

Screening Neonatale Esteso (SNE)

Regione Lombardia – Anno 2016

Premessa

Regione Lombardia, con la deliberazione n° X/4702 del 29/12/2015 "Determinazioni in ordine alla gestione del servizio sociosanitario per l'esercizio 2016", nell'ambito dei contenuti relativi alla "Rete per l'Assistenza alla Madre e al Neonato" (comma 4.8.9) del citato provvedimento, ha stabilito per l'anno 2016 l'attivazione del "Programma regionale di screening neonatale esteso per errori congeniti del metabolismo" per tutti i neonati in Regione Lombardia, con avvio a partire dal secondo trimestre 2016.

Elementi cardine del provvedimento sono:

- La valutazione delle normative nazionali sullo screening neonatale, esistenti (Leggi 5.02.1992 n°104, 23.12.1993 n°548, DPCM n°170 del 09.07.1999) e in avanzato stato di approvazione (DM di applicazione del comma 229, Legge n° 147/27.12.2013 - Legge di Stabilità 2014);
- L'analisi dei risultati dell'esperienza regionale derivante dalla conclusione, in data 30.09.2015, del Progetto Regionale di Ricerca Indipendente - Call 2011 "Progetto pilota per la realizzazione di un programma di screening neonatale per errori congeniti del metabolismo (Screening neonatale esteso_SNE) in Lombardia", promosso come Azienda capofila dall'AO Istituti Clinici di Perfezionamento con la SC Laboratorio di Riferimento Regionale per lo Screening Neonatale (LRRSN) del P.O. V. Buzzi di Milano, in collaborazione con due Centri Clinici di Riferimento, esperti in malattie metaboliche ereditarie (Clinica Pediatrica dell'Università degli Studi di Milano, già AO San Paolo di Milano; Clinica Pediatrica dell'Università degli Studi di Milano-Bicocca, già AO San Gerardo di Monza);
- L'esigenza di offrire a tutti i nati in Regione Lombardia lo SNE, in attesa dell'entrata in vigore in termini di organizzazione e di finanziamento economico di quanto previsto a livello nazionale dal comma 229 della Legge n°147 del 27.12.2013 e considerata l'esperienza di cui al precedente capoverso, di confermarne l'operatività di progetto, identificando come struttura laboratoristica di riferimento il LRRSN del P.O. V. Buzzi;
- L'esigenza di definire e attivare, per la realizzazione del citato programma di SNE, un modello a rete, in cui considerare tutte le professionalità e tutti i punti di erogazione dell'assistenza, coinvolti in un processo che parte il più delle

volte dai Punti Nascita e che deve considerare le professionalità coinvolte in tutte le diverse fasi della gestione di un paziente e della sua famiglia dalla fase di esordio al follow-up della fase di cronicità;

- L'istituzione, per la definizione del modello regionale di cui al capoverso precedente, di un apposito Gruppo di Lavoro multidisciplinare con il compito di definire tutti gli aspetti progettuali, unitamente alla rivalutazione dell'assetto tecnico-organizzativo e clinico già posto in essere nel già citato Progetto pilota regionale.

In ottemperanza a quanto previsto, il Comitato Percorso Nascita Regionale, in data 8 gennaio ha istituito il previsto Gruppo di Lavoro che si è riunito in seduta plenaria in data 8 febbraio, 3 e 17 marzo 2016, ed in seduta ristretta in data 16 e 23 febbraio 2016.

Proposta organizzativa del modello regionale di SNE

Il Gruppo di Lavoro ha definito i seguenti capitoli:

1. Rete regionale per lo Screening Neonatale Esteso (SNE)

La Rete Regionale per lo SNE è costituita dalle seguenti componenti laboratoristiche e clinico assistenziali:

- a) **Punti Nascita** pubblici e privati, operanti in Regione Lombardia;
- b) **Rete regionale delle Neonatologie – TIN**, operanti nel territorio regionale;
- c) **SC Laboratorio di Riferimento Regionale per lo Screening Neonatale (LRRSN)** dell'Ospedale dei Bambini V. Buzzi - ASST Fatebenefratelli- Sacco di Milano, quale laboratorio ad alte competenze specialistiche per lo screening neonatale e la conferma diagnostica di errori congeniti del metabolismo inclusi nel pannello regionale di screening; la struttura esegue anche lo screening neonatale delle patologie definite dalla normativa nazionale (Leggi 5.02.1992 n°104, 23.12.1993 n°548, DPCM n°170 del 09.07.1999) e dai protocolli operativi regionali già attivi [screening neonatale per Iperfenilalaninemie genetiche (HPA/PKU), Tirosinemie (Tyr), Ipotiroidismo Congenito (IC), Iperplasia Surrenalica Congenita (ISC-CAH), Fibrosi Cistica (FC)];
- d) **Centri Clinici di Riferimento (CCR)**: in base alla configurazione del pregresso Progetto Regionale di Ricerca Indipendente - Call 2011 "Progetto pilota per la realizzazione di un programma di screening neonatale per errori congeniti del metabolismo (Screening neonatale esteso_SNE) in Lombardia"

ed all'analisi dei dati del Registro delle Malattie Rare di Regione Lombardia sono identificati tre CCR, ad alta esperienza in tema di diagnosi e cura di errori congeniti del metabolismo, così funzionalmente costituiti:

- Clinica Pediatrica dell'Università Milano Bicocca ed Unità di Neonatologia – TIN Fondazione MBBM, Ospedale San Gerardo, ASST di Monza;
- Clinica Pediatrica dell'Università di Milano ed Unità di Neonatologia – TIN, IRCCS Fondazione Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico di Milano;
- Clinica Pediatrica e UO Neonatologia - Ospedale San Paolo - Polo Universitario - ASST Santi Paolo e Carlo di Milano.
 - Nota 1: i due CCR con Unità di Neonatologia-TIN sono le strutture regionali dedicate e responsabili per il ricovero di emergenze metaboliche di cui al pannello regionale di SNE.
 - Nota 2: la rete assistenziale regionale può usufruire, per il trattamento delle emergenze metaboliche, anche del contributo operativo delle Unità di Terapia Intensiva Pediatrica, attive nel territorio regionale.

e) **Centro di Coordinamento della Rete Regionale Malattie Rare** presso IRCCS - Istituto di Ricerche Farmacologiche "Mario Negri" di Ranica (Bergamo): nell'ambito del Progetto Regionale SNE ha funzioni di controllo epidemiologico mediante la gestione del Registro Lombardo Malattie Rare (ReLMaR).

2. Pannello di errori congeniti del metabolismo, oggetto di screening neonatale in Regione Lombardia

In continuità con il già citato Progetto Pilota di SNE, il pannello di errori congeniti del metabolismo è identificato in quanto elencato nell'allegato 1 del presente documento "Pannello di patologie metaboliche ereditarie da sottoporre a screening neonatale esteso", elaborato dall'apposito Gruppo di Lavoro A.Ge.N.A.S. Il pannello di patologie, in base al rischio di scompenso metabolico è diversificato in:

- a) **Patologie ad alto rischio** – richiamo immediato
- b) **Patologie a basso rischio** – richiamo non immediato

3. Modello organizzativo regionale per lo screening neonatale esteso, la conferma diagnostica e la presa in carico di neonati a rischio di errore congenito del metabolismo:

In ottemperanza a quanto previsto dalla deliberazione n° X/4702 del 29/12/2015 ed in base all'attuale disponibilità di risorse strutturali e professionali, vengono definite le seguenti modalità operative, che consentono

l'avvio del programma regionale SNE. Sono attori di tale processo, articolato e multi-professionale, tutte le componenti strutturali inserite nella Rete Regionale per lo SNE, di cui al punto 1 del presente documento.

a) Processo di screening neonatale, fase preanalitica

- **Informazione pre-test:** partendo dalla documentazione informativa utilizzata nel Progetto pilota di ricerca indipendente conclusosi il 30.09.2015, sono stati predisposti due nuovi documenti informativi aventi per destinatari i genitori e/o gli esercenti la tutela parentale del neonato. Il primo documento contiene informazioni sintetiche circa lo screening neonatale obbligatorio ai sensi della Legge 104/92 e successive integrazioni [screening per: Iperfenilalaninemie genetiche (HPA/PKU), Tirosinemie (Tyr), Ipotiroidismo Congenito (IC), Iperplasia Surrenalica Congenita (ISC), Fibrosi Cistica (FC)], il secondo è relativo allo SNE. Tali documenti dovranno essere resi disponibili - a cura del personale sanitario del Punto Nascita - ai genitori, prima dell'esecuzione del prelievo di screening; gli stessi documenti informativi possono essere resi disponibili ai genitori anche in periodo prenatale. E' responsabilità del Punto Nascita garantire che i genitori ricevano la corretta informazione e abbiano la possibilità di esprimere il proprio consenso informato rispetto alla attivazione dello SNE; è obbligo dei Punti Nascita garantire la tracciabilità dell'avvenuta informazione e la conservazione della modulistica attestante l'avvenuto consenso informato. Entro il 31.12.2016 verranno sviluppati strumenti e siti informativi di riferimento, accessibili via web, contenenti informazioni in dettaglio relative alle patologie sottoposte a screening, al processo di screening, alle procedure di conferma diagnostica e di presa in carico presso i CCR del neonato ad alto rischio.
- **Consenso informato:** non essendo le patologie oggetto di SNE incluse al momento nell'elenco delle patologie per cui a livello nazionale e/o regionale è definito il principio di obbligatorietà dell'azione di screening, è predisposto un modello regionale di consenso informato allo SNE; nel modulo di consenso sono contenute le indicazioni circa la durata di conservazione dei materiali residui dello screening che è fissata in anni due. L'eventuale conservazione oltre tale periodo sarà assoggettata alle regole di gestione delle biobanche di materiali biologici.

b) Processo di screening neonatale, fase analitica, di conferma di positività e di selezione al CCR

- Campione ematico: lo SNE viene eseguito nel medesimo campione ematico neonatale [sangue disidratato su carta da filtro o campione "dried blood spot (DBS)] in uso per lo screening neonatale obbligatorio e raccolto con le medesime modalità;
- 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 prevista fra >48-72 ore di vita per entrambi i programmi di screening (obbligatorio ed esteso);
- Qualità dei prelievi: si raccomanda che i Punti Nascita attuino adeguate procedure per garantire l'assoluta qualità dei prelievi, in quanto, in ambito di SNE, tale fattore è ancora più rilevante per la sicurezza e l'efficienza del processo di screening; entro sei mesi dall'attivazione del programma di SNE ed attraverso l'uso di adeguati dispositivi di prelievo e di una strategia di formazione continua del personale addetto al prelievo, tutti i Punti Nascita devono tendere a raggiungere il livello ottimale di campioni insufficienti, fissato ad una percentuale pari o inferiore all'0.5% dei campioni inviati;
- Invio dei campioni al LRRSN: ogni Punto Nascita assicura, entro il tempo massimo di 24 ore dal prelievo, l'invio effettivo e tracciabile, mediante idonei metodi di spedizione (posta celere, corriere espresso, raccomandata 1 giorno o per consegna diretta con proprio operatore), di tutti i campioni raccolti nella finestra temporale di prelievo; i campioni prelevati nelle giornate di sabato, domenica e festivi (singola festività), devono essere inviati con la massima tempestività il primo giorno lavorativo utile; in caso di festività multiple, deve essere garantita comunque la spedizione entro un tempo massimo di 48 ore dal prelievo;
- Categorie neonatali speciali: nel neonato prematuro (età gestazionale < 37 settimane) e nel neonato patologico e/o sottoposto a terapie speciali, si applicano anche in ambito di SNE le regole e procedure già previste per l'esecuzione dello screening neonatale obbligatorio.
- Processo laboratoristico di screening (test basali, retest, test di seconda istanza, test di conferma): questa fase è di competenza del LRRSN, che lo esplicita mediante l'applicazione di apposite procedure; il processo

laboratoristico previsto per lo SNE è svolto congiuntamente al processo di screening per le altre patologie incluse nel programma regionale di screening neonatale ed usufruisce come da consolidata esperienza, della possibilità di operare in "overnight" (ciclo analitico strumentale serale e notturno, in assenza di personale); il LRRSN assicura l'avvio giornaliero delle procedure di screening neonatale in tutti i campioni DBS pervenuti al laboratorio entro le ore 15.30, nell'arco settimanale lunedì - venerdì; provvede all'analisi dei risultati basali ed avvia tempestivamente le azioni di re-test nelle 24 ore lavorative, successive al ricevimento del campione, per i campioni ricevuti dal lunedì al venerdì; avvia con tempestività e nel minor tempo possibile in funzione della disponibilità strumentale e delle priorità dei cicli analitici multiparametrici i "test di seconda istanza_2TT" previsti dai protocolli operativi.

- Nota 3: per il raggiungimento di quanto prima previsto, è vincolante che il LRRSN sia operativo (secondo efficaci modelli organizzativi) anche nella giornata di sabato, al fine di esaminare i risultati dei test basali programmati nella giornata di venerdì ed avviare, ove necessario, le procedure di retest, e/o di segnalazione per situazioni di allarme clinico; deve inoltre essere operativo un servizio di pronta disponibilità diurna festiva (n° 1 Dirigente Sanitario + n° 1 unità di Personale Tecnico) per l'esecuzione non differibile di esami di conferma diagnostica ed eventuale monitoraggio terapeutico nei casi di scompenso metabolico acuto.

Il LRRSN per ogni patologia (o per gruppo di patologie) inclusa nel pannello SNE definisce: i marker biochimici primari, gli intervalli di riferimento e le eventuali soglie di retest, il pannello di "second tier test (2TT)" o test di seconda istanza da realizzarsi ove possibile – per l'ottimizzazione dell'efficienza operativa – nel campione basale non negativo; classifica, da un punto di vista biochimico, con l'ausilio del tool informatico "Region 4 Stork (R4S)" già applicato nel citato Progetto Pilota, gli esiti confermati del test basale di screening in quattro categorie:

- NEGATIVO (N) → nessuna ulteriore azione;
- BASSO RISCHIO (LR) → richiesta di controllo in campione DBS (ripetizione test basale e/o 2TT) in secondo campione prelevato in età definita dal LRRSN (prelievo entro 24-48 ore dalla

segnalazione, prelievo differito ad età neonatale 15 \pm 1 gg) in funzione della tipologia di patologia selezionata;

- RISCHIO INTERMEDIO (IR) → richiesta di controllo in campione biologico diversificato (plasma, urine) 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 biochimico;
- RISCHIO ELEVATO-ALLARME CLINICO (HR) → attivazione delle procedure di segnalazione clinica urgente al CCR dedicato (vedi oltre).

In termini gestionali (vedi anche al comma "Funzione e ruolo del CCR"):

- 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 (preselezionato), che valuterà caso per caso l'esigenza di interagire direttamente con i Sanitari del Punto Nascita;
- la condizione HR prevede che il LRRSN interagisca in urgenza sia con il Punto Nascita sia con il Medico di guardia dell'Unità di Neonatologia - TIN del CCR di riferimento che provvederà a:
 - interagire con il Punto Nascita per le indicazioni operative di messa in sicurezza del neonato, ivi incluse eventuali procedure laboratoristiche di primo inquadramento diagnostico;
 - segnalare al Pediatra della propria struttura, esperto in malattie metaboliche ereditarie, il caso in oggetto e concordare con esso le azioni successive;
 - attivare l'organizzazione logistica per garantire – ove necessario – le procedure di trasporto medico assistito, mediante la rete STEN già operativa in Regione Lombardia,

al fine di provvedere al ricovero urgente del neonato presso le strutture del CCR.

o **Indicatori di Processo:** il processo di screening è caratterizzato da una serie di standard di processo (SP), finalizzati a garantirne l'efficienza. Tali standard ed i relativi indicatori (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, un valore di 0.5% di campioni insufficienti è il limite ottimale; 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 per errore congenito del metabolismo è correlato alla precocità dell'intervento terapeutico postnatale; la finestra temporale prevista nella fascia >48 - 72 ore di vita consente di eseguire il prelievo nel rispetto delle normative vigenti, garantendo il pronto avvio del processo di screening; misura l'adesione dei Punti Nascita alle indicazioni temporali di prelievo; IP = calcolo (almeno annuale) della distribuzione dell'età di prelievo per Punto Nascita; valutazione comparativa della distribuzione dei risultati fra i Punti Nascita.
- **Età al ricevimento:** 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 semestrale) 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; IP = 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.

c) Funzione e ruolo dei CCR:

I tre CCR costituiscono una **Rete interaziendale clinico-assistenziale di riferimento regionale**, ad alta sinergia operativa, i cui compiti essenziali sono:

- interagire (secondo le modalità prima descritte) con il LRRSN in tutte le situazioni di positività (condizioni IR e HR) per le patologie oggetto di screening neonatale esteso;
- interagire, congiuntamente con il LRRSN, con i Punti Nascita per la definizione delle procedure cliniche di primo intervento terapeutico, accertamento diagnostico, trasferimento/presa in carico del neonato con differenti caratteristiche di rischio presso i CCR (in funzione dei criteri stabiliti di suddivisione);
- garantire (in base a quanto prima descritto in termini di competenza clinica) la presa in carico, la conferma diagnostica (biochimica, genetica), la comunicazione di diagnosi alla famiglia, il counselling genetico, il follow-up clinico dei neonati a rischio, selezionati dal LRRSN;
- assicurare la gestione clinica ed il trattamento terapeutico dei pazienti diagnosticati, secondo protocolli condivisi, conformi a PDTA regionali (ove esistenti) e/o linee guida nazionali ed internazionali, applicati uniformemente dai tre CCR;
- garantire il ritorno tempestivo delle informazioni ai Punti Nascita ed al LRRSN;
- inserire la casistica ed i relativi Piani terapeutici nel Registro Lombardo Malattie Rare (ReLMaR).

In base alla classificazione clinica del già citato Pannello di patologie, i due CCR dotati di Patologia Neonatale – TIN sono responsabili della presa in carico di tutti neonati con patologia “ad alto rischio – richiamo immediato”: l’allegato del presente documento evidenzia, con criteri di suddivisione geografica e omogeneità di numerosità del bacino neonatale, l’afferenza dei singoli Punti Nascita regionali ai due differenti CCR.

Le situazioni di scompenso metabolico che necessitano di interventi di emodialisi sono di competenza del CCR IRCCS Fondazione Ca’ Granda Ospedale Maggiore Policlinico di Milano;

Le patologie a “basso rischio di scompenso - richiamo non immediato” sono suddivise nei tre CCR secondo le seguenti modalità:

- Le Iperfenilalaninemie genetiche (HPA/PKU), incluse nel pannello SNE, ma oggetto di obbligatorietà di screening ai sensi della Legge n° 104/1992, sono di competenza unica regionale del CCR dell’Ospedale San Paolo, ASST Santi Paolo e Carlo di Milano;
- Le altre patologie sono suddivise nei due CCR, per pertinenza geografica, bilanciata in base a criteri di natalità (vedi Tabella allegata)

D) SNE e implementazione del Registro Malattie Rare

I tre Centri Clinici di Riferimento (CCR) per il Progetto di screening attivato da Regione Lombardia sono Presidi della Rete Malattie Rare per tutte le condizioni potenzialmente diagnosticabili grazie a SNE. Una volta completato il percorso avviatosi a seguito del risultato dello SNE, in caso di conferma diagnostica, lo specialista del CCR provvederà all’inserimento del caso nel Registro. Per agevolare la raccolta dei dati, il Gruppo di Lavoro multidisciplinare ha provveduto ad uniformare l’attuale elenco delle malattie rare censite nel ReLMaR al Pannello di patologie metaboliche ereditarie da sottoporre a SNE.

Il Registro Lombardo Malattie Rare (ReLMaR), attivato nel dicembre 2006, è compilato via web per mezzo di un applicativo informatico dedicato che opera nell’ambito del sistema CRS-SISS (Carta Regionale dei Servizi - Sistema Informativo Socio Sanitario). La piattaforma CRS-SISS fornisce l’infrastruttura di base per la sicurezza, l’identificazione certa di operatori e assistiti, la firma elettronica e l’integrazione di flussi clinici e amministrativi. Il censimento delle malattie rare viene svolto dai medici dei Presidi della Rete Malattie Rare previa autenticazione al sistema CRS-SISS. I dati censiti comprendono informazioni anagrafiche, assistenziali, demografiche e cliniche (diagnosi, modalità di diagnosi e informazioni relative all’eventuale terapia

farmacologica e riabilitativa) raccolte in appositi moduli elettronici (la scheda di diagnosi e la versione informatica del piano terapeutico e del piano riabilitativo). Le informazioni anagrafiche degli assistiti registrate nel ReLMaR provengono dalla Nuova Anagrafe Regionale (NAR), flusso informativo allineato con il Ministero dell'Economia e delle Finanze (MEF). La gestione dei dati del ReLMaR è uno dei compiti del Centro di Coordinamento che provvede alla loro validazione ed analisi, alla produzione di rapporti e all'invio al Centro Nazionale Malattie Rare dell'Istituto Superiore di Sanità del dataset condiviso (sottoinsieme di dati richiesti dal Registro Nazionale delle Malattie Rare).

Il ReLMaR costituisce uno strumento fondamentale per lo studio dell'epidemiologia delle malattie rare, per promuovere il confronto tra gli specialisti, per la valutazione dell'efficacia e dei costi e per la programmazione delle iniziative di sanità pubblica, anche a livello nazionale, attraverso l'attiva collaborazione con l'Istituto Superiore di Sanità.

✓ **Il documento è dovuto ad un gruppo di lavoro formato da:**

- Giuseppe Banderali (San Paolo - Milano),
- Roberto Bellù (Lecco)
- Andrea Biondi (MBBM - Monza),
- Ezio Bonanomi (Papa Giovanni XXIII - Bergamo),
- Mario Cassani (DGW – Regione Lombardia)
- Gaetano Chirico (Civile - Brescia)
- Carlo Corbetta (Buzzi - Milano),
- Erica Daina (Istituto Mario Negri, Ranica, Bergamo)
- Fabio Mosca (Policlinico - Milano)
- Paolo Tagliabue (MBBM – Monza)
- Rinaldo Zanini (DGW – Regione lombardia)
- Gianvincenzo Zuccotti (Buzzi - Milano) ,

Tabella con suddivisione delle afferenze dei Punti Nascita ai CCR

Clinica Pediatrica dell'Università Milano Bicocca ed Unità di Neonatologia – TIN Fondazione MBBM, Ospedale San Gerardo, ASST di Monza	Clinica Pediatrica dell'Università di Milano ed Unità di Neonatologia – TIN, IRCCS Fondazione Ca' Granda di Milano	Clinica Pediatrica e UO Neonatologia - Ospedale San Paolo - Polo Universitario - ASST Santi Paolo e Carlo di Milano Iperfenilalaninemie
004 BUSTO ARSIZIO OSP. CIRCOLO	051 SESTO S.GIOVANNI OSP. MAGGIORE	
006 GALLARATE OSP. S.ANTONIO ABT.	056 MILANO OSP. BAMBINI V.BUZZI	
008 SARONNO OSP. CIRCOLO	057 MILANO IST. OSP. PR. MATERNITA	
010 TRADATE OSP. GALMARINI	071 MELZO OSP. S.MARIA D/ STELLE	
012 ANGERA OSP. ONDOLI	072 MELEGNANO OSP. PREDABISSI	
024 MERATE OSP. CIRCOLO	073 RHO OSP. CIRCOLO	
029 ERBA OSP. SACRA FAMIGLIA	074 MAGENTA OSP. CIVILE	
030 COMO OSP. VALDUCE	078 VIMERCATE OSP. CIVILE	
031 GRAVEDONA OSP. PELASCINI	085 CERNUSCO S/NAV. OSP. UBOLDO	
042 SONDRIO OSP. CIVILE	121 MILANO C.C. S.PIO X	
044 CHIAVENNA OSP. CIVILE	131 TREVIGLIO OSP. TREV.- CARAVAGG.	
066 GARBAGNATE MIL. OSP. SALVINI	133 ALZANO L. OSP. PES. FENAROLI	
067 LODI OSP. MAGGIORE	134 CALCINATE OSP. F.M. PASSI	
068 DESIO OSP. CIRCOLO	140 SERIATE OSP. BOLOGNINI	
070 CARATE B. OSP. V. EMANUELE III	148 PONTE S.PIETRO C.C. S.PIETRO	
079 CODOGNO OSP. CIVICO	154 CHIARI OSP. CIVILE MELLINI	
193 VIGEVANO OSP. CIVILE	156 DESENZANO E.O. DESENZ. LONATO	
194 VOGHERA OSP. CIVILE	157 GAVARDO OSP. CIV. LA MEMORIA	
198 VIGEVANO C.C. BEATO MATTEO	163 ISEO OSP. CIVILE	
209 CREMA OSP. MAGGIORE	176 BRESCIA C.C. S.ANNA	
239 PIEVE DI CORIANO OSP. CIVILE	178 BRESCIA IST.CL.CITTA' BRESCIA	
273 CASALMAGGIORE OSP. OGLIO PO	184 MANERBIO OSP. CIVILE	
274 ESINE OSP. VALCAMONICA	295 BRESCIA C.C. POLIAMBULANZA	
281 LEGNANO OSP. LEGNANO-CUGGIONO	367 MILANO OSP. S. GIUSEPPE MI-CU	
282 CITTIGLIO PR. OSP. DEL VERBANO	906 BRESCIA SPEDALI CIVILI	
381 MONZA FOND. M.B.B.M.	913 MILANO OSP. NIGUARDA	
382 PIARIO OSP. M.O.A. LOCATELLI	914 MILANO OSP. S. PAOLO	
383 STRADELLA OSP. BRONI STRADELLA	915 MILANO OSP. S.CARLO	
901 VARESE OSP. CIRCOLO	916 MILANO OSP. SACCO	
902 COMO OSP. S. ANNA	925 MILANO FOND. IRCCS POLICLINICO	
903 LECCO OSP. CIRCOLO	935 MILANO IST. S.RAFFAELE	
904 SONDALO E.O. BORMIO E SONDALO	905 BERGAMO O. PAPA GIOVANNI XXIII	
907 MANTOVA OSP. C.POMA		
924 PAVIA OSP. S.MATTEO		
227 ASOLA OSP. ASOLA-BOZZOLO		