosi Cistica: Fondazione IRCCS Ca' Granda, Ospedale Maggiore Policlinico di Milano, in collegamento con i Centri di supporto della Rete regionale per la cura della Fibrosi Cistica;
- come centri clinici di riferimento per l'Ipotiroidismo congenito: IRCCS Ospedale San Raffaele di Milano; ASST Fatebenefratelli-Sacco di Milano - Ospedale dei Bambini “V. Buzzi”; ASST Spedali Civili di Brescia; Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo di Pavia; Ospedale del Ponte di Varese - ASST Sette laghi; ASST Mantova;
- come centri clinici di riferimento per l'Iperplasia surrenalica congenita: IRCCS Ospedale San Raffaele di Milano; Ospedale dei Bambini “V. Buzzi”, ASST Fatebenefratelli-Sacco di Milano; ASST Spedali Civili di Brescia;
- come centri clinici di riferimento per Malattie Metaboliche Ereditarie: IRCCS Fondazione San Gerardo dei Tintori di Monza; IRCCS Fondazione Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico di Milano; Ospedale San Paolo, ASST Santi Paolo e Carlo, di Milano; Ospedale dei Bambini “V. Buzzi”, ASST Fatebenefratelli-Sacco di Milano;
- come centro clinico di riferimento per l'Atrofia muscolare spinale (SMA - Spinal muscular atrophy): l'IRCCS Fondazione Istituto Neurologico Carlo Besta di Milano;
- come centri clinici di riferimento per l'Immunodeficienza Combinata Grave (SCID): ASST Spedali Civili di Brescia, con funzioni di coordinamento; Fondazione IRCCS Ca' Granda, Ospedale Maggiore Policlinico di Milano; IRCCS Ospedale San Raffaele di Milano; Fondazione IRCCS, San Gerardo dei Tintori di Monza; Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo di Pavia;
- come centri clinici di riferimento per l'Adrenoleucodistrofia legata all'X (X-ALD): IRCCS Fondazione Istituto Neurologico Carlo Besta di Milano; Ospedale dei Bambini “V. Buzzi”, ASST Fatebenefratelli-Sacco di Milano;
- il Coordinamento regionale del sistema screening neonatale esteso che verrà aggiornato 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;



Regione Lombardia
LA GIUNTA

PRECISATO che la presente delibera sostituisce integralmente la DGR n. 596 del 10.07.2023, a decorrere dal 01/01/2026;

RITENUTO di continuare a remunerare le prestazioni eseguite per lo Screening Neonatale obbligatorio e per lo Screening Neonatale esteso alle malattie metaboliche ereditarie 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 la prosecuzione e implementazione dei programmi di screening neonatali estesi sottoindicati, trovano copertura valere del capitolo 14961 negli esercizi 2026 e 2027 del bilancio di previsione pluriennale 2025/2027 e per l'esercizio 2028, in coerenza e previa approvazione del bilancio d'esercizio 2028 di cui al PDL approvato con DGR XII/5234 del 30/10/2025 "Approvazione della proposta di progetto di legge "Legge di stabilità 2026-2028", per un importo complessivo di Euro 1.240.000,00 annui, come di seguito specificato:

- Euro 240.000,00 annui per l'attuazione dei programmi regionali di screening neonatale per l'Immunodeficienza Combinata Grave (SCID) e per l'Adrenoleucodistrofia legata all'X (X-ALD), per l'incremento del personale dedicato;
- fino a un massimo di Euro 1.000.000,00 annui per lo screening neonatale dell'Atrofia Muscolare Spinale, quale contributo al Laboratorio di riferimento Regionale per lo Screening Neonatale, presso l'Ospedale dei Bambini "V Buzzi" – ASST FBF/Sacco, da riconoscere a seguito di rendicontazione;

PRESO ATTO che:

- la Leucodistrofia Metacromatica (MLD) è una grave malattia genetica neurodegenerativa che, nelle forme più severe, porta rapidamente alla perdita delle capacità motorie e cognitive ed a un esito fatale in età precoce;
- la ricerca ha consentito di sviluppare una terapia genica che può cambiare la storia naturale della malattia se somministrata in fase presintomatica;

DATO ATTO che:

- la Lombardia è capofila per un progetto pilota per lo screening neonatale per la Leucodistrofia Metacromatica (MLD): da giugno 2024 è attivo un progetto pilota regionale di screening neonatale per MLD;
- il progetto, coordinato dall'ASST Fatebenefratelli Sacco - Ospedale dei Bambini "Vittore Buzzi" e sostenuto dal finanziamento di Fondazione Telethon,



Regione Lombardia

LA GIUNTA

mira a validare un test di screening neonatale per la MLD nell'arco di 30 mesi, con l'obiettivo di individuare precocemente i casi affinché i bambini possano essere trattati quando ancora asintomatici e quindi avere concrete possibilità di sopravvivenza;

- al 31 luglio 2025, sono 27.937 i neonati lombardi che sono stati sottoposti al test. L'adesione è su base volontaria, previo consenso informato dei genitori;

CONSIDERATO che lo screening neonatale rappresenta lo strumento più efficace per intercettare precocemente malattie genetiche gravi, offrendo ai bambini la possibilità di accedere tempestivamente alle terapie disponibili;

RITENUTO pertanto di effettuare, alla conclusione del citato progetto pilota, una valutazione scientifica e di sostenibilità organizzativa ed economica, finalizzata all'eventuale estensione dello screening neonatale alla Leucodistrofia Metacromatica (MLD) e ad altre malattie da accumulo lisosomiale;

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

VISTI gli artt. 26 e 27 del 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;

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'Immunodeficienza Combinata Grave (SCID) e all'Adrenoleucodistrofia legata all'X (X-ALD), a partire dal 01.01.2026, 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 allineare la durata dello screening neonatale dell'Atrofia Muscolare Spinale alla durata degli screening neonatali dell'Immunodeficienza Combinata Grave (SCID) e dell'Adrenoleucodistrofia legata all'X (X-ALD), estendendolo sino al 31.12.2028, fatte salve eventuali nuove disposizioni nazionali e regionali;
3. di aggiornare le previsioni della DGR n. 596 del 10.07.2023, approvando il documento "Nuove disposizioni in materia di screening neonatale



Regione Lombardia

LA GIUNTA

obbligatorio (SNO), screening neonatale esteso (SNE) per la diagnosi precoce di malattie metaboliche ereditarie, dell'Atrofia Muscolare Spinale (SMA - Spinal muscular atrophy), dell'Immunodeficienza Combinata Grave (SCID), dell'Adrenoleucodistrofia legata all'X (X-ALD) in Regione Lombardia", allegato 1 parte integrante del presente atto, con i relativi sub-allegati;

4. di precisare che il documento di cui al punto 3), 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 dalle delibere n. 4702 del 29.12.2015, n. 110 del 14.5.2018 e n. 596 del 10.07.2023;
 - come centro clinico di riferimento per la Fibrosi Cistica: Fondazione IRCCS Ca' Granda, Ospedale Maggiore Policlinico di Milano, in collegamento con i Centri di supporto della Rete regionale per la cura della Fibrosi Cistica;
 - come centri clinici di riferimento per l'Ipotiroidismo congenito: IRCCS Ospedale San Raffaele di Milano; ASST Fatebenefratelli-Sacco di Milano - Ospedale dei Bambini “V. Buzzi”; ASST Spedali Civili di Brescia; Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo di Pavia; Ospedale del Ponte di Varese - ASST Sette laghi; ASST Mantova;
 - come centri clinici di riferimento per l'Iperplasia surrenalica congenita: IRCCS Ospedale San Raffaele di Milano; Ospedale dei Bambini “V. Buzzi”, ASST Fatebenefratelli-Sacco di Milano; ASST Spedali Civili di Brescia;
 - come centri clinici di riferimento per Malattie Metaboliche Ereditarie: IRCCS Fondazione San Gerardo dei Tintori di Monza; IRCCS Fondazione Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico di Milano; Ospedale San Paolo, ASST Santi Paolo e Carlo, di Milano; Ospedale dei Bambini “V. Buzzi”, ASST Fatebenefratelli-Sacco di Milano;
 - come centro clinico di riferimento per l'Atrofia muscolare spinale (SMA - Spinal muscular atrophy): l'IRCCS Fondazione Istituto Neurologico Carlo Besta di Milano;
 - come centri clinici di riferimento per l'Immunodeficienza Combinata Grave (SCID): ASST Spedali Civili di Brescia, con funzioni di coordinamento; Fondazione IRCCS Ca' Granda, Ospedale Maggiore Policlinico di Milano; IRCCS Ospedale San Raffaele di Milano; Fondazione IRCCS, San Gerardo dei Tintori di Monza; Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo di Pavia;
 - come centri clinici di riferimento per l'Adrenoleucodistrofia legata all'X (X-ALD): IRCCS Fondazione Istituto Neurologico Carlo Besta di Milano; Ospedale dei Bambini “V. Buzzi”, ASST Fatebenefratelli-Sacco di Milano;
 - il Coordinamento regionale del sistema screening neonatale esteso che verrà aggiornato con decreto del Direttore Generale della D.G. Welfare con la composizione indicata nell'Allegato 1, parte integrante del presente atto;



Regione Lombardia

LA GIUNTA

5. 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;
6. di precisare che la presente delibera sostituisce integralmente la DGR n. 596 del 10.07.2023, a decorrere dal 01/01/2026;
7. di continuare a remunerare le prestazioni eseguite per lo Screening Neonatale obbligatorio e per lo Screening Neonatale esteso alle malattie metaboliche ereditarie 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;
8. di precisare che i costi per la prosecuzione e implementazione dei programmi di screening neonatali estesi sottoindicati, trovano copertura valere del capitolo 14961 negli esercizi 2026 e 2027 del bilancio di previsione pluriennale 2025/2027 e per l'esercizio 2028, in coerenza e previa approvazione del bilancio d'esercizio 2028 di cui al PDL approvato con DGR XII/5234 del 30/10/2025 "Approvazione della proposta di progetto di legge "Legge di stabilità 2026-2028", per un importo complessivo di Euro 1.240.000,00 annui, come di seguito specificato:
 - Euro 240.000,00 annui per l'attuazione dei programmi regionali di screening neonatale per l'Immunodeficienza Combinata Grave (SCID) e per l'Adrenoleucodistrofia legata all'X (X-ALD), per l'incremento del personale dedicato;
 - fino a un massimo di Euro 1.000.000,00 annui per lo screening neonatale dell'Atrofia Muscolare Spinale, quale contributo al Laboratorio di riferimento Regionale per lo Screening Neonatale, presso l'Ospedale dei Bambini "V Buzzi" – ASST FBF/Sacco, da riconoscere a seguito di rendicontazione;
9. di effettuare, alla conclusione del progetto pilota per lo screening neonatale per la Leucodistrofia Metacromatica (MLD) citato in premessa, una valutazione scientifica e di sostenibilità organizzativa ed economica, finalizzata all'eventuale estensione dello screening neonatale alla Leucodistrofia Metacromatica (MLD) e ad altre malattie da accumulo lisosomiale;



Regione Lombardia

LA GIUNTA

10. 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;
11. di pubblicare il presente atto sul Bollettino Ufficiale della Regione Lombardia (BURL) e sul Portale regionale.

IL SEGRETARIO
RICCARDO PERINI

Atto firmato digitalmente ai sensi delle vigenti disposizioni di legge.

Allegato 1

Nuove disposizioni in materia di screening neonatale obbligatorio (SNO), screening neonatale esteso (SNE) per la diagnosi precoce di Malattie Metaboliche Ereditarie (MME), dell'Atrofia Muscolare Spinale (SMA - Spinal muscular atrophy), dell'Immunodeficienza Combinata Grave (SCID), dell'Adrenoleucodistrofia legata all'X (X-ALD) in Regione Lombardia.

1. Le malattie oggetto di screening neonatale obbligatorio (SNO)

Lo screening neonatale obbligatorio (SNO), ai sensi delle Leggi n. 104/1992, n. 548/1993 e del DPCM 9.7.1999, è obbligatorio ed è effettuato per la diagnosi precoce della Fibrosi Cistica, dell'ipotiroidismo congenito, della fenilchetonuria. In Regione Lombardia è stato esteso anche all'iperplasia surrenalica congenita.

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

Lo screening neonatale esteso (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 (MME) elencate nelle Tabelle 1 e 2 del D.M. Salute del 13.10.2016.

Completano lo SNE i programmi regionali facoltativi per la diagnosi precoce dell'Atrofia Muscolare Spinale (SMA), dell'Immunodeficienza Combinata Grave (SCID) e dell'Adrenoleucodistrofia legata all'X (X-ALD).

2. Informativa/Consenso informato

Lo SNE obbligatorio è effettuato previa idonea informativa fornita agli interessati dagli operatori del punto nascita.

Per gli Screening neonatali (SN) facoltativi della SMA, della SCID e della X-ALD viene utilizzato il consenso informato.

Si allega il modello tipo di informativa e di consenso informato (Sub-Allegato A).

L'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 screening neonatale 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 facoltativo per SMA, SCID e X-ALD. 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.

Gli spot ematici raccolti nel Punto Nascita sono inviati, tramite procedure già in essere sul territorio lombardo, 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 (per 5 anni e seguentemente in modo totalmente anonimizzato previo consenso).

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, dalla DGR XI/110 del 14.5.2018 e dalla DGR XII/596 del 10.7.2023 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 di cui al punto 1, entro 24-48 ore dall'arrivo dello spot ematico, mediante metodiche idonee aggiornate e validate in base alle evidenze scientifiche. Il LSN garantisce anche l'erogazione, laddove appropriato, del second-tier test anche genetico molecolare qualora disponibile, o con altre tecniche di laboratorio secondo le evidenze scientifiche.

- **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 screening neonatale mediante metodiche idonee, anche genetico molecolare. I test di conferma diagnostica saranno assicurati dal LRRSN anche in collegamento e per il tramite dei Centri Clinici di Riferimento e dei loro Laboratori, secondo protocolli tecnici definiti e apposite convenzioni. Il LRRSN 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 diagnosi della malattia, la presa in carico e il trattamento dei neonati riconosciuti affetti dalle malattie oggetto di Screening Neonatale, ivi inclusa la gestione intensiva dei neonati in condizioni critiche.

I CCR per le malattie 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 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 del sistema screening neonatale (punto 4c) e dal Centro di Coordinamento Regionale della Rete Malattie Rare.

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 Centri di riferimento della Rete Malattie Rare individuati per la specifica patologia.

L'elenco dei CCR, le afferenze delle strutture sanitarie ai CCR e le relative specifiche competenze sono riportati nel Sub-Allegato B e potranno essere soggette a rivalutazione da parte del Coordinamento regionale del sistema screening neonatale, secondo le necessità e le implementazioni del programma di Screening Neonatale approvate con atto regionale.

c) Coordinamento regionale del sistema screening neonatale (CRSSN)

Il Coordinamento regionale del sistema 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 regionale del sistema 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 screening;
- 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 regionale del sistema 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 Screening Neonatale

In caso di risultato positivo dello screening al test di primo e/o secondo livello, il LRRSN comunica immediatamente il risultato al Punto Nascita e, al CCR, secondo le tabelle di afferenza del Sub-Allegato B e secondo le modalità operative definite nel Sub-Allegato C.

Il LRRSN garantisce la conferma diagnostica di II livello, anche in collegamento e per il tramite dei Centri Clinici di Riferimento e dei loro Laboratori, secondo protocolli tecnici definiti e apposite convenzioni e 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 screening 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 n. 104/1992 *“Legge-quadro per l'assistenza, l'integrazione sociale e i diritti delle persone handicappate”* ed, in particolare l'art. 6 *“Prevenzione e diagnosi precoce”*;
- Legge n. 548/1993 *“Disposizioni per la prevenzione e cura della fibrosi cistica”*;
- DPCM 9.7.1999 *“Atto di indirizzo e coordinamento alle regioni ed alle province autonome di Trento e Bolzano in materia di accertamenti utili alla diagnosi precoce delle malformazioni e di obbligatorietà del controllo per l'individuazione ed il tempestivo trattamento dell'ipotiroidismo congenito, della fenilchetonuria e della fibrosi cistica”*;
- 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 l'inserimento nello SNE delle patologie neuromuscolari genetiche, delle immunodeficienze congenite severe e delle malattie da accumulo lisosomiale e che, contestualmente, stanZIA 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”.

SCREENING NEONATALE – INFORMATIVA e CONSENSO INFORMATO

Gentili Genitori/Tutore legale,

Cos'è lo Screening Neonatale?

Lo Screening Neonatale è un programma di prevenzione gratuito che permette di individuare prima della comparsa dei sintomi alcune malattie congenite rare. La diagnosi precoce di queste malattie è importante perché consente di iniziare tempestivamente terapie e diete specifiche, prevenendo o limitando i danni all'organismo del neonato e assicurando al maggior numero di bambini affetti una buona qualità di vita.

Come viene effettuato?

Lo Screening Neonatale viene effettuato attraverso il prelievo di poche gocce di sangue ottenute dal tallone del neonato durante la degenza nel punto nascita tra le 48 e le 72 ore di vita. Le gocce di sangue vengono depositate su una speciale carta assorbente attaccata a un cartoncino che riporta i dati anagrafici e anamnestici del neonato e della madre. Nel neonato prematuro (età gestazionale < 37 settimane) o con peso neonatale non adeguato all'età (peso alla nascita < 2.000 gr), nel neonato patologico e/o sottoposto a terapie speciali, è necessaria la raccolta di prelievi aggiuntivi entro il primo mese di vita secondo protocolli specifici basati su evidenze scientifiche.

Il cartoncino viene inviato al Laboratorio di Riferimento Regionale per lo Screening Neonatale (LRRSN) dell'Ospedale dei Bambini V. Buzzi (ASST Fatebenefratelli-Sacco) di Milano, dove vengono eseguiti i test analitici per tutti i nati in Lombardia.

Quando conoscerete i risultati?

Se il neonato risulta positivo a uno dei test per le malattie indagate verrà richiamato dal punto nascita per eseguire ulteriori accertamenti. Se i risultati dei test rientreranno nei range di normalità, non verrà fornita alcuna comunicazione.

Attenzione: Non sempre la positività al test di screening è sinonimo di malattia, ma può costituire l'utile indicazione per effettuare approfondimenti.

Se viene confermata la diagnosi di una patologia congenita, il neonato e i suoi genitori sono seguiti nel percorso di cura in maniera coordinata in raccordo con il Punto nascita, il Pediatra di famiglia e i medici dei Centri Clinici specializzati per la cura della specifica patologia diagnosticata.

Quali malattie sono individuate con lo screening?

Lo **SCREENING NEONATALE OBBLIGATORIO** è attualmente già eseguito su tutto il territorio italiano e riguarda le seguenti malattie:

- **l'Ipotiroidismo Congenito, la Fibrosi Cistica, la Fenilchetonuria**, ai sensi della Legge n. 104/1992 (art. 6) e dal DPCM 9.7.1999 e, in Regione Lombardia, anche **l'Iperplasia Surrenalica Congenita**;
- **le Malattie Metaboliche Ereditarie** contenute nelle tabelle 1 e 2 del D. M. Salute 13.10.2016 (**Screening Neonatale Esteso - SNE**).

Regione Lombardia offre al vostro bambino l'opportunità di essere sottoposto gratuitamente a screening per un numero di malattie superiore a quello previsto dalle citate leggi nazionali.

Poiché lo screening di queste malattie è facoltativo, i genitori devono esprimere uno specifico consenso, in assenza del quale verrà eseguito solo lo screening neonatale obbligatorio.

Lo **SCREENING NEONATALE FACOLTATIVO** viene offerto da Regione Lombardia per le seguenti malattie:

- **l'Atrofia Muscolare Spinale (SMA)**, ai sensi della Legge n. 167/2016 e successive modifiche ed integrazioni, della L.R. n. 34/2022 e della DGR n. 596 del 10.07.2023;
- **l'Immunodeficienza Combinata Grave (SCID)**, ai sensi della Legge n. 167/2016 e sue successive modifiche ed integrazioni e di delibera regionale del 2025;
- **l'Adrenoleucodistrofia legata all'X (X-ALD)** ai sensi di delibera regionale del 2025.

Segue una descrizione delle citate patologie con l'indicazione della relativa frequenza, gravità e possibili terapie.

Fibrosi cistica

È dovuta a un difetto genetico del gene CFTR che può determinare, in modo molto diverso in ogni singolo soggetto, problemi all'accrescimento e all'apparato respiratorio. Il test di screening si basa sul dosaggio della tripsina. Un valore alterato può verificarsi frequentemente e la sua interpretazione richiede ulteriori esami. La diagnosi in un neonato, prima della comparsa dei sintomi, consente di prevenire alcune complicanze e migliorare l'andamento clinico. (Frequenza: circa 1 neonato ogni 4.000). Oggi sono disponibili, oltre alla terapia sintomatica, farmaci incisivi sul difetto di base per un numero crescente di bambini. Nei neonati positivi si procede a un'analisi genetica di approfondimento per la quale verrà chiesto il vostro consenso in questa fase.

In numero piccolo di neonati sarà necessario anche una ulteriore analisi definita "test del sudore".

Test del sudore per la Fibrosi Cistica.

Ogni qualvolta viene individuato un neonato portatore di una sola mutazione nel gene CFTR, viene richiesta l'esecuzione, presso il Laboratorio di Riferimento Regionale per lo Screening Neonatale, di un test di approfondimento funzionale (test del sudore), affiancato da un colloquio informativo con i genitori. Il test del sudore risulta essere anche un valido supporto quando la positività al test biochimico di primo livello della fibrosi cistica non può essere confermata da un test genetico per dissenso dei genitori.

Ipotiroidismo congenito

È dovuto alla mancata o insufficiente produzione di ormoni tiroidei indispensabili per lo sviluppo e la maturazione del cervello e per un normale accrescimento del neonato. La terapia consiste nella somministrazione di tiroxina per via orale. La diagnosi e il trattamento precoce consentono il normale sviluppo del bambino. (Frequenza: circa 1 neonato ogni 1.500).

Iperplasia surrenalica congenita

Il termine descrive un gruppo di disordini endocrini ereditari che colpiscono entrambi i sessi. 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). (Frequenza: circa 1 neonato ogni 15.000).

Fenilchetonuria e altre malattie metaboliche congenite

La fenilchetonuria è stata la prima malattia metabolica sottoposta a screening neonatale.

È dovuta al difetto congenito di un enzima che determina l'accumulo nell'organismo di fenilalanina, che è uno dei componenti delle proteine. L'accumulo di fenilalanina è tossico per il cervello. Il trattamento consiste in una dieta povera di questa sostanza e permette uno sviluppo mentale e una crescita normali. In alcuni casi è possibile una terapia farmacologica.

Oltre alla fenilchetonuria lo screening è in grado di identificare **altre quaranta malattie metaboliche congenite**, causate da difetti genetici del metabolismo.

I sintomi possono manifestarsi già nei primi giorni di vita, ma spesso durante il primo anno o più tardivamente, anche in età adulta. Le malattie, se non adeguatamente trattate, possono interessare vari organi e apparati come sistema nervoso centrale, cuore, fegato, reni, cute, ecc. In alcuni casi possono essere causa di morte improvvisa (SIDS o "morte in culla").

La capacità di identificarle precocemente nei neonati affetti, prima dell'insorgenza dei sintomi, può consentire una terapia dietetica e/o farmacologica e migliorare la prognosi a lungo termine e la qualità di vita.

Le malattie metaboliche sottoposte a screening neonatale sono: **difetti nel metabolismo degli aminoacidi, difetti nel metabolismo degli acidi organici, difetti del ciclo dell'urea, difetti della betaossidazione degli acidi grassi**. (Frequenza: circa 1 neonato ogni 2.000).

Difetto di biotinidasi

È un difetto congenito del metabolismo di una vitamina, la biotina. I sintomi sono vari e possono comprendere ritardo psicomotorio, convulsioni, difetto immunitario e alterazioni cutanee. Lo screening valuta l'attività dell'enzima biotinidasi. La terapia consiste nella somministrazione di biotina per via orale. (Frequenza: circa 1 neonato ogni 60.000)

Galattosemia

È dovuta a un difetto ereditario che provoca l'accumulo nell'organismo di galattosio, che deriva dal metabolismo dei carboidrati, con effetti tossici su vari organi come cervello, fegato e occhio. La precoce terapia con una dieta priva di galattosio permette un significativo miglioramento dello sviluppo psico-fisico. (Frequenza: circa 1 neonato su 40.000)

Atrofia Muscolare Spinale (SMA)

La SMA è una malattia genetica neuromuscolare rara caratterizzata dal punto di vista clinico da paralisi muscolare progressiva dovuta alla perdita del controllo volontario del movimento, mentre lo sviluppo intellettuale è normale. Sulla base della gravità e dell'età di comparsa dei sintomi, la SMA è classificata in 3 forme:

- **La SMA I** (circa il 50-60% dei pazienti) è la 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.
- **La SMA II** (circa il 30% dei pazienti) è una 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.
- **La SMA III** è la forma più rara e meno grave. 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.

Negli ultimi anni, sono stati sviluppati diversi trattamenti, per i quali 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. La SMA è l'unica patologia per cui il test di screening neonatale di primo livello è genetico e si basa sulla ricerca della delezione dell'esone 7 del gene SMN1, coinvolto nella patologia. Trattandosi di uno screening facoltativo e di tipo genetico, è previsto un consenso specifico per esso. (Frequenza: circa 1 neonato ogni 10.000).

Immunodeficienze congenite severe combinate (SCID)

Le immunodeficienze primitive sono un gruppo ampio di malattie rare (se ne conoscono oggi cinquecento) tutte caratterizzate da un difetto del sistema immunitario.

I bambini con immunodeficienza severa combinata (SCID) nascono apparentemente sani. Tuttavia, proprio per il grave difetto del sistema immunitario che non consente loro di difendersi dalle malattie infettive possono subire precocemente danni gravi, irreversibili o addirittura morire a causa di infezioni che sono invece banali per bambini che possiedono un sistema immunitario normale.

Lo screening neonatale consente di diagnosticare la SCID nei primi giorni di vita del bambino e quindi, in caso di sospetto di difetto immunitario, attivare le precauzioni per proteggerlo contro tutte le infezioni possibili fino ad arrivare al trapianto allogenico di cellule staminali ematopoietiche, o, nel caso di SCID dovuto a deficit di adenosina deaminasi (ADA), alla terapia genica come terapia di seconda scelta (se non possibile la prima).

Lo screening si fa cercando in una goccia di sangue del bambino molecole dette TRECs. I TRECs (T cell receptor excision circles) sono piccole molecole di DNA che si producono durante lo sviluppo e la maturazione delle cellule T, importantissime nella funzione del sistema immunitario. (Frequenza: circa 1 neonato ogni 50.000).

Adrenoleucodistrofia X-LINKED (X-ALD)

L'adrenoleucodistrofia X-linked (X-ALD) è una rara leucodistrofia (ovvero una malattia neurodegenerativa) (Frequenza: 1 neonato su 20.000) che può avere decorso fatale se non viene riconosciuta e trattata precocemente. Il metodo di screening neonatale per X-ALD può portare a identificare anche alcune altre leucodistrofie: come la sindrome di Aicardi-Goutières e le malattie dello spettro Zellweger. È possibile quindi che qualcuno dei bambini che risultano positivi allo screening neonatale della X-ALD in realtà sia affetto da una di queste malattie. Le terapie a disposizione per il trattamento solo della X-ALD sono di carattere nutrizionale, di trapianto allogenico e di terapia genica.

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 screening neonatale 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 specifico 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 seconda istanza.

Per poter individuare, con maggiore sicurezza, i possibili neonati affetti da una delle patologie per le quali si è fatto lo screening neonatale, il programma richiede, l'esecuzione di un test aggiuntivo sullo stesso cartoncino (2TT dall'inglese second tier test) rappresentato dall'analisi del DNA del neonato per la ricerca di mutazioni nei geni responsabili delle patologie considerate dallo screening neonatale. Il 2TT, 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 i geni considerati. Ai genitori è offerta 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 in questione) 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 sul cartoncino del proprio figlio, possono esprimere questa volontà nell'apposito consenso. In ogni caso, lo screening neonatale, obbligatorio per legge, viene comunque eseguito con i soli test biochimici.

**PRESA VISIONE DELL'INFORMATIVA PER LO SCREENING NEONATALE OBBLIGATORIO
CONSENSO INFORMATO PER L'ESECUZIONE DELLO SCREENING NEONATALE FACOLTATIVO
per SMA, SCID, X-ALD**

Si chiede di compilare e firmare l'autorizzazione acclusa, consapevoli che tutte le informazioni di cui verremo in possesso saranno trattate nel pieno rispetto della normativa vigente (D.lgs. n. 196/2003 e s.m.i.).

Il sottoscritto.....
nato a..... il.....
residente a..... in Via..... Tel

La sottoscritta
nato a..... il.....
residente a..... in Via..... Tel

genitori/tutore legale (cancellare la voce che non interessa) del minore.....
nato/a a..... il.....

debitamente informati dal Prof./Dr.....
sulle caratteristiche delle malattie che verranno analizzate nello screening neonatale obbligatorio e facoltativo (frequenza, gravità, terapie), consapevoli che la suddetta indagine rappresenta solo un'analisi preliminare a ulteriori ed eventuali approfondimenti diagnostici

DICHIARA

- di avere ricevuto e compreso le informazioni fornite relative allo screening neonatale obbligatorio e allo screening neonatale facoltativo di SMA, SCID e X-ALD;
- di autorizzare/non autorizzare (cancellare la voce che non interessa) il test di primo livello di screening per la **SMA** che si avvale di tecniche genetiche, consapevoli che la mancata autorizzazione non permetterà l'identificazione di questa patologia per il proprio figlio;
- di autorizzare/non autorizzare (cancellare la voce che non interessa) lo screening neonatale per la **SCID** consapevoli che la mancata autorizzazione non permetterà l'identificazione di questa patologia per il proprio figlio;
- di autorizzare/non autorizzare (cancellare la voce che non interessa) lo screening neonatale per **X-ALD** consapevoli che la mancata autorizzazione non permetterà l'identificazione di questa patologia per il proprio figlio;
- di autorizzare/non autorizzare (cancellare la voce che non interessa) il trattamento dei dati personali e anamnestici per le finalità dello screening neonatale obbligatorio;
- di autorizzare/non autorizzare (cancellare la voce che non interessa) il trattamento dei dati personali e anamnestici per le finalità dello screening neonatale facoltativo di SMA, SCID e X-ALD;
- di autorizzare/non autorizzare il test di seconda istanza genetico;
- di volere/non volere conoscere (cancellare la voce che non interessa) eventuali notizie inattese conosciute per effetto della diagnostica differenziale nel corso dello screening neonatale obbligatorio e dello screening neonatale facoltativo di SMA, SCID e X-ALD;
- di autorizzare/non autorizzare (cancellare la voce che non interessa) il trattamento dei dati personali e anamnestici per finalità di implementazione dello screening neonatale ad altre patologie;
- di autorizzare/non autorizzare (cancellare la voce che non interessa) l'utilizzo del materiale residuo per finalità di implementazione dello screening neonatale ad altre patologie;
- di autorizzare/non autorizzare (cancellare la voce che non interessa) la conservazione prolungata dello spot ematico del minore oltre i 5 anni.

Luogo e Data

Firma padre del minore Firma madre del minore

Firma tutore legale

Firma e timbro del Medico

Centri Clinici di Riferimento (CCR) e relative afferenze.

In continuità con quanto previsto dalle delibere n. 4702 del 29.12.2015, n. 6358 del 20/03/2017, n. 110 del 14.5.2018 e n. 596 del 10.07.2023, si individuano i seguenti Centri Clinici di Riferimento (CCR) per la diagnosi e la cura delle Malattie Metaboliche Ereditarie (MME), dell'Atrofia Muscolare Spinale (SMA), dell'Immunodeficienza Combinata Grave (SCID), dell'Adrenoleucodistrofia legata all'X (X-ALD), della Fibrosi Cistica, dell'Ipotiroidismo Congenito e dell'Iperplasia surrenalica congenita.

CCR per la Fibrosi Cistica:

- Fondazione IRCCS Ca' Granda, Ospedale Maggiore Policlinico di Milano, in collegamento con i Centri di supporto della Rete regionale per la cura della Fibrosi Cistica;

CCR per l'Ipotiroidismo Congenito:

- IRCCS Ospedale San Raffaele di Milano;
- Ospedale dei Bambini V. Buzzi - ASST Fatebenefratelli-Sacco di Milano;
- ASST Spedali Civili di Brescia;
- Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo di Pavia;
- Ospedale del Ponte di Varese - ASST Sette laghi;
- ASST Mantova.

CCR per l'Iperplasia Surrenalica Congenita

- IRCCS Ospedale San Raffaele di Milano;
- Ospedale dei Bambini V. Buzzi , ASST Fatebenefratelli-Sacco di Milano;
- ASST Spedali Civili di Brescia.

CCR per Malattie Metaboliche Ereditarie (MME)

- IRCCS Fondazione San Gerardo dei Tintori di Monza;
- IRCCS Fondazione Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico di Milano;
- Ospedale San Paolo, ASST Santi Paolo e Carlo, di Milano;
- Ospedale dei Bambini V. Buzzi, ASST Fatebenefratelli-Sacco di Milano.

CCR per l'Atrofia muscolare spinale o SMA (Spinal muscular atrophy)

- IRCCS Fondazione Istituto Neurologico Carlo Besta di Milano.

CCR per l'Immunodeficienza Combinata Grave (SCID)

- ASST Spedali Civili di Brescia, con funzioni di coordinamento;
- Fondazione IRCCS Ca' Granda, Ospedale Maggiore Policlinico di Milano;
- IRCCS Ospedale San Raffaele di Milano;
- Fondazione IRCCS, San Gerardo dei Tintori di Monza;
- Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo di Pavia.

CCR per Adrenoleucodistrofia legata all'X (X-ALD):

- IRCCS Fondazione Istituto Neurologico Carlo Besta di Milano;
- Ospedale dei Bambini V. Buzzi, ASST Fatebenefratelli-Sacco di 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 regionale del sistema screening neonatale, e ridefinite con atto regionale.

Si precisa che:

- i Centri Clinici con Unità di Neonatologia – **Terapia Intensiva Neonatale (TIN)** di seguito indicati sono le strutture regionali dedicate e responsabili per il ricovero di emergenze delle malattie inerenti lo screening neonatale secondo le specifiche sotto riportate:
 - IRCCS Fondazione San Gerardo dei Tintori di Monza (MME; SCID);
 - IRCC Fondazione Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico di Milano (MME; SMA; SCID);
 - Ospedale dei Bambini V. Buzzi, ASST Fatebenefratelli-Sacco (MME; SMA; X-ALD);
 - ASST Spedali Civili di Brescia (SCID);
 - Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo di Pavia (SCID).
- 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 di Milano.
- le Iperfenilalaninemie genetiche (HPA/PKU) sono di competenza dell'ASST Santi Paolo e Carlo e dell'Ospedale dei Bambini V. Buzzi, ASST Fatebenefratelli-Sacco.
- Il CCR per la SMA è la Fondazione IRCCS Istituto Neurologico Carlo Besta che coordina la presa in carico dei bambini positivi allo screening. Tale CCR si avvale della collaborazione dei centri di riferimento della rete malattie rare regionale per la SMA per la presa in carico dei bambini provenienti da punti nascita già collegati funzionalmente ad uno di detti centri. I Centri di riferimento della rete malattie rare individuati devono essere in grado di farsi carico della completa gestione dal punto di vista diagnostico, 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.
- I Punti Nascita indirizzeranno i neonati positivi alle patologie oggetto di SNO ai CCR per prossimità territoriale, come da organizzazione consolidata.

Tabella: Afferenze dei Punti Nascita ai CCR per SNE

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, 6: Spedali Civili di Brescia - Ospedale dei Bambini, 7: IRCCS Policlinico San Matteo di Pavia, 8: IRCCS Ospedale San Raffaele di Milano.

Ospedale	Città	ASST	esistenti			Nuovo	nuovo
			MME	HPA/PKU	SMA	XALD	SCID
H. Pesenti Fenaroli	Alzano Lombardo	Bergamo Est	2	3	5	5	8
H. Civile	Asola	Mantova	3	3	5	5	6
H P. Giovanni XXIII	Bergamo	Papa Giovanni XXIII	1	3	5	5	1
H. Poliambulanza	Brescia	-	2	3	5	5	6
Spedali Civili	Brescia	Spedali Civili di Brescia	2	3	6	5	6
Ist. Clinico S. Anna	Brescia	-	2	3	5	5	6
H. Circolo	Busto Arsizio	Valle Olona	4	4	5	4	7
H. V. Emanuele III	Carate Brianza	Brianza	1	4	5	4	1
H. M. Mellini	Chiari	Franciacorta	2	3	5	5	6
H. del Verbano Luvini	Cittiglio	Sette Laghi	4	4	5	4	7
H. S. Anna Como	S. Fermo della Battaglia	Lariana	1	4	5	4	1
H. Valduce	Como	-	1	4	5	4	1
H. Maggiore	Crema	Crema	3	3	5	5	7
H. POC	Cremona	Cremona	3	3	5	5	6
H. Civile	Desenzano	Garda	2	3	5	5	6
H. Civile	Desio	Brianza	1	4	5	4	1
H Sacra Famiglia	Erba	-	1	4	5	4	1

H. Vallecamonica	Esine	Valcamonica	1	4	5	4	6
H. S. Antonio Abate	Gallarate	Valle Olona	4	4	5	4	7
H. Salvini	Garbagnate M.se	Rhodense	1	3	5	4	8
H. La Memoria	Gavardo	Garda	2	3	5	5	6
H. Moriggia Pelascini	Gravedona	-	1	4	5	4	1
H. Civile	Iseo	Franciacorta	2	3	5	5	6
H. A. Manzoni	Lecco	Lecco	1	3	5	4	1
H. Civile	Legnano	Ovest Milano	4	4	5	4	7
H. Maggiore	Lodi	Lodi	3	3	5	5	7
H. Fenaroli	Magenta	Ovest Milano	3	3	5	4	7
H. Civile	Manerbio	Garda	2	3	5	5	6
H. Carlo Poma	Mantova	Mantova	3	3	5	5	6
H. Predabissi	Melegnano	Melegnano Martesana	4	4	5	4	7
H. S. Maria d. Stelle	Melzo	Melegnano Martesana	1	3	5	4	8
H. Circ. S. Leopoldo M.	Merate	Lecco	1	4	5	4	1
H. S. Gerardo	Monza	IRCCS San Gerardo dei Tintori	1	4	5	5	1
H. V. Buzzi	Milano	Fatebenefratelli Sacco	4	4	4	4	8
H. IOPM Melloni	Milano	Fatebenefratelli Sacco	4	4	4	4	8

H. F.ne Cà Granda Policlinico	Milano	IRCCS Ospedale Policlinico	2	3	2	5	2
H. Niguarda	Milano	Grande Ospedale Niguarda	2	4	9	4	2
H. Sacco	Milano	Fatebenefratelli Sacco	4	4	4	4	8
H. S. Carlo	Milano	Santi Paolo e Carlo	3	3	5	5	2
H. S. Giuseppe	Milano	-	2	4	5	4	2
H. S. Paolo	Milano	Santi Paolo e Carlo	3	3	5	5	2
H. S. Raffaele	Milano	-	4	4	8	4	8
H. S. Pio X	Milano	-	2	4	5	4	2
H. Civile Pieve di Coriano	Borgo Mantovano	Mantova	3	3	5	5	6
H. Policlinico S. Matteo	Pavia	IRCCS Policlinico S. Matteo	3	3	7	5	7
H. Policlinico S. Pietro	Ponte S. Pietro	-	2	3	5	4	8
H. Circolo	Rho	Rhodense	1	3	5	4	8
H. Circolo	Saronno	Valle Olona	4	4	5	4	7
H. Bolognini	Seriate	Bergamo Est	2	3	5	5	8
H. Città di Sesto S. G.	Sesto S. Giovanni	Nord Milano	2	4	5	4	2

H. Bormio e Sondalo	Sondalo	Valtellina Alto Lario	1	4	5	4	1
H. Civile	Sondrio	Valtellina Alto Lario	1	4	5	4	1
H. Unif. Broni-Stradella	Stradella	Pavia	3	3	5	5	7
H. Galmarini	Tradate	Sette Laghi	4	4	5	4	7
H. Treviglio Caravaggio	Treviglio	Bergamo Ovest	2	3	5	5	8
H. Circolo F. Del Ponte	Varese	Sette Laghi	4	4	5	4	7
H. Civile	Vigevano	Pavia	3	3	5	5	7
H. Civile	Vimercate	Brianza	1	4	5	4	1
H. Civile	Voghera	Pavia	3	3	5	5	7

Sub-Allegato C

Modello organizzativo per lo screening neonatale obbligatorio (SNO), lo screening neonatale esteso (SNE) per la diagnosi precoce di Malattie Metaboliche Ereditarie (MME), dell'Atrofia Muscolare Spinale (SMA - Spinal muscular atrophy), dell'Immunodeficienza Combinata Grave (SCID), dell'Adrenoleucodistrofia legata all'X (X-ALD): definizione, comunicazione, richiamo, conferma diagnostica e presa in carico.

Il modello organizzativo regionale per lo screening neonatale, 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 dalla normativa vigente e sono riportati nel Sub-Allegato A 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 sugli screening neonatali e, ove necessario, l'acquisizione del consenso informato.

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 Screening Neonatale viene utilizzato il campione ematico disidratato derivante dal tallone del neonato su carta da filtro denominato "dried blood spot (DBS). Il campione è prelevato in tutti i nati vivi entro le 48-72 ore di vita, compresi i nati con successivo "exitus" 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 dei campioni ematici neonatali, in quanto, in ambito di Screening Neonatale, tale fattore è rilevante per l'efficienza del processo analitico;
 - 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 Screening Neonatale 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 è svolto congiuntamente a tutte le 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 analitica, 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) su un 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 per test di conferma diagnostica: il LRRSN esegue le procedure di conferma diagnostica delle patologie oggetto di Screening Neonatale, con utilizzazione di materiali biologici diversi (plasma, siero, urine, liquido cefalo-rachidiano, sangue, DBS), anche in condizioni d'urgenza. I test di conferma diagnostica saranno assicurati anche in collegamento con i Centri Clinici di Riferimento secondo i protocolli tecnici definiti.

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. Per quanto riguarda le SCID l'interazione sarà solo tra LRRSN e il 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 trimestrale) 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 Neonatale; misura l'adesione dei Punti Nascita alle indicazioni temporali di prelievo;

IP = calcolo (almeno trimestrale) 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 trimestrale) 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.