



# IL RUOLO DELL'ISS NELL'IMPLEMENTAZIONE DEGLI SCREENING NEONATALI E DELLE MALATTIE RARE

Padova, 5 maggio 2017

Dott. Angelo Del Favero  
Direttore Generale  
Istituto Superiore di Sanità

# Precedenti riferimenti normativi

- Gli screening neonatali sono stati resi obbligatori in Italia dalla **L.104/1992** che all'art.6, comma 2, lettera g) dispone che “ 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 (IC), della fenilchetonuria (HPA/PUK) e della fibrosi cistica (FC)”.

Ad oggi la copertura degli screening per la FC è di circa il 90% del territorio.

Lo screening neonatale FC consiste nell'esecuzione di un test semplice su goccia di sangue prelevata dal tallone a tutti i neonati di una determinata area. Nella maggior parte delle regioni italiane viene attuato tale screening;

- **L.147/13 (Finanziaria 2014)**

L'introduzione dello screening neonatale esteso (SNE), ha segnato un cambiamento epocale impensabile fino agli anni '90, anni in cui si è avuto l'ingresso della spettrometria di massa tandem nello screening neonatale: si è passati quindi dallo screening di base per 3 patologie allo screening per più di 40 patologie.

Questo profondo cambiamento ha segnato parallelamente un punto di svolta anche nella storia clinica delle patologie coinvolte, che finalmente hanno trovato nella diagnosi precoce uno strumento di cura efficace.

In Italia, solo alcune Regioni effettuano screening neonatale esteso, nel 2015 l'accesso allo screening allargato riguardava solo il 43% dei neonati italiani, nel 2016 l'accesso è passato al 50%.

## Attuale assetto normativo

Oggi il nuovo assetto normativo costituito dal combinato disposto della:

- **L. 19 agosto 2016, n. 167**

*(Disposizioni in materia di accertamenti diagnostici neonatali obbligatori per la prevenzione e la cura delle malattie metaboliche ereditarie)*

e del

- **D.M. 13 ottobre 2016**

*(Disposizioni per l'avvio dello screening neonatale per la diagnosi precoce di malattie metaboliche ereditarie)*

*Determina l'obbligo di rafforzare ed estendere gli attuali programmi di screening neonatale a tutto il territorio nazionale per una efficace prevenzione delle malattie metaboliche ereditarie, sulla base dei progressi delle tecniche diagnostiche, favorendo la massima uniformità nell'applicazione della diagnosi precoce neonatale sul territorio nazionale e l'individuazione di bacini di utenza ottimali proporzionati all'indice di natalità.*

## LEGGE 19 agosto 2016, n. 167

- La legge ha la finalità di garantire la prevenzione delle malattie metaboliche ereditarie, 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, comma 1).
- Gli accertamenti diagnostici nell'ambito degli screening neonatali obbligatori di cui all'articolo 1 sono effettuati per le malattie metaboliche ereditarie per la cui terapia, farmacologica o dietetica, esistono 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, comma 1).

(\*) Decreto del Presidente del Consiglio dei Ministri (DPCM) del 12 gennaio 2017 con i nuovi LEA (GU Serie Generale n.65 del 18-3-2017 - Suppl. Ordinario n. 15)

## Fibrosi cistica\*



## Screening neonatale esteso



Figura 2. Copertura territoriale al 31 dicembre 2015 per lo screening per FC (a sinistra) e per lo Screening esteso (a destra). In grigio le Regioni a copertura parziale.

\* I dati per la fibrosi cistica si riferiscono alle sole analisi di tipo biochimico ma ciò non esclude la possibilità dell'utilizzo di altre metodiche (test genetico o del sudore).

Tabella 2 – Neonati esaminati per HPA, IC, FC e screening esteso e relativa copertura  
Anno 2015

Testo di riferimento a pag 8 e 15

Regione	Nati vivi	Esaminati				Copertura %			
		HPA	IC	FC	EXP	HPA	IC	FC	EXP
Abruzzo	10238	10175	10175			99.4	99.4		
Basilicata	4122	4120	4543			100.0	110.2		
Calabria	16376	15975	15975	15975		97.6	97.6	97.6	
Campania	51005	53722	53722	53722	8699	105.3	105.3	105.3	17.1
Emilia R.	35813	37550	37550	37550	37550	104.9	104.9	104.9	104.9
Friuli V. Giulia *	8575	8827	8827			102.9	102.9		
Lazio	48231	50573	50573	50573	20942	104.9	104.9	104.9	43.4
Liguria	10155	9898	9902	9906	9898	97.5	97.5	97.5	97.5
Lombardia	84149	85415	85415	85415	37828	101.5	101.5	101.5	45.0
Marche	11904	11782	11782	11782	11782	99.0	99.0	99.0	99.0
Molise*	2181	1929	1929	1929	1929	88.4	88.4	88.4	88.4
Piemonte - V. Aosta	33895	36525	36525	36525		107.8	107.8	107.8	
Puglia	31577	32106	27758			101.7	87.9		
Sardegna	11082	11003	11025		10986	99.3	99.5		99.1
Sicilia	43307	44573	44573	44573	26946	102.9	102.9	102.9	62.2
Toscana	27494	28220	28207	28220	28220	102.6	102.6	102.6	102.6
P.A Trento	4836	4521	4500		4521	93.5	93.1		93.5
P.A. Bolzano	5337			9775				96.1	
Umbria*	6542	7008	7008	7008	7008	107.1	107.1	107.1	107.1
Veneto	38961	38712	38705	37902	38712	99.4	99.3	97.3	99.4
<b>Totale Italia</b>	<b>485780</b>	<b>492634</b>	<b>488694</b>	<b>430855</b>	<b>245021</b>	<b>101.4</b>	<b>100.6</b>	<b>88.7</b>	<b>50.4</b>

N.B. - Dati forniti da laboratori di analisi.

La percentuale superiore a 100 è imputabile ai nuovi nati screenati in luoghi diversi da quelli di nascita.

# Centro di coordinamento sugli screening neonatali

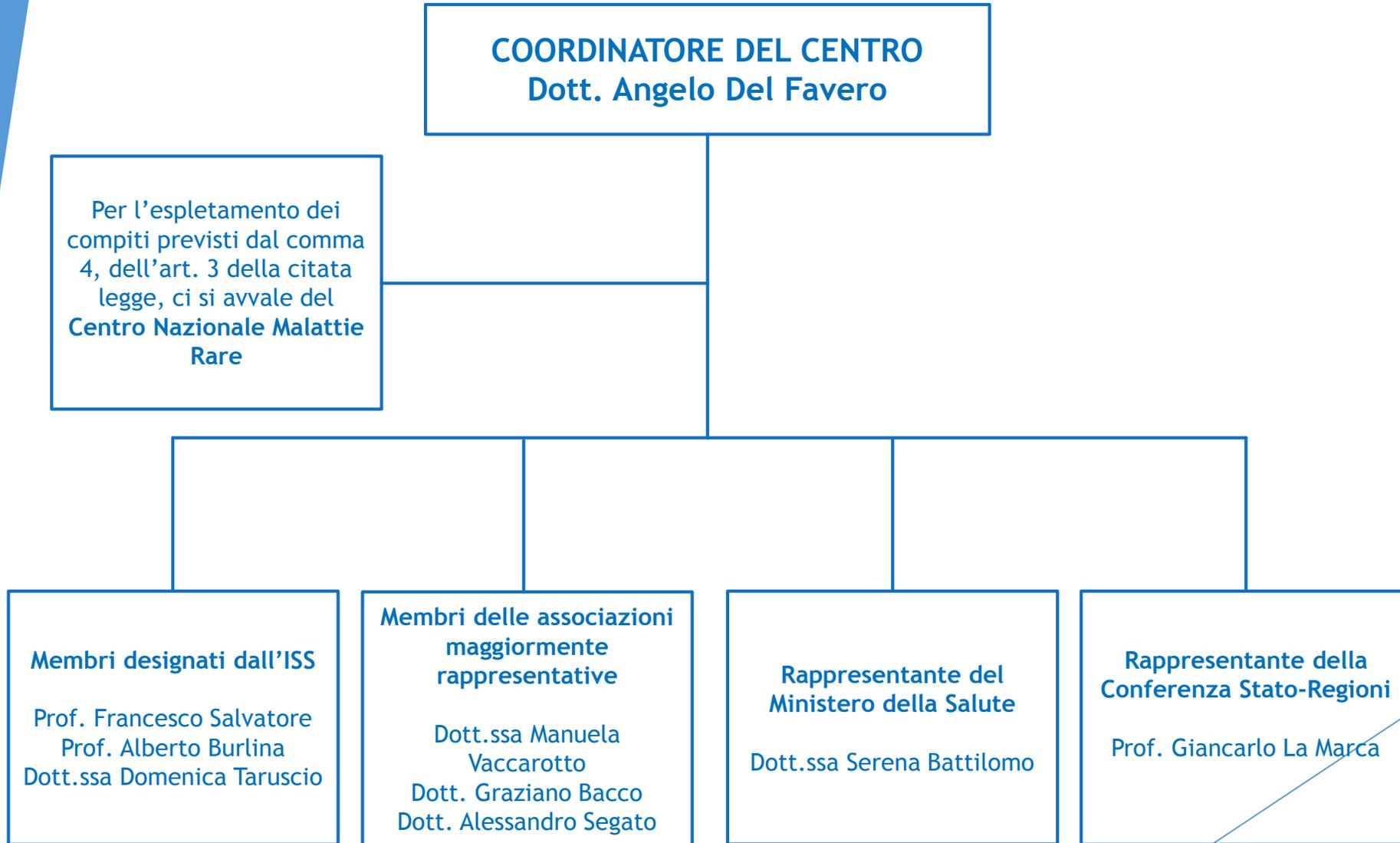
(Secondo quanto disposto dall'art. 3, comma 1, della legge 19 agosto 2016, n. 167)

Al fine di favorire la massima uniformità nell'applicazione sul territorio nazionale della diagnosi precoce neonatale è istituito presso l'Istituto Superiore di Sanità il Centro di coordinamento sugli screening neonatali.



# Composizione del Centro

(Secondo quanto disposto dall'art. 3, comma 2, della legge 19 agosto 2016, n. 167)



## Composizione della struttura di riferimento ISS per i compiti di cui all'art. 3, comma 4, della legge 19 agosto 2016, n. 167)

- Dott.ssa Domenica Taruscio (Direttore Centro Nazionale Malattie Rare)
- Dott.ssa Yllka Kodra (Centro Nazionale Malattie Rare)
- Dott. Paolo Salerno (Centro Nazionale Malattie Rare)
- Dott.ssa Maria Chiara De Stefano (Centro Nazionale Malattie Rare)
- Dott. Claudio Carta (Centro Nazionale Malattie Rare)
- Dott.ssa Paola Torreri (Centro Nazionale Malattie Rare)
- Dott.ssa Antonella Olivieri (Dipartimento Malattie cardiovascolari, dismetaboliche e dell'invecchiamento)
- Dott. Pietro Carbone (Servizio Relazioni esterne e rapporti internazionali)
- Dott. Primiano Iannone (Direttore Centro Nazionale eccellenza clinica, qualità e sicurezza delle cure)
- Dott. Marco Marchetti (Direttore Centro Nazionale Health technology assessment)
- Dott. Corrado Di Benedetto (Responsabile Struttura informatica)
- Dott. Fabio Maccari (Struttura informatica)

# Compiti attribuiti al Centro

(Secondo quanto disposto dall'art. 3, comma 4, della legge 19 agosto 2016, n. 167)

- a) **monitorare e promuovere la massima uniformità di applicazione degli screening neonatali sul territorio nazionale;**
- b) **collaborare con le regioni per la diffusione delle migliori pratiche in tema di screening neonatale;**
- c) **individuare standard comuni per la realizzazione degli screening neonatali;**
- d) **definire le dimensioni del bacino d'utenza di ciascun centro di screening di riferimento per la regione al fine di accorpate, se necessario, aree geografiche contigue;**
- e) **fornire informazioni codificate e standardizzate ai servizi territoriali per l'assistenza alle famiglie dei neonati sui rischi derivanti dalle patologie metaboliche ereditarie, nonché sui benefici conseguibili attraverso l'attività di screening, offrendo anche informazioni sulla terapia e sulle migliori cure disponibili per la specifica malattia metabolica;**
- f) **stabilire, per le finalità di cui alle lettere a) e d), le modalità di raccolta dei campioni di sangue nonché di consegna dei medesimi, entro quarantotto ore dal prelievo, presso i centri di screening di riferimento per la regione;**
- g) **istituire un archivio centralizzato sugli esiti degli screening neonatali al fine di rendere disponibili dati per una verifica dell'efficacia, anche in termini di costo, dei percorsi intrapresi.**

# Protocollo operativo per la gestione degli screening neonatali

(Secondo quanto disposto dall'art. 3, comma 4, della legge 19 agosto 2016, n. 167)

1. Il Ministro della Salute, acquisito il parere dell'Istituto Superiore di Sanità e della Conferenza permanente per i rapporti tra lo Stato, le Regioni e le Province autonome di Trento e di Bolzano, nonché delle società scientifiche di riferimento, **predispone un protocollo operativo(\*)** per la gestione degli screening neonatali nel quale sono definite le modalità della presa in carico del paziente positivo allo screening neonatale e dell'accesso alle terapie.
2. L'Agenzia nazionale per i servizi sanitari regionali (Age.na.s.) compie una valutazione di HTA (*Health technology assessment*) su quali tipi di screening neonatale effettuare.
3. Le amministrazioni interessate provvedono agli adempimenti derivanti dal presente articolo con le risorse umane, strumentali e finanziarie disponibili a legislazione vigente e, comunque, senza nuovi o maggiori oneri per la finanza pubblica.

(\*) vedi contenuti Decreto Attuativo

# D.M. 13 ottobre 2016

(Disposizioni per l'avvio dello screening neonatale per la diagnosi precoce di malattie metaboliche ereditarie)

Il D.M. 13 ottobre 2016 specifica:

art. 1: Malattie metaboliche ereditarie da sottoporre a screening neonatale

art. 2: Informativa e consenso allo SNE

art. 3: Raccolta, invio e conservazione dello spot ematico

art. 4: Sistema di screening neonatale

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

art. 6: Formazione, informazione ed *empowerment*

art. 7: Copertura oneri economici e criteri di riparto

art. 8: Entrata in vigore

*Occorre ricordare che, al fine di dare corretta attuazione ai compiti che la norma attribuisce al Centro di coordinamento, è necessario che tutte le Regioni provvedano ad ottemperare a quanto disposto dal D.M. 13 ottobre 2016 con appositi atti normativi o adeguino quelli già vigenti a quanto previsto dal nuovo impianto.*

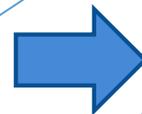
# Malattie metaboliche ereditarie da sottoporre a screening neonatale

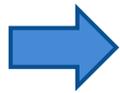
(Secondo quanto disposto dall'art. 1 del D.M. 13 ottobre 2016)

- Il Ministero della Salute, avvalendosi della collaborazione dell'Istituto Superiore di Sanità, dell'Agenzia nazionale per i servizi sanitari regionali (Age.na.s.) e delle Regioni e Province autonome, e sentite le società scientifiche di settore, **sottopone a revisione periodica almeno triennale la lista delle patologie di cui alle tabelle 1 e 2 allegate, in relazione all'evoluzione nel tempo delle evidenze scientifiche in campo diagnostico-terapeutico per le malattie metaboliche ereditarie.**
- L'Istituto Superiore di Sanità, con procedure di consenso livello nazionale che coinvolgano le Società scientifiche di settore, l'Age.na.s. le Regioni e Province autonome, le Associazioni di pazienti maggiormente rappresentative, tenendo conto delle evidenze scientifiche internazionali, **procede all'aggiornamento dei profili quali-quantitativi dei marker primari necessari per l'identificazione dei soggetti positivi allo SNE (Screening neonatale esteso) ed eventualmente connessi a rischio di scompenso metabolico precoce.**

**Tabella 1. Malattie metaboliche ereditarie oggetto di screening neonatale con metodica di massa tandem**

Malattia	Acronimo	Numero MIM	Gruppo (**)	Denominazione del Gruppo Patologia (D.M 279/2001 All. N.1)	Cod. di esenzione (D.M 279/2001 All. N.1)	Marker primari (vedi legenda***)
Fenilchetonuria*	PKU	261600	AA	DISTURBI DEL METABOLISMO E DEL TRASPORTO DEGLI AMINOACIDI	RCG040	Phe
Iperfenilalaninemia benigna	HPA	261600				Phe
Deficit della biosintesi del cofattore bioterina	BIOPT (BS)	261640				Phe
Deficit della rigenerazione del cofattore bioterina	BIOPT (REG)	261630				Phe
Tirosinemia tipo I	TYR I	276700				SUAC
Tirosinemia tipo II	TYR II	276600				Tyr
Malattia delle urine a sciroppo d'acero	MSUD	248600				Val Xleu
Omocistinuria (difetto di CBS)	HCY	236200				Met alta
Omocistinuria (difetto severo di MTHFR)	MTHFR	236250				Met bassa
Acidemia glutarica tipo I	GA I	231670	OA			C5-DC
Acidemia isovalerica	IVA	243500				C5
Deficit di beta-chetotilasi	BKT	203750				C5:1 C5-OH
Acidemia 3-idrossi 3-metilglutarica	HMG	246450				C5-OH C6-DC
Acidemia propionica	PA	606054				C3
Acidemia metilmalonica (Mut)	MUT	251000				C3
Acidemia metilmalonica (Cbl-A)	Cbl A	251100				C3
Acidemia metilmalonica (Cbl-B)	Cbl B	251110				C3
Acidemia metilmalonica con omocistinuria (deficit Cbl C)	Cbl C	277400				C3 alta Met bassa
Acidemia metilmalonica con omocistinuria (deficit Cbl D)	Cbl D	277410		C3 alta e/o Met bassa		
Deficit di 2-metilbutiril-CoA deidrogenasi	2MBG	610006		C5		
Aciduria malonica	MAL	606761	C3-DC			





Deficit multiplo di carbossilasi	MCD	253270				C5-OH
Citrullinemia tipo I	CIT I	215700	UCD	DISTURBI DEL CICLO DELL'UREA	RCG050	Cit
Citrullinemia tipo II (deficit di Citrina)	CIT II	605814				Cit
Acidemia argininosuccinica	ASA	207900				ASA
Argininemia	ARG	207800				Arg
Deficit del trasporto della carnitina	CUD	212140		NELLE LIPOPROTEINE		C0 bassa
Deficit di carnitina palmitoil-trasferasi I	CPT Ia	255120				C0 alta C16 bassa C18 bassa
Deficit carnitina-acilcarnitina traslocasi	CACT	212138				C16 C18:2 C18:1 C18
Deficit di carnitina palmitoil-trasferasi II	CPT II	600650				C16 C18:2 C18:1 C18
Deficit di acil-CoA deidrogenasi a catena molto lunga	VLCAD	609575	FAO	ALTERAZIONI CONGENITE DEL METABOLISMO	RCG070	C14:2 C14:1 C14
Deficit della proteina trifunzionale mitocondriale	TFP	609015				C16:1-OH C16: OH C18:1-OH C18-OH
Deficit di 3-idrossi-acil-CoA deidrogenasi a catena lunga	LCHAD	609016				C16:1-OH C16: OH C18:1-OH C18-OH
Deficit di acil-CoA deidrogenasi a catena media	MCAD	201450				C6 C8 C10:1 C10
Deficit di 3-idrossi-acil-CoA deidrogenasi a catena media/corta	M/SCHAD	231530				C4-OH
Acidemia glutarica tipo II	GA II/MADD	231680				da C4 a C18 sature e insature

Si segnala la possibilita', per alcune condizioni e per cause fisiologiche, di normali concentrazioni del biomarcatore in epoca neonatale pur in presenza di patologia (falso negativo).

\*\*\* *Legenda della nomenclatura dei marcatori primari:*

#### Aminoacidi

**Arg** = Arginina  
**Asa** = Acido argininosuccinico  
**Cit** = Citrullina  
**Met** = Metionina  
**Orn** = Ornitina  
**Phe** = Fenilalanina  
**SUAC** = Succinilacetone  
**Tyr** = Tirosina  
**Val** = Valina  
**Xleu** = Leucina /isoleucina/alloisoleucina

#### Acilcarnitine

**C0** = Carnitina libera  
**C3** = Acilcarnitina (3 atomi di carbonio) satura  
**C3-DC** = Acilcarnitina (3 atomi di carbonio) dicarbossilica  
**C4** = Acilcarnitina (4 atomi di carbonio) satura  
**C4-OH** = Acilcarnitina (4 atomi di carbonio) satura idrossilata  
**C5** = Acilcarnitina (5 atomi di carbonio) satura  
**C5:1** = Acilcarnitina (5 atomi di carbonio) monoinsatura  
**C5-DC** = Acilcarnitina (5 atomi di carbonio) dicarbossilica  
**C5-OH** = Acilcarnitina (5 atomi di carbonio) satura idrossilata  
**C6** = Acilcarnitina (6 atomi di carbonio) satura  
**C6-DC** = Acilcarnitina (6 atomi di carbonio) dicarbossilica  
**C8** = Acilcarnitina (8 atomi di carbonio) satura  
**C10** = Acilcarnitina (10 atomi di carbonio) satura  
**C10:1** = Acilcarnitina (10 atomi di carbonio) monoinsatura  
**C14** = Acilcarnitina (14 atomi di carbonio) satura  
**C14:1** = Acilcarnitina (14 atomi di carbonio) monoinsatura  
**C14:2** = Acilcarnitina (14 atomi di carbonio) di-insatura  
**C16** = Acilcarnitina (16 atomi di carbonio) satura  
**C16-OH** = Acilcarnitina (16 atomi di carbonio) satura idrossilata  
**C16:1** = Acilcarnitina (16 atomi di carbonio) monoinsatura  
**C16:1-OH** = Acilcarnitina (16 atomi di carbonio) monoinsatura idrossilata  
**C18** = Acilcarnitina (18 atomi di carbonio) satura  
**C18-OH** = Acilcarnitina (18 atomi di carbonio) satura idrossilata  
**C18:1** = Acilcarnitina (18 atomi di carbonio) monoinsatura  
**C18:1-OH** = Acilcarnitina (18 atomi di carbonio) monoinsatura idrossilata  
**C18:2** = Acilcarnitina (18 atomi di carbonio) di-insatura

**Tabella 2. Malattie metaboliche ereditarie oggetto di screening neonatale con metodiche diverse dalla spettrometria di massa tandem**

<b>Malattia</b>	<b>Acronimo</b>	<b>Numero MIM</b>	<b>Denominazione del Gruppo Patologia (D.M 279/2001 All. N.1)</b>	<b>Cod. di esenzione (D.M 279/2001 All. N.1)</b>
Galattosemia	GALT	230400	DISTURBI DEL METABOLISMO E DEL TRASPORTO DEI CARBOIDRATI	RCG060
Difetto di biotinidasi	BTD	253260	DISTURBI DEL METABOLISMO E DEL TRASPORTO DEGLI AMINOACIDI	RCG040



## Prospettive e obiettivi

- Attualmente in Italia sono presenti 32 Centri di Screening, alcuni dei quali attivi h 24, 7 giorni su 7. Uno degli obiettivi che si propone il Centro di coordinamento è quello di estendere le migliori pratiche sul piano dell'efficacia e dell'economicità, rendendo in tal modo più efficiente l'intera rete.
- Azione propulsiva in merito al recepimento, da parte delle Regioni, della normativa nazionale con impegno a razionalizzare la rete interregionale e "investire" conseguentemente le risorse (25 milioni di Euro) assegnate.
- Altro obiettivo è garantire che tutti Centri di Screening rispondano ai **medesimi standard qualitativi** assicurando in tal modo la **massima uniformità di trattamento sul territorio nazionale** (attività formativa).
- Un ultimo aspetto da curare, nell'ottica del più ampio accoglimento rispetto allo spirito che ha animato la L. 167/2016, è l'attenzione particolare, sia *pre* che *post* diagnosi, che si deve porre nei confronti delle **famiglie dei piccoli pazienti**, nonché nel garantire risposte tempestive e di qualità delle esigenze terapeutiche crescenti.
- In questo senso occorre lavorare affinché le informazioni arrivino alle famiglie da personale altamente qualificato, formato per poter garantire una corretta comunicazione, attraverso i più efficaci canali.