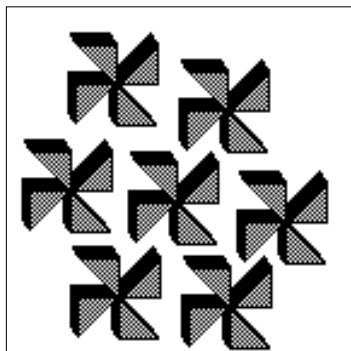


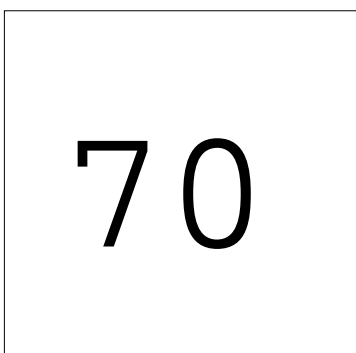
Caleidoscopio



Guglielmo Bracco*
Giulia Dotti
Severo Pagliardini
Giovanni Carlo Fiorucci

Gli screening neonatali

Ospedale Infantile Regina Margherita e
* Ospedale Evangelico Valdese
Torino



Direttore Responsabile
Sergio Rassu

 **MEDICAL**
SYSTEMS S.P.A.

Via Rio Torbido, 40 - Genova (Italy) Tel. (010) 83.401
Stampato a Genova 1992.

Editoriale

Poiché il 3-5% dei nati presentano malformazioni congenite o anomalie cromosomiche o difetti di singoli geni o esiti di processi infettivi contratti in utero si è andata sempre di più diffondendo, soprattutto nei paesi economicamente più ricchi, in quest'ultima decade, la ricerca e la prevenzione prenatale e neonatale di malattie sia genetiche che a trasmissione verticale.

Eccoci quindi a confrontarci con relativamente nuovi termini che si riempiono sempre più di contenuti.

La prevenzione delle malattie genetiche è associata a tre importanti concetti. Il primo è lo screening genetico, cioè l'individuazione dei soggetti che sono affetti da una malattia genetica ereditaria (omozigoti) o che sono portatori del gene mutante e quindi a rischio per la possibilità di avere dei figli affetti dalla malattia (eterozigoti).

Con il termine di consulenza genetica si intende invece la legittima richiesta di una coppia dei potenziali rischi che i futuri figli possano avere una malattia genetica.

Con il termine di diagnosi pre-natale si intende l'individuazione di una patologia ereditaria che interessa il feto e quindi prima della nascita.

Il miglior esempio di programma di screening genetico per gli omozigoti è rappresentato dagli screening neonatali. Perché un programma di screening neonatale possa trovare applicazione, il test su cui si basa deve essere affidabile, economico, la diagnosi precoce deve comportare un reale beneficio per il paziente (possibilità di trattamento, educazione del paziente).

Le malattie di cui è possibile fare lo screening neonatale sono tante e comunque variano da Stato a Stato e come si può rilevare in questo volume non esiste omogeneità neanche tra le varie province italiane.

Laddove applicato, il test di screening permette una diagnosi precoce ed offre la possibilità di iniziare una terapia corretta prima della comparsa di danni irreversibili, oltre a fornire ai genitori informazioni genetiche che possono essere fondamentali per eventuali future gravidanze offrendo l'opportunità della diagnosi pre-natale.

Per illustrare questi concetti di estrema attualità ospitiamo la Scuola del Professor Fiorucci che, in considerazione del ruolo professionale che occupa, ha tutte le caratteristiche per scriverne con cognizione di causa.

Giovanni Carlo Fiorucci si è laureato in Medicina e Chirurgia all'Università di Siena, dove per alcuni anni ha gettato le basi della propria preparazione in microbiologia alla scuola del Professor Geo Rita. E' passato alla carriera ospedaliera nel Servizio di Laboratorio Analisi occupandosi prevalentemente di microbiologia e di gestione di lavoro: in questo ambito fa parte di commissioni regionali e nazionali di studio per la riorganizzazione dei Laboratori e la formazione del personale. Questo impegno professionale è testimoniato da oltre 50 pubblicazioni. E' inoltre docente di Patologia Clinica

e di Microbiologia nelle Scuole di Specializzazione di Pediatria, Urologia, Patologia Clinica dell'Università di Torino.

Giulia Dotti, laureata a Torino in Medicina e Chirurgia, specialista in Patologia Generale e in Microbiologia, lavora in qualità di aiuto presso il Laboratorio Analisi dell'Ospedale Infantile Regina Margherita. Presso la Facoltà di Medicina e Chirurgia dell'Università di Louvain (Bruxelles) ha passato un periodo per approfondire le conoscenze sulla sorveglianza del paziente immunosoppresso. Recentemente ha trascorso un periodo di studio e di lavoro presso il Children's Hospital di Philadelphia (USA), per specializzarsi in tecniche di biologia molecolare con particolare attenzione alle malattie geneticamente trasmesse. Ha pubblicato circa 25 lavori su riviste nazionali ed internazionali.

Severo Pagliardini, laureato in Scienze Biologiche a Torino, attualmente lavora in qualità di assistente biologo presso il Laboratorio Analisi dell'Ospedale Infantile Regina Margherita di Torino. Ha contribuito alla creazione del Centro screening neonatale del Piemonte, operante dal 1982. E' autore di circa 20 pubblicazioni scientifiche su riviste nazionali ed internazionali, fra le quali alcune per segnalare nuove metodologie per superare problemi analitici delle analisi di screening neonatale.

Guglielmo Bracco, laureato in Medicina e Chirurgia e specializzato Medico settore laboratorista e in Anatomia Patologica e Tecniche di Laboratorio, dopo avere lavorato per 15 anni presso il Laboratorio Analisi dell'Ospedale Infantile Regina Margherita di Torino (dove si dedicò allo screening neonatale ed alle malattie metaboliche, organizzando l'istituzione del Servizio oggi operante per Piemonte e Valle d'Aosta), oggi è primario del Laboratorio Analisi dell'Ospedale Evangelico Valdese di Torino. Socio di numerose Società scientifiche, è docente di Patologia clinica e di Controllo e Standardizzazione dei Metodi presso le Scuole di Specializzazione in Medicina Interna ed in Patologia Clinica dell'Università di Torino.

Sergio Rassu

Definizione

La finalità di ogni programma di screening di massa è diagnosticare precocemente affezioni, per le quali la terapia è efficace solamente se iniziata in fase preclinica.

Analogamente, lo scopo di un programma di screening neonatale è diagnosticare precocemente alcune malattie già evidenziabili alla nascita con analisi di laboratorio, ma non clinicamente evidenti in periodo neonatale.

Lo screening neonatale delle malattie endocrino-metaboliche è oggi considerato fra gli strumenti di primaria importanza della medicina preventiva, tanto da essere paragonato alle vaccinazioni obbligatorie.

Ad ogni neonato, fra la terza e la quinta giornata di vita, viene d'abitudine punto il tallone, e alcune gocce di sangue vengono raccolte su speciale carta da filtro: si tratta di carta Schleicher e Schuell, di due diversi tipi di qua e di là dall'Oceano, ma che hanno dimostrato avere caratteristiche di assorbimento del sangue identiche.

La puntura del tallone avviene abitualmente sulla porzione mediale o su quella laterale del tallone stesso, utilizzando una lancetta "pungidito". La disinfezione avviene mediante alcool isopropilico al 70% o altri disinfettanti comunemente utilizzati per la disinfezione della cute. Occorre lasciare asciugare completamente la cute prima di pungere il tallone, ed eliminare con garza sterile la prima goccia di sangue, al fine di evitare commistioni di sangue e disinfettante, che possono interferire con le determinazioni analitiche. (Fig. 1)

Non trascurabile è la corretta identificazione del neonato, in quanto una diagnosi errata di normalità può dipendere da errata trascrizione dei dati anagrafici.

Assai importante è organizzare una struttura, grazie alla quale nessun neonato sfugga al prelievo.

L'esperienza ha dimostrato che talora i neonati patologici possono sfuggire al prelievo: le attenzioni richieste per qualunque patologia (sia essa correlata o no a malattie soggette a screening neonatale) possono talora fare tralasciare l'esecuzione del prelievo. Così il trasferimento dal reparto di neonatologia ad un reparto di terapia intensiva medica o chirurgica può causare la mancata esecuzione del prelievo.

Le gocce di sangue, assorbite su carta bibula e lasciate seccare all'aria, assumono una caratteristica del tutto particolare: i componenti del sangue acquisiscono stabilità per parecchie settimane a temperatura ambiente, per parecchi mesi (e per alcuni componenti, anni) in frigorifero.

Le cartine di carta da filtro contenenti le gocce di sangue e i dati anagrafici del neonato vengono spedite, abitualmente per posta, al Centro screening neonatali della Regione.

Le gocce di sangue, che si disidratano asciugandosi, vengono punzonate in dischetti di diametro stabilito (3 o 5 mm) e reidratate dai reattivi stessi utilizzati per le analisi.

Ne consegue l'importanza della estrema rapidità dell'invio dei campioni al Centro

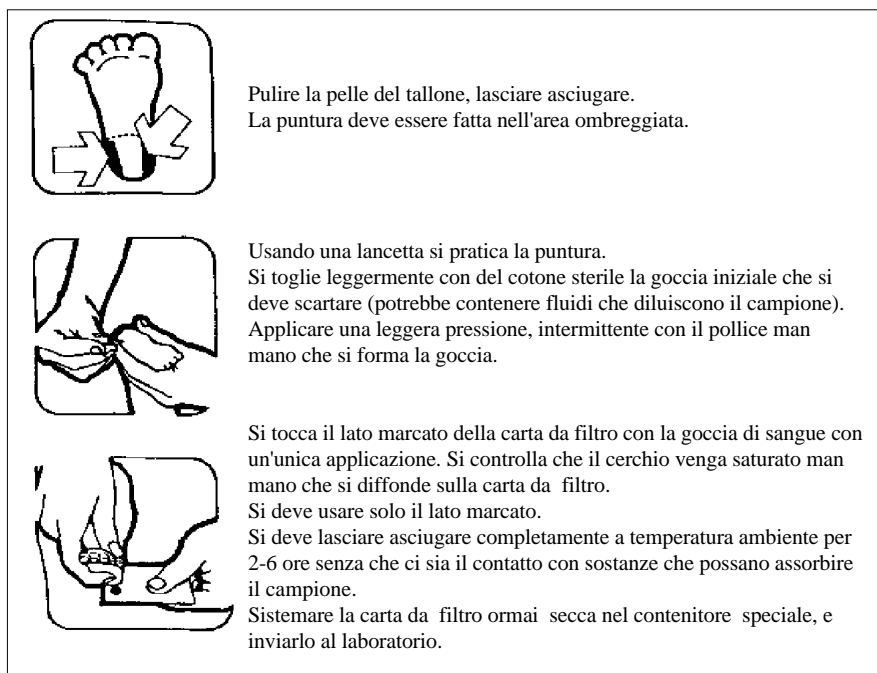


Figura 1. Raccolta del campione per la determinazione del TSH neonatale. (Secondo la norma del NCCLS, Vol. 5 No. 14p. 401, 1985, ripreso da: L.R. Hernandez e A.V. Osorio: *Immunoanalisi. Bogotá 1990*)

screening: la Neonatologia deve inviarle a mezzo posta o fattorini almeno tre volte la settimana.

Il Centro screening deve essere attrezzato in modo tale da esaminare i campioni rapidamente, ripetere determinazioni dubbie altrettanto rapidamente, e comunicare tempestivamente i sospetti alla Neonatologia di origine. La comunicazione sarà immediata nel caso il sospetto diagnostico sia grave: il dialogo fra laboratorista e clinico è in questi casi particolarmente importante. Il laboratorista, che vede numerosi casi ogni anno, può indirizzare il pediatra verso il sospetto diagnostico, qualora i sintomi siano vaghi ma presenti, la prognosi grave, la terapia immediatamente necessaria. Si è talora giunti ad avviare la terapia prima che venisse posta diagnosi biochimica definitiva, in base al convincimento clinico, avvalorato dai primi dati di laboratorio, che si tratti di patologia grave. In tali casi si è inoltre confidato nel fatto che fosse meno dannosa per il neonato una settimana di terapia inutile che una settimana senza terapia, con possibili danni neurologici.

Finalità

Le malattie di cui è oggi tecnicamente possibile eseguire lo screening su cartina da filtro sono numerosissime: si tratta di dosaggi ormonali (T4, TSH, 17-idrossi-progesterone, etc.), dosaggi di metaboliti (fenilalanina, galattosio, omocistina, tripsina immunoreattiva, e così via), dosaggi di attività enzimatiche (biotinidasi, galattochinasi, galattosio-1-fosfato uridil transferasi, etc.), fino all'analisi del DNA.

Nei Paesi a struttura sanitaria più avanzata, sono entrati nella routine, sovente per legge, gli screening di fenilchetonuria, galattosemia, ipotiroidismo congenito. Nonostante le raccomandazioni di alcune organizzazioni internazionali o di gruppi di esperti specialisti, per molte altre malattie esistono seri dubbi, che rendono la validità dello screening incerta per affidabilità, rapporto costo/beneficio, utilità clinica.

Si tratta di malattie di dubbia malignità (istidinemia), o di malattie gravi, ma di difficile diagnosi precoce e con effetti terapeutici dubbi (omocistinuria, tirosinemia), o ancora malattie molto rare e con risultati terapeutici dubbi (malattia delle urine a sciroppo d'acero), o infine prive di terapia specifica (mucoviscidosi, distrofia muscolare di Duchenne).

Tuttavia, l'esecuzione dello screening di alcune di tali malattie da parte di centri pilota ha fatto sì che sia oggi nota la nuova storia clinica di queste malattie, siano state instaurate nuove procedure terapeutiche e si sia osservato come terapie sintomatiche possano essere efficaci nel migliorare la prognosi.

Il difficile equilibrio nello stabilire se e quali malattie debbano essere sottoposte a screening neonatale deve tenere conto di molti aspetti:

- la gravità della malattia,
- la possibilità di diagnosi clinica entro tempi utili per instaurare una efficace terapia,
- l'esistenza di una terapia realmente efficace,
- l'esistenza di un test di laboratorio valido ed economico.

Specifiche per programmi di screening neonatale

Come si vedrà fra breve, da tutte le considerazioni sopra riportate, sono state tratte alcune regole. Tuttavia, numerosi elementi possono essere esaminati sotto vari punti di vista, così che l'interpretazione può risultare non univoca. Inoltre, l'esperienza dei programmi di screening neonatali già esistenti ha mutato nel tempo alcuni aspetti interpretativi.

Gli elementi che hanno modificato le regole di validità dello screening sono principalmente i seguenti:

- il sempre maggiore interesse per le malattie ereditarie ad esordio neonatale o infantile ha portato a conoscerle e curarle meglio, anche attraverso migliori possibilità diagnostiche;

- grazie proprio alle maggiori conoscenze acquisite, divengono oggi più curabili malattie per le quali fino a poco tempo fa, anche se precocemente diagnosticate, non esisteva terapia adeguata;

- Centri pilota che eseguono nuovi screening contribuiscono a meglio conoscere le malattie stesse, e pertanto a valutare nuovi criteri di validità dello screening neonatale.

Una delle più frequenti critiche che venivano un tempo portate allo screening neonatale di alcune malattie, quali l'ipotiroidismo, era che un attento pediatra è in grado di diagnosticarne buona parte in base ai pochi sintomi già presenti alla nascita.

In realtà è stato ampiamente dimostrato che la sintomatologia assente o assai sfumata può trarre in inganno anche pediatri esperti.

Di numerose malattie è oggi possibile dal punto di vista tecnico eseguire lo screening. Tuttavia, non per tutte le malattie sotto elencate esiste l'indicazione ad eseguire lo screening neonatale.

Il bacino di utenza minimo per eseguire uno screening neonatale corrisponde ad un numero di nati non inferiore a 30-40.000 all'anno.

Infatti, ogni programma di screening neonatale deve risultare vantaggioso anche sotto l'aspetto dell'analisi del rapporto costo/beneficio.

La nascita e la fortuna dei programmi di screening neonatale si ebbe quando divenne disponibile un test per la fenilchetonuria, il test di Guthrie, di semplice esecuzione, di costo ridottissimo e di alta efficacia, come verrà detto nel capitolo riguardante la fenilchetonuria. I maggiori costi di un programma di screening neonatale consistono nel personale e nell'organizzazione.

Il rapporto costo/beneficio, ormai ampiamente dimostrato favorevole per alcune malattie quali la fenilchetonuria e l'ipotiroidismo, deve essere valutato di volta in volta per eventuali altre malattie di cui si intenda eseguire lo screening: si terrà in questo caso a mente che i costi di organizzazione e personale sono comunque già sostenuti per fenilchetonuria e ipotiroidismo, e i costi aggiuntivi per altre malattie sono quasi per intero costituiti dai costi dei reattivi, e da quelle frazioni di personale necessarie per eseguire i rispettivi test.

Le regole che ogni programma di screening deve rispettare sono ormai da anni codificate. I programmi di screening neonatale delle malattie endocrino-metaboliche non sfuggono a tali regole, che vengono qui riportate:

- la malattia della quale si esegue lo screening deve essere nota dal punto di vista fisio-patologico, della eziologia, della patogenesi, e della storia naturale;

- la malattia deve essere relativamente frequente;

- la malattia deve essere difficilmente o per nulla diagnosticabile clinicamente, ma biochimicamente evidenziabile in periodo asintomatico;

- la malattia deve essere grave, con danni irreversibili se non trattata precocemente;

- la malattia deve essere curabile se diagnosticata precocemente, in periodo asintomatico;

- il prelievo deve essere accettabile dalla popolazione, cioè non eccessivamente invasivo;

- devono esistere metodi di laboratorio sufficientemente accurati, precisi, cioè validi a garantire il minor numero possibile di casi falsi positivi e nessun caso falso negativo;
- deve essere valutato il rapporto costo/beneficio dell'intero programma, e tale rapporto deve essere favorevole all'esecuzione dello screening.

Infine, ogni programma di screening neonatale deve essere screening di massa, cioè di tutta la popolazione neonatale. Non devono essere sottoposti a screening solamente gli individui sospetti o a rischio per determinate patologie. Ne verrebbero infatti snaturati il principio e l'utilità dell'intero programma: l'accesso alla diagnosi di tutti i neonati, ben sapendo che l'assenza di sintomatologia non esclude la presenza della malattia.

Sensibilità e specificità sono caratteristiche che ogni analisi clinica deve possedere al massimo grado possibile.

La massima sensibilità consente di individuare tutti i casi patologici senza mancarne alcuno: nessun falso negativo.

La massima specificità consiste nell'individuare come patologici solamente i veri patologici, senza includere fra i sospetti alcun normale: nessun falso positivo.

Sono ben note le difficoltà di convivenza fra sensibilità e specificità nelle analisi cliniche.

Tale convivenza deve trovare la sua massima efficienza nei programmi di screening neonatale. L'equilibrio è stato trovato in maniera soddisfacente, tale comunque da premiare sempre la sensibilità.

L'equilibrio tuttavia esiste solamente se la scelta delle malattie da sottoporre a screening è oculata. Infatti, per alcune malattie l'ampia variabilità biologica rende lo screening sconsigliabile, non tanto perché il test sia poco sensibile, ma piuttosto perché la malattia stessa talora non presenta segni neppure biochimici alla nascita.

In tali casi la mancata diagnosi è assai grave, perché il risultato negativo tranquillizza srettizamente il pediatra, che non è invogliato a riferire una eventuale sintomatologia futura alla malattia già esclusa allo screening.

D'altra parte, il problema della specificità è di poco meno grave. Infatti, le diete ipercaloriche in uso fino a pochi anni fa per i neonati sono state causa di numerosissimi falsi positivi allo screening della fenilchetonuria: l'organismo del neonato, con sistemi enzimatici ancora immaturi, non è in grado di smaltire carichi proteici eccessivi. Ne consegue un accumulo di fenilalanina e di altri aminoacidi sopra la soglia di normalità. Il sovraccarico proteico imponeva pertanto numerosi richiami di neonati che sarebbero poi risultati sani al controllo.

Un alto numero di esami ripetuti porta ad una sfiducia, o anche semplicemente ad un'abitudine, che rischia di sfavorire i pochi casi realmente patologici, che necessitano con urgenza di attenzioni.

Problematiche organizzative e riflessi sulle famiglie

Come detto, uno degli aspetti più dibattuti e problematici dello screening è la mancanza di specificità. Una discreta percentuale di neonati, variabile da analisi ad analisi e da malattia a malattia, deve essere richiamata per un secondo prelievo di sangue. Ciò avviene quando i valori rinvenuti sono ai limiti della norma o francamente dubbi o patologici.

Si innesca un meccanismo di affiatamento e collaborazione fra Centro screening e Pediatra. Grazie a questa collaborazione, e dopo avere concordemente valutata la probabilità che si tratti di un caso realmente patologico, si giunge il più rapidamente possibile alla diagnosi, e quindi alla terapia, qualora il sospetto iniziale risulti confermato.

Tale rapidità di azione trova il suo conforto nel conoscere quanto sia importante che nessuna noxa interferisca con le prime fasi di sviluppo del sistema nervoso umano.

La collaborazione e l'organizzazione sono indispensabili per ottenere risultati brillanti grazie ad una precoce terapia: sono certamente fortunati i casi che in ottava-decima giornata possono già iniziare la terapia. Ma altrettanto certamente è poco utile uno screening neonatale che riesca a raggiungere la diagnosi e l'inizio della terapia dopo tre mesi di vita.

In caso di risultato patologico o sospetto allo screening, l'Ospedale richiama la famiglia del neonato per un nuovo prelievo. Ciò è fonte di problemi, e ogni caso va affrontato con la dovuta attenzione. Vi sono problemi non solo scientifici e diagnostici, ma anche umani: e questi ultimi non sono trascurabili, trattandosi di famiglie in cui è appena avvenuto un evento per lo più di gioia, ma anche di preoccupazione, come è un parto.

Qualunque famiglia, cui venga spiegato che il prelievo dal tallone del neonato serve a diagnosticare malattie gravi, si preoccupa nel sentirsi richiamare perchè il suo bambino ha un valore patologico. E' pertanto compito del pediatra tranquillizzare la famiglia, spiegando che buona parte dei casi ha esito favorevole, cioè si tratta di un falso allarme. Il pediatra sarà comunque attento in questa fase a valutare tutti i sintomi generici di malattia, che di fronte ad un sospetto bioumorale possono acquisire nuova luce. Sta dunque all'attenzione del pediatra stabilire quale sia il grado di allarme da trasmettere ai genitori. L'allarme sarà comunque stemperato dalla certezza che la patologia sospettata, poiché precocemente diagnosticata, è combattibile con mezzi adeguati.

Altrettanto o forse più grandi sono i problemi psicologici dei soggetti affetti da malattie diagnosticate allo screening neonatale, e precocemente sottoposti a terapia.

Le aspettative di vita e di funzione fisica e mentale sono eccellenti per i soggetti affetti da molte malattie di cui si esegue lo screening: fenilchetonuria, ipotiroidismo, e così via, purché essi si attengano strettamente alle regole dietetiche o terapeutiche impartite.

Non è negabile tuttavia che l'astenersi dall'assunzione di dolci a base di proteine o di latte a qualunque età, ma soprattutto nell'età evolutiva, possa porre problemi

psicologici non indifferenti. Il soggetto si sente diverso dagli altri, dai suoi compagni di giochi. Prima che egli sappia che proprio in tale diversità di comportamento alimentare sta la sua fortuna e la sua ottima capacità evolutiva, sarà per lui difficile accettare tale condizione.

Tuttavia, anche quando egli sia conscio di tali fatti, può intervenire un meccanismo di rifiuto verso la terapia, nonostante in alcuni casi questa consista semplicemente nell'assunzione quotidiana di una compressa sostitutiva.

Tali problemi devono essere seriamente affrontati con la famiglia e con il soggetto stesso, e non possono essere trascurati. Un programma di screening deve prevedere che agli aspetti biochimici, molecolari, clinici diagnostici e terapeutici si affianchi un serio supporto psicologico.

Un ulteriore aspetto da prevedere in un programma di screening neonatale è quello del consiglio genetico. Numerose malattie sottoposte a screening neonatale presentano ereditarietà autosomica recessiva. Dopo avere diagnosticato un caso in una famiglia, questa deve essere messa al corrente della possibilità del 25% che i prossimi figli siano affetti dalla stessa malattia, seppure con prognosi favorevole grazie alla precoce diagnosi.

Il consiglio genetico consiste anche nell'avvicinare altri membri della famiglia in età riproduttiva, segnalando loro la maggiore probabilità che essi siano eterozigoti per la malattia di cui il piccolo parente è affetto, e proponendo loro i mezzi a disposizione per lo studio degli eterozigoti o per l'eventuale diagnosi prenatale, qualora sia verificata l'ipotesi della coppia a rischio, costituita cioè da due eterozigoti.

E' bene a tal fine ricordare come la vicinanza genetica, oltre che la parentela più o meno lontana, sia sovente scoperta in coppie i cui figli sono affetti da malattie ereditarie. La vicinanza genetica è la distanza geografica fra i nuclei di origine delle due famiglie: è chiaro come una vicinanza geografica sia segno di maggiore probabilità di antiche commistioni familiari e quindi genetiche fra i ceppi di origine.

Elenco delle malattie

Esiste un ampio gruppo di malattie metaboliche (ne sono note più di 200), dipendenti da difetti congeniti di enzimi del metabolismo di aminoacidi, lipidi, zuccheri. Ovviamente non è possibile per tutte eseguire lo screening neonatale. Si tratta di malattie, che, se considerate singolarmente, sono rare: questo è il principale motivo per il quale non è per tutte eseguibile lo screening neonatale. Sono tuttavia malattie che nel loro complesso hanno una incidenza non trascurabile.

La diagnosi di numerose malattie deve pertanto essere posta, a livello di sospetto, dal pediatra. La sintomatologia coincide abitualmente con l'inizio dell'alimentazione, e si aggrava progressivamente con manifestazioni neurologiche e metaboliche che possono portare a morte nel giro di ore o di giorni.

Non ci si può qui riferire a ciascuna malattia, ma si può farne un cenno come gruppo.

Il sospetto diagnostico viene posto, come detto, clinicamente. La conferma biochimica è costituita da test qualitativi, che dimostrino l'accumulo dei metaboliti. La diagnosi definitiva può essere eseguita esclusivamente presso centri specialistici, che dimostrino l'accumulo del metabolita specifico o la carenza dell'enzima. Tali esami passano attraverso una serie di filtri, costituiti in parte dalla storia clinica, in parte dai precedenti esami qualitativi.

Gli screening neonatali oggi eseguibili sono assai numerosi (Green, 1991); si citano i seguenti a titolo di esempio:

- fenilchetonuria
- ipotiroidismo congenito
- anemia falciforme
- galattosemia
- malattia delle urine a sciroppo d'acero
- omocistinuria
- cistinuria
- sindrome adrenogenitale
- deficit di biotinidasi
- deficit di glucosio-6-fosfato deidrogenasi
- dislipidemie
- distrofia muscolare di Duchenne
- anemia falciforme
- deficit di acilcoenzima A deidrogenasi, del metabolismo degli acidi grassi a catena media.

Situazione Italiana

Alcune Regioni italiane hanno dispositivi di legge che prevedono la costituzione di un Centro screening, o l'obbligatorietà dello screening. In altre Regioni lo screening è sporadico, oppure mirato per i casi sospetti: ciò ha tuttavia il grave difetto di mancare quelle diagnosi precoci in assenza di sintomatologia clinica, che stanno alla base delle motivazioni di un corretto piano di screening neonatale. E' in progetto un disegno di legge nazionale, che renda obbligatorio lo screening neonatale su tutto il territorio nazionale.

Anche in assenza di tale legge, il numero di neonati soggetti a screening neonatale è andato negli anni aumentando, fino a raggiungere l'attuale 65-70%.

I dati riguardanti lo screening dell' ipotiroidismo in Italia vengono raccolti annualmente dalla Clinica Pediatrica dell'Università di Parma (Professor G. Giovannelli) (Fig. 2) (Fig. 3)

I dati nazionali riguardanti tutti gli screening neonatali vengono raccolti periodicamente dalla Clinica Pediatrica dell'Università di Genova (Professor C. Romano).

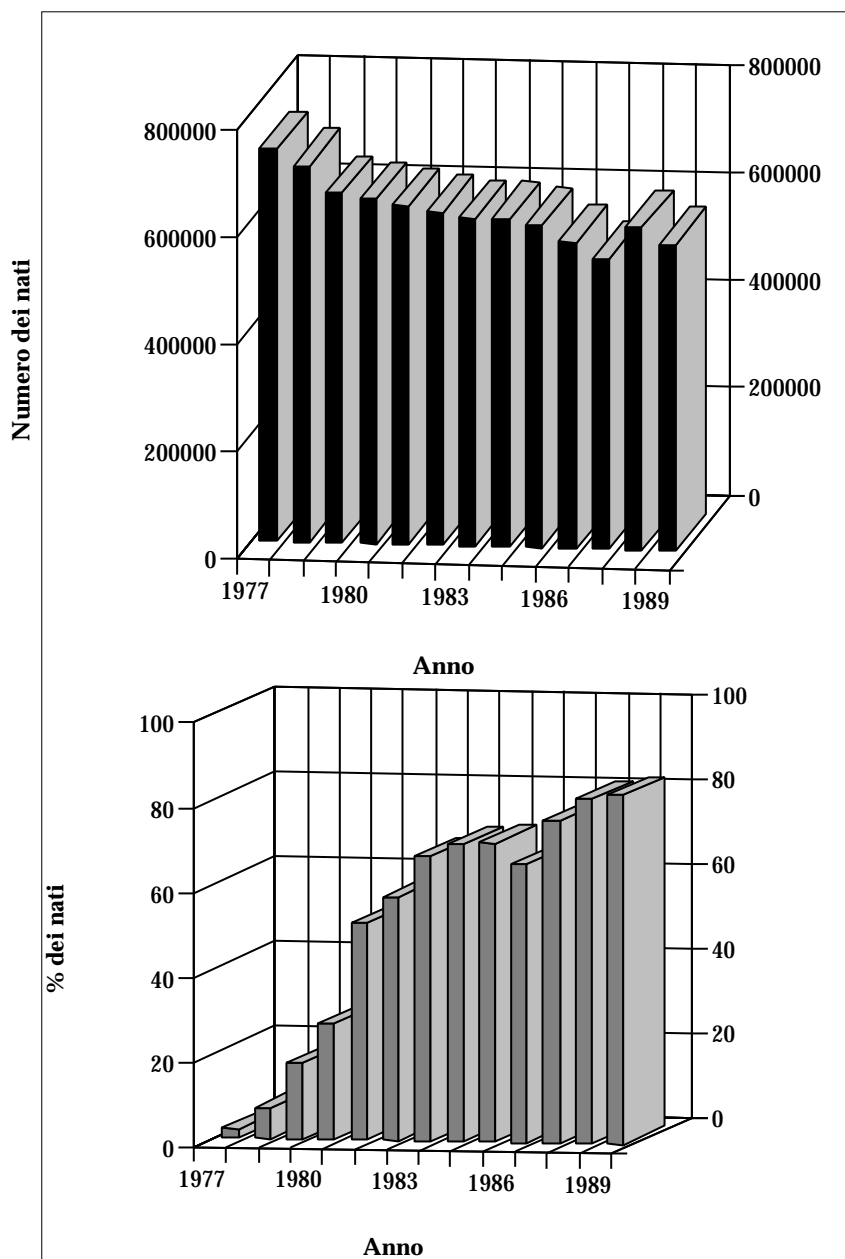


Figura 2. Tasso di copertura nazionale dello screening per l'ipotiroidismo congenito negli anni 1977 - 1989. (Da G. Giovannelli: L'ipotiroidismo congenito in Italia).

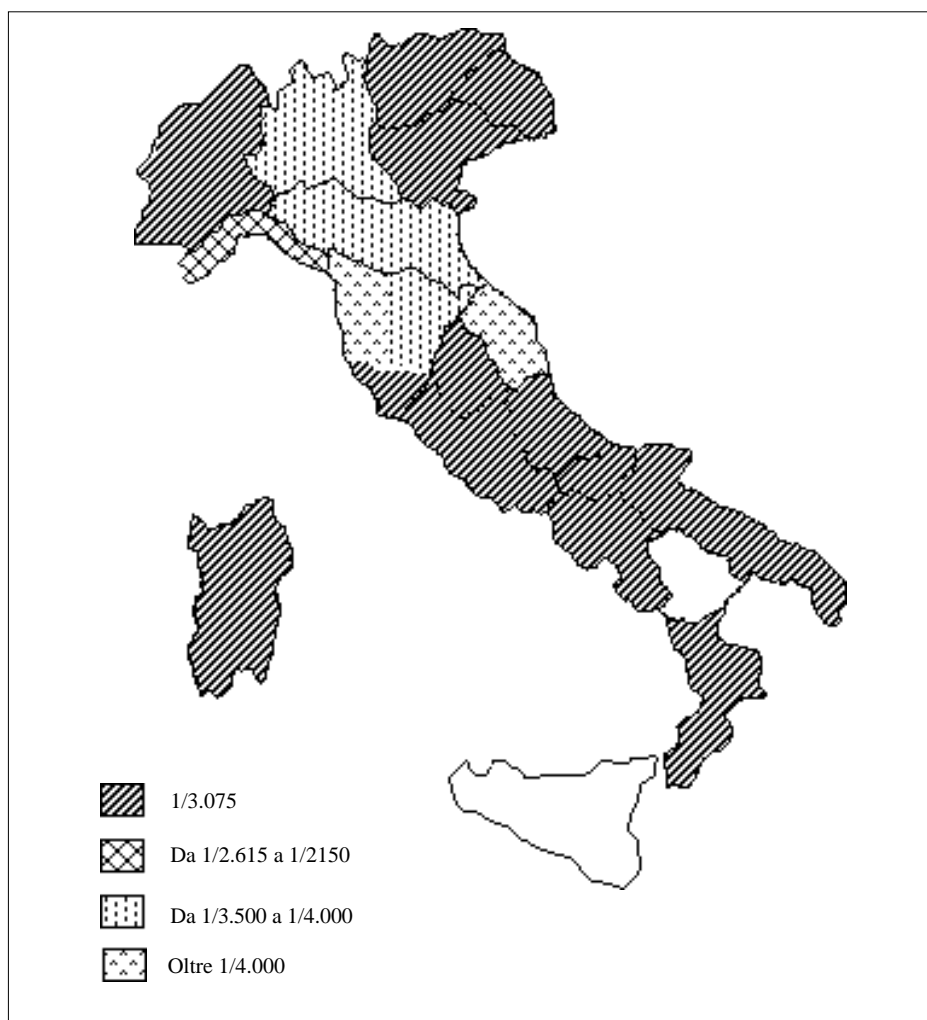


Figura 3. Incidenza media nazionale di ipotiroidismo congenito negli anni 1977-1989.

Situazione piemontese

L'esperienza piemontese (Levis e Bracco, 1983a e 1983b) è iniziata nel 1982, con una deliberazione della Giunta Regionale che ha disposto l'Istituzione di un Centro Regionale di screening neonatale, presso il Laboratorio Analisi dell'Ospedale Infantile Regina Margherita di Torino.

La Giunta Regionale con successive deliberazioni ha dato compito ad una commissione scientifica, all'uopo costituita nell'ambito del progetto della tutela materno-infantile, di stabilire i criteri di scelta delle malattie di cui eseguire lo screening.

Prima del 1981, per qualche anno era stato eseguito uno studio pilota sull'ipotiroidismo congenito presso la Divisione di Endocrinologia dell'Ospedale Mauriziano Umberto I di Torino. Dall'inizio ufficiale del programma di screening, nel corso del primo anno è stata raggiunta la quasi totalità di screening eseguiti sui neonati del Piemonte. Ciò ha dimostrato come la necessità di tale programma fosse sentita dai Pediatri della Regione.

Le prime patologie con le quali fu avviato lo screening neonatale furono: fenilchetonuria, ipotiroidismo congenito, galattosemia. Dal 1986 è stato aggiunto lo screening del deficit di biotinidasi, e dal 1987 lo screening della sindrome adreno-genitale.

Sono pertanto stati esaminati ad oggi 249.661 neonati per fenilchetonuria, ipotiroidismo, galattosemia; 159.559 neonati per deficit di biotinidasi; 127.719 neonati per sindrome adreno-genitale.

Sono stati diagnosticati:

- 39 fenilchetonurici, con una incidenza di 1 : 7.000;
- 83 ipotiroidici, con una incidenza di 1 : 3.000;
- 4 galattosemici, con una incidenza di 1 : 62.000;
- 1 deficit di biotinidasi, con una incidenza di 1 : 159.559;
- 7 sindromi adreno-genitali, con una incidenza di 1 : 18.200.

Sono state inoltre diagnosticate numerose forme intermedie di iperfenilalaninemia, galattosemia, deficit di biotinidasi, nonché numerosi ipotiroidismi transitori.

L'incidenza dei richiami per analisi di screening sospette o francamente patologiche è stata la seguente:

- fenilchetonuria: 1 ogni 2.174 nati;
- ipotiroidismo: 1 ogni 526 nati;
- galattosemia: 1 ogni 4.000 nati;
- deficit di biotinidasi: 1 ogni 4.000 nati;
- sindrome adreno-genitale: 1 ogni 3.448 nati.

Pertanto un neonato ogni 317 viene richiamato e sottoposto ad un secondo prelievo. Uno ogni sei (5.7 per l'esattezza) bambini richiamati è realmente affetto da una delle patologie ricercate, per una incidenza di un neonato affetto ogni 1.807 nati. (Fig. 4).

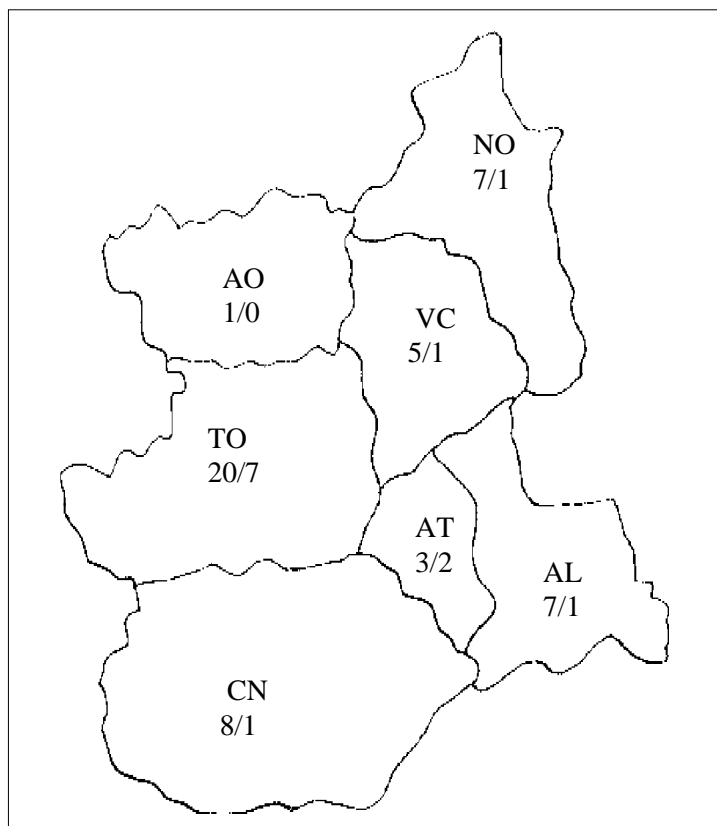


Figura 4. Piantina del Piemonte. Le province piemontesi ed il numero di maternità pubbliche e private.

Fenilchetonuria

Eziopatogenesi e storia naturale

La fenilchetonuria, nella sua forma classica, è causata da deficit di fenilalanina idrossilasi, l'enzima che converte la fenilalanina in tirosina (Kaufman, 1971). Tale deficit, geneticamente trasmesso con ereditarietà autosomica recessiva, provoca accumulo di fenilalanina, che è causa di gravi alterazioni neurologiche, irreversibili dopo le prime settimane di vita (Scriver e al, 1989). (Fig. 5)

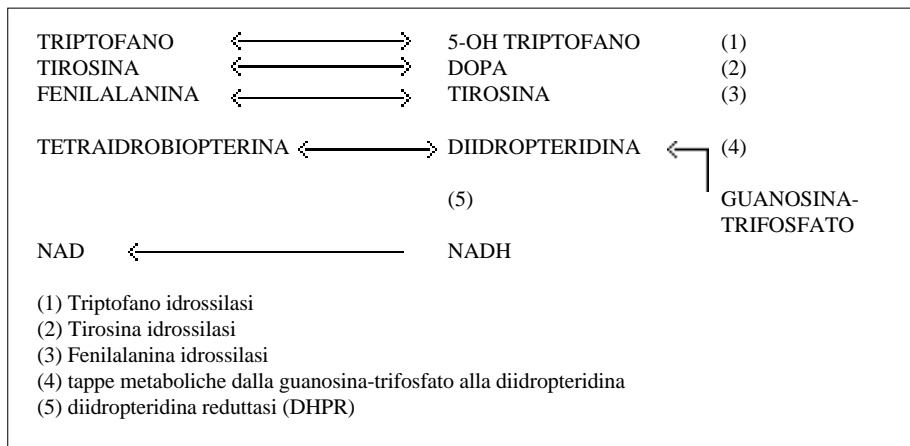


Figura 5. Metabolismo della fenilalanina e degli altri aminoacidi, le cui idrossilasi utilizzano come cofattore la tetraidrobiopterina.

La fenilchetonuria ha una incidenza nella popolazione generale di circa 1:11.000 nati.

Le alterazioni neurologiche portano nel tempo ad un comportamento irrequieto ed aggressivo in soggetto con grave deficit neuropsichico, fino all'idiozia, e con deficit motori e del sistema nervoso autonomo.

Quando si comprese che la causa dei danni neurologici era legata all'accumulo di fenilalanina, Bickel (1953) sperimentò con successo una dieta a basso contenuto di fenilalanina. I piccoli pazienti, così alimentati, mostrarono netti miglioramenti nell'evoluzione neuro-psichica, con normalizzazione del quoziente intellettuale.

Dopo i primi anni di successi terapeutici, Mary Efron (cit. da McKusick, 1983) osservò i primi casi di insuccessi, particolarmente in soggetti italiani. Furono le prime segnalazioni della eterogeneità della iper-fenilalaninemia, confermate da numerose segnalazioni nel mondo (Tada e al, 1969, Smith e al, 1975, Kaufman e al, 1975, Milstien e al, 1976, Danks e al, 1978, Kaufman e al, 1982), e in particolare in Italia (Ponzzone e al, 1984).

Oggi si riconoscono tre forme di iperfenilalaninemia: primitive, secondarie, transitorie (Bracco e al, 1983, Ponzzone, 1988).

Le iperfenilalaninemie primitive riconoscono la loro causa in deficit enzimatici più o meno gravi della fenilalanina idrossilasi, oppure in deficit del cofattore della fenilalanina idrossilasi: la tetraidrobiopterina (Milstien e al, 1976, Harpey, 1984, Kaufman, 1985). Il deficit di cofattore provoca, oltre che iperfenilalaninemia, deficit dei neurotransmettitori dopamina e serotonina, cui consegue grave encefalopatia involutiva: esso riconosce come causa il deficit di uno dei tre seguenti enzimi:

- guanosina trifosfato cicloidrolasi o GTP-CH I,
- enzima eliminante fosfato (PEE) o 6-piruvil tetraidropterina sintasi (PTPS),
- diidropteridina reductasi o DHPR.

Le forme secondarie sono abitualmente causate da alterazioni del metabolismo della tirosina, o da infezioni, o da insufficienze epatiche o renali.

Le forme transitorie riconoscono per lo più come causa gli stessi deficit delle forme primitive, ma in forma attenuata, per deficit enzimatici di minore entità.

Risulta chiaro come la possibilità che il neonato sia affetto da forme atipiche di iperfenilalaninemia impone la necessità di uno screening di secondo livello per i soggetti iper-fenilalaninemici allo screening (Ferraris e al, 1986, Ponzone e al, 1987a, Ponzone e al 1987b).

Successive segnalazioni hanno portato a conoscere difetti di cofattore insensibili al carico di tetraidrobiopterina, che costituiva fino ad allora il test diagnostico differenziale fra la forma classica e le forme atipiche (Lipson e al, 1984).

Studi biochimici e di biologia molecolare hanno identificato varianti, con diversa gravità clinica, nel deficit di diidropteridina reduttasi (Firgaira e al, 1983a, Cotton e al, 1986, Bracco e Ponzone, 1987a, Ponzone e al, 1988, Bracco e Ponzone, 1987b): infatti, esistono mutazioni che provocano la completa assenza della proteina DHPR, e altre mutazioni che provocano la presenza di una proteina immunologicamente riconoscibile, ma enzimaticamente inerte. Le forme più gravi sono queste ultime.

Il quadro delle iperfenilalaninemie, qui solamente accennato, dimostra la grande eterogeneità di un insieme di patologie, che fino a qualche anno fa era riconosciuto sotto la identificazione nosologia di fenilchetonuria.

Screening neonatale

La fenilchetonuria costituisce il paradigma dello screening neonatale, essendo la prima malattia per la quale esso fu disponibile (Veale, 1980).

Utilizzato in tutto il mondo per lo screening neonatale della fenilchetonuria, il test di Guthrie (Guthrie e Susi, 1963) è di semplice ma geniale concezione: ceppi mutanti di *Bacillus subtilis* crescono solo in presenza di fenilalanina, mentre la loro crescita viene inibita dalla presenza di β -2-tienilalanina (Fig. 6).

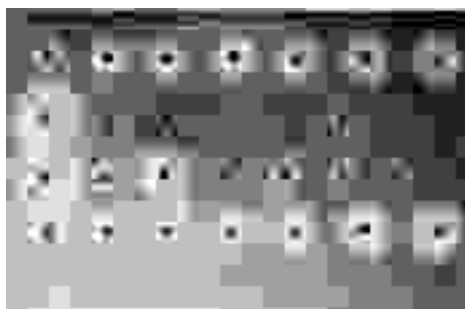


Figura 6. Prima e quarta fila: standard di Fenilalanina; seconda e terza fila: campioni in esame (in prima posizione valori patologici).

Gocce di sangue neonatale prelevate e depositate su carta bibula vengono punzonate in dischetti e deposte su agar contenente *Bacillus subtilis* e 2-tienilalanina.

La crescita su agar del *Bacillus subtilis* intorno ai dischetti di carta bibula impregnati di sangue è proporzionale alla concentrazione di fenilalanina presente nel sangue del neonato.

Tale metodo, semiquantitativo, è anche bene utilizzato per seguire la tolleranza alla dieta, valutando la fenilalaninemia. Si tratta pertanto non esclusivamente di un test di screening, ma anche di un test con validità di precisione e accuratezza ampiamente dimostrata di programmi di controllo di qualità nazionali ed internazionali.

Altri metodi sono stati descritti per lo screening della fenilchetonuria (Levy e al, 1971), ma non hanno avuto lo sviluppo e la diffusione del test di Guthrie sia per la loro maggiore complessità analitica, sia perchè necessitano di sofisticata strumentazione (aminoacid analyzer).

La somministrazione di antibiotici può costituire un problema analitico, perchè questi inibiscono la crescita del *B. subtilis* (Fisch al, 1968). Un semplice metodo consente di superare questo problema, evitando di dovere richiamare ogni neonato sottoposto a terapia antibiotica per eseguire un nuovo prelievo di sangue su cartina (Bracco e Pagliardini, 1983a). La frequente necessità di ripetere prelievi a neonati già a rischio (sovente gli immaturi ed i prematuri necessitano di terapia antibiotica) può risultare controproducente sia per il neonato stesso (ritardata diagnosi, come avvenuto in un caso segnalato da Bracco e Pagliardini, 1983b), sia per la sfiducia e l'abitudine al richiamo di cui si è in precedenza parlato.

Diagnosi

La diagnosi di fenilchetonuria deve innanzitutto confermare la iperfenilalaninemia, escludendo le forme secondarie e quelle transitorie. Occorre pertanto valutare la fenilalaninemia, valutando se essa raggiunga livelli tossici, ed escludere infezioni delle vie urinarie, epatopatie, nefropatie, che possano secondariamente provocare ritardato metabolismo della fenilalanina e di altri aminoacidi.

In secondo luogo, la diagnosi deve essere differenziale fra la forma classica, da deficit di fenilalanina idrossilasi, e le forme atipiche. Viene pertanto eseguito un carico di tetraidrobiopterina (BH4: il cofattore della fenilalanina idrossilasi) ad alte dosi (Ponzone e al, 1991): questo carico differenzia tutte le forme atipiche, fornendo coenzima a sufficienza per far calare la fenilalaninemia a livelli normali in 4-8 ore.

Viene inoltre eseguito un dosaggio delle pterine urinarie, nonché il dosaggio ematico dell'attività della diidropteridina reduttasi.

Dalle risultanze di tali analisi si potrà avere una corretta diagnosi di deficit di fenilalanina idrossilasi, di guanosina trifosfato cicloidrolasi, di enzima eliminante il fosfato, di diidropteridina reduttasi: di quest'ultimo deficit si potrà porre diagnosi di deficit di proteina DHPR (CRM-) o di deficit di attività enzimatica (CRM+).

Ai soli fini terapeutici, il semplice carico di BH4 ad alte dosi è già sufficiente a indirizzare la diagnosi in due categorie nosologiche con terapia differenziata:

- fenilchetonuria classica, in cui la dieta a basso contenuto di fenilalanina può garantire effetti favorevoli;
- iperfenilalaninemie atipiche (tutte le altre enunciate), in cui all'abbassamento della fenilalaninemia occorre affiancare una adeguata e difficile terapia sostitutiva dei neurotrasmettitori carenti.

La fenilchetonuria classica viene diagnosticata valutando la tolleranza alla fenilalaninemia introdotta con la dieta, espressa in mg di fenilalanina / kg di peso corporeo / die.

La prova di tolleranza, che si esegue con lievi e programmati incrementi dell'introduzione di fenilalanina cui corrispondono ripetuti prelievi ematici, ha un duplice scopo:

- diagnostico: la fenilchetonuria classica non è altrimenti diagnosticabile, salvo ricorrere all'agobiopsia epatica; il fegato è infatti l'unico organo in cui l'attività della fenilalanina idrossilasi sia dosabile in quanto è l'unico organo in cui essa venga espressa;
- terapeutico: occorre infatti valutare quale sia il livello di fenilalanina introdotta che mantiene la fenilalaninemia a livelli non tossici, né in difetto né in eccesso.

Mentre il dosaggio della fenilalanina-idrossilasi su biopsia epatica non pare indicato per la diagnosi di fenilchetonuria, è invece possibile l'analisi del DNA, come verrà detto fra breve (Chang e al, 1991).

Oggi è anche possibile, sia a livello di diagnosi, sia quale screening di secondo livello in popolazioni ad elevata incidenza della malattia, eseguire il dosaggio dell'attività della DHPR su cartina (Arai e al, 1982) o su cellule del sangue (Firgaira e al, 1979a) o su fibroblasti coltivati da biopsia cutanea (Firgaira e al, 1979b).

Delle forme atipiche è oggi eseguibile anche diagnosi prenatale mediante dosaggio dell'attività enzimatica su sangue fetale o su villo coriale (Firgaira e al, 1983b, Bracco e al, 1987) o mediante dosaggio delle pterine su liquido amniotico (Niederwieser e al, 1986).

Trattandosi di malattia ereditaria, per la fenilchetonuria sono stati eseguiti numerosi tentativi di diagnosi di eterozigosi (Bracco e al, 1985), per mezzo di dosaggi della fenilalanina dopo carico. Il semplice dosaggio dell'attività enzimatica carente, possibile in numerose malattie metaboliche, è precluso nella fenilchetonuria da motivazioni più etiche che analitiche: l'enzima è infatti espresso esclusivamente nel fegato. Ricorrere a biopsia epatica per una diagnosi ottenibile con mezzi meno cruenti non sarebbe corretto.

Oggi la diagnosi di fenilchetonuria è eseguibile sia in epoca prenatale, sia nel bambino, sia per l'eterozigote, mediante analisi del DNA. Sono utilizzabili a tal fine i RFLP (restriction fragment length polymorphism), oppure sonde molecolari che riconoscono specificamente il gene mutato e quello normale. In questo caso il sito mutato deve essere noto, e ciò non è ancora realtà per tutte le mutazioni che portano a fenilchetonuria (Chang e al, 1991).

Terapia

La terapia della fenilchetonuria consiste in una rigorosa dieta povera, ma non priva di fenilalanina. La tolleranza alla fenilalanina, valutata come detto mediante prove funzionali e dosaggi quotidiani della fenilalaninemia, viene utilizzata per fornire con la dieta una corretta quantità di fenilalanina. (Fig. 7).

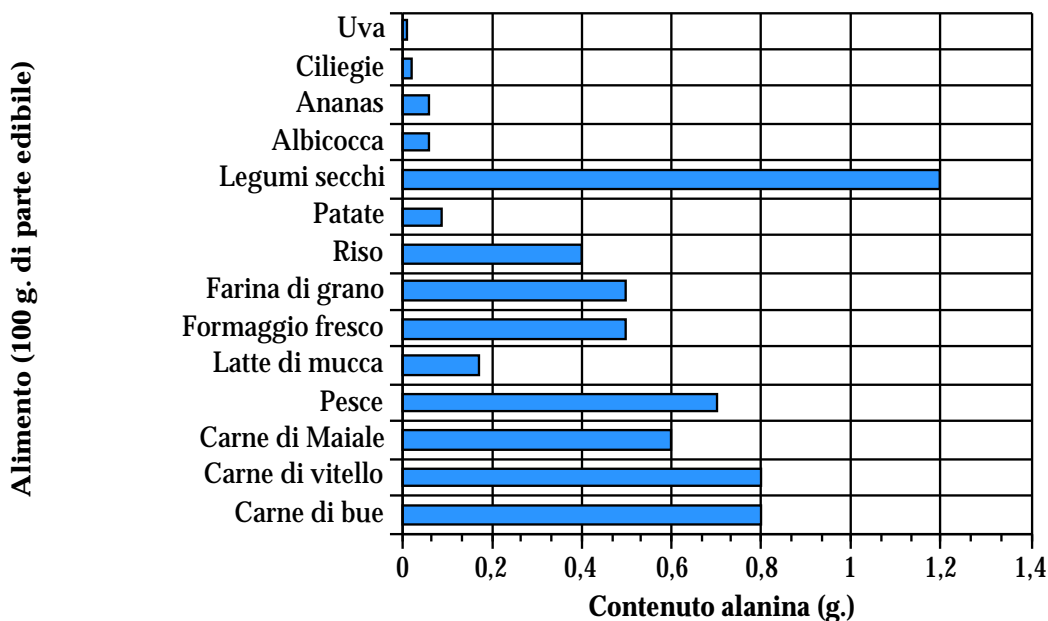


Figura 7. Alimenti e relativo contenuto in Fenilalanina.

La fenilalaninemia deve essere dosata periodicamente, al fine di valutare la corretta aderenza alla dieta, nonché eventuali variazioni della tolleranza alla fenilalanina, variazioni che sono note avvenire almeno per tutto il primo anno di vita.

La fenilalaninemia deve essere mantenuta fra i 3 e i 10 mg/dL, perché scostamenti da questi livelli sono dannosi, sia in difetto sia in eccesso.

Un problema tuttora dibattuto è il momento in cui la dieta possa essere sospesa. Sono stati segnalati i 5-6 anni, la pubertà, oppure si è segnalato che la scelta corretta è la terapia dietetica per tutta la vita, per evitare cali di rendimento mentale e peggioramenti del carattere, tipici degli alti livelli di fenilalaninemia.

Certamente le donne, per tutta l'età fertile, è bene si attengano ad una dieta povera di fenilalanina. Infatti livelli di fenilalaninemia anche ampiamente di sicurezza per un fenilchetonurico possono essere causa, nelle prime settimane di gravidanza, di gravi malformazioni fetali.

E' inoltre da ricordare che alti livelli neonatali di fenilalanina possono dipendere da fenilchetonuria materna. Pertanto, alla madre di ogni neonato iperfenilalaninemico deve essere eseguito un dosaggio della fenilalaninemia, al fine di valutare questa evenienza.

Ipotiroidismo

Eziopatogenesi e storia naturale

L'ipotiroidismo congenito riconosce una delle seguenti eziologie:

- agenesia tiroidea;
- ectopia tiroidea, per lo più linguale;
- ipoplasia;
- ipertrofia o gozzo, da verosimile difetto enzimatico, con mancata produzione di ormone attivo;
- presenza di anticorpi materni antitiroide, che possono attraversare la barriera placentare danneggiando la tiroide fetale (Bona e al, 1988a);
- causa sconosciuta: raramente, non si osservano alterazioni scintigrafiche che giustifichino l'ipotiroidismo.

Le prime due cause sono le più frequenti.

Gli ormoni tiroidei sono indispensabili per un corretto sviluppo neurologico e staturale. Carenze di ormone tiroideo provocano sindromi ben note da secoli, descritte e dipinte da numerosi autori (cretinismo endemico, che riconosce una eziologia del tutto diversa da quella dell'ipotiroidismo congenito, ma ha analoghi effetti).

La relazione fra carenza iodica, che ha avuto e verosimilmente tuttora ha grande importanza quale causa di ipotiroidismo specialmente nelle zone alpine (Costa e al, 1974 e 1975), e screening dell'ipotiroidismo congenito ha interesse esclusivamente per l'elevato numero di richiami occorrenti in zone a bassa escrezione urinaria di iodio: una sia pur lieve carenza iodica provoca evidentemente un lieve e transitorio ipotiroidismo, che può essere rilevato come falso allarme allo screening (Bona e al, 1983).

Se tuttavia si tratta di falso allarme per il singolo (che non risulterà affetto da ipotiroidismo congenito), è un allarme reale per la popolazione delle zone ad alto tasso di richiami, popolazione che ha un introito iodico certamente insufficiente.

Altri casi di ipotiroidismo transitorio sono segnalati per varie cause, una fra le quali è il trasferimento placentare di anticorpi materni (Bona e al 1988b).

Altra causa di ipotiroidismo transitorio è l'utilizzo, su ampi settori della superficie corporea del neonato, di disinfettanti iodati, quale può avvenire per importanti interventi chirurgici.

L'ipotiroidismo congenito ha un'incidenza nella popolazione generale di 1:3-4.000 nati.

Screening neonatale

I primi screening dell'ipotiroidismo congenito furono eseguiti nel 1973-74, quando divenne eseguibile su cartina il dosaggio della T4 (Dussault e Laberge, 1973, Klein e al, 1974). In seguito divenne possibile eseguire su cartina anche il dosaggio del TSH. A lungo venne dosato pertanto il T4, con eventuale dosaggio del TSH per i soli casi con T4

patologico o basso rispetto alla media dei campioni esaminati. Vennero poi dosati contemporaneamente T4 e TSH.

In seguito iniziò una discussione fra esperti se fosse meglio dosare il solo TSH, oppure T4 e TSH. La discussione è tuttora aperta, con circa metà dei Centri screening mondiali che esegue il dosaggio del solo TSH, e l'altra metà che esegue entrambi i dosaggi.

I fautori del contemporaneo dosaggio di T4 e TSH sostengono la validità della scelta con le seguenti argomentazioni:

- i casi di ipotiroidismo secondario a deficit ipotalamo-ipofisario vengono persi con il solo dosaggio del TSH;
- sono noti alcuni rari casi di ipotiroidismo congenito, che alla nascita presentavano valori normali di TSH e bassi di T4.

Diagnosi

La diagnosi definitiva di ipotiroidismo congenito si ottiene con ripetuti dosaggi ormonali, con esame clinico, nonché con indagini strumentali, che possono essere eseguite nei primi giorni di vita, oppure rimandate al primo anno di età. Fra le indagini strumentali le più comuni sono la scintigrafia e la ecografia tiroidea (Bona e al, 1987).

Si è osservato con gli anni che alcuni casi di ipotiroidismo, così come di altre malattie sottoposte a screening neonatale, vengono mancati all'analisi neonatale (Fisher, 1987, Bernasconi e al, 1988, Bona e al, 1989).

Oltre agli errori in fase di prelievo o analitica (rari ma possibili), si tratta verosimilmente di ipotiroidismi lievi, compensati alla nascita, o con più tardivo incremento del TSH.

Uno dei maggiori problemi oggi dibattuti a riguardo dell'ipotiroidismo congenito è il seguente: si osserva con l'esperienza che sono sempre più numerosi i casi in cui lo screening neonatale diagnostica ipotiroidismi congeniti che presentano livelli di T4 tuttora normali o paranormali. Il problema si pone se questi casi, a sintomatologia assente, debbano o no essere trattati.

Da un lato, gli alti livelli di TSH dimostrano un'insufficiente risposta tiroidea alla stimolazione ipofisaria, e quindi comunque una inidoneità della tiroide al normale funzionamento: ipotizzabile è in tali casi un più o meno precoce esaurimento della ghiandola. Inoltre, la continua stimolazione ipofisaria alla produzione di alti livelli di TSH può indurre la formazione di adenomi ipofisari.

D'altra parte, i fautori di atteggiamenti attendistici sostengono che la terapia sostitutiva viene utilizzata per vicariare una funzione nel momento in cui essa sia carente e non prima. Sono necessari in tali casi controlli nel tempo per verificare l'eventuale passaggio ad ipotiroidismo franco. (Fig. 8).

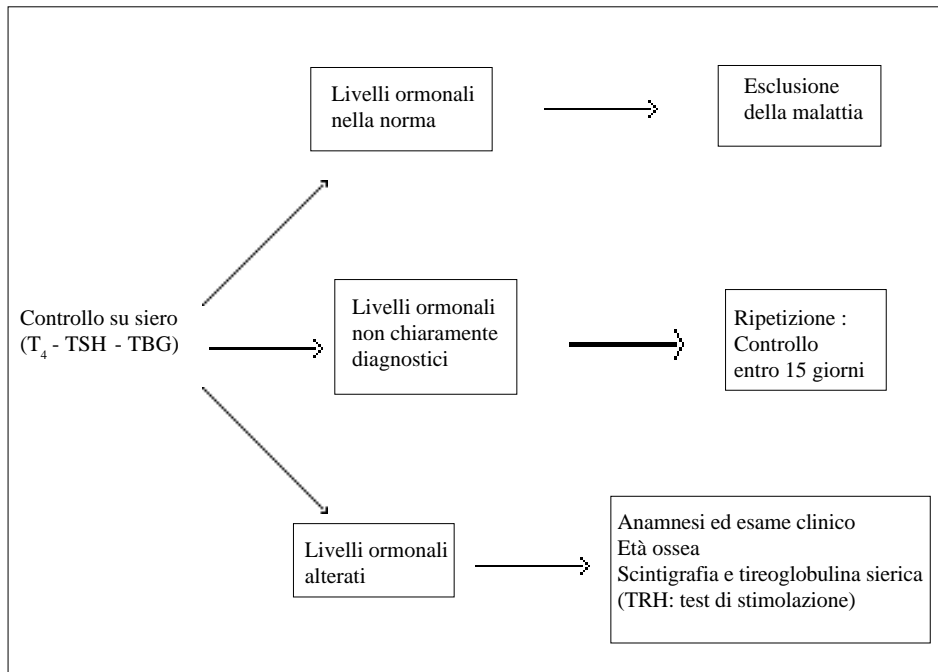


Figura 8. Protocollo per la conferma diagnostica dell'ipotiroidismo congenito.

Terapia

La terapia dell'ipotiroidismo congenito consiste nella somministrazione giornaliera di ormone tiroideo. Fino a qualche anno fa ciò si otteneva con estratto tiroideo. Da qualche anno è disponibile in commercio un prodotto a base di T4.

Ciò ha il vantaggio, rispetto all'estratto tiroideo, di poter dosare correttamente la posologia.

La terapia deve essere affiancata da frequenti controlli plasmatici degli ormoni tiroidei e dell'ormone tireostimolante (TSH), per valutare la soppressione di questo da parte dell'opoterapia, ed un corretto livello di ormoni tiroidei (Sandrucci e al, 1983).

Anche lo sviluppo neuropsichico deve essere correttamente valutato, esaminando anche le ansie della famiglia e l'influenza di queste sullo sviluppo del figlio (Mussa e al, 1985).

Galattosemia

Eziopatogenesi e storia naturale

L'incidenza della galattosemia nella popolazione generale è valutata intorno a 1:40.000 nati.

La galattosemia è provocata da carenza geneticamente trasmessa di uno degli enzimi del metabolismo del galattosio: la galattosio 1-fosfato uridil transferasi, la galattochinasi, la uridin difosfo galattosio 4 epimerasi (Gitzelman e Hansen, 1980, Segal, 1989). (Fig. 9).

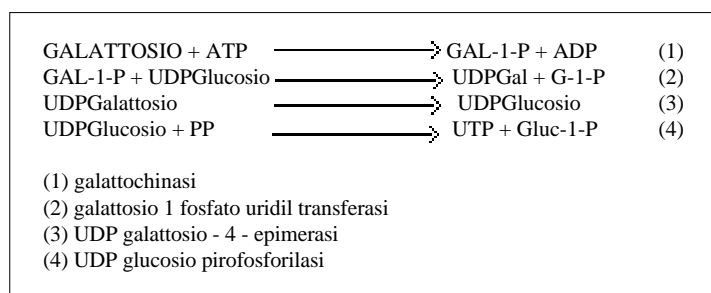


Figura 9. Tappe del metabolismo del galattosio.

La forma classica di galattosemia è quella determinata da carenza di galattosio 1 fosfato uridil transferasi (Gal1PUT). Essa provoca grave accumulo di galattosio, derivato dal costituente glicidico principale del latte sia materno sia artificiale: il lattosio. L'accumulo avviene in vari organi: encefalo, fegato, cristallino principalmente.

La sintomatologia (Donnell e al, 1980) è immediatamente grave, con vomito, rifiuto del cibo, acidosi metabolica, fin dalle prime poppate. Avviene talora che il pediatra riferisca tale sintomatologia all'inizio dell'alimentazione e ponga quindi diagnosi presuntiva di malattia metabolica, ma la reale causa non è comunque diagnosticabile se non mediante analisi biochimiche.

La gravità della malattia è varia, tanto che si può avere morte nei primi giorni di vita, oppure, specie nei casi che rifiutano l'alimentazione latte, si possono avere manifestazioni attenuate, che consentono la sopravvivenza, sempre a rischio di crisi metaboliche, nel caso venga assunto galattosio.

L'accumulo di galattosio nell'encefalo porta a gravi deficit neuropsichici, in caso di sopravvivenza. L'accumulo del metabolita galattitolo nel cristallino provoca una cataratta ingravescente. In realtà, i primi sintomi strumentali di cataratta sono già evidenzabili, con lampada a fessura, nei primi giorni di vita.

Le altre forme di carenze enzimatiche riguardano:

- galattochinasi: l'accumulo di galattosio riguarda esclusivamente il cristallino, con progressiva cecità dovuta ad opacità della lente stessa;

- uridin difosfo galattosio 4 epimerasi: sono state descritte due forme, delle quali una con deficit esclusivamente eritrocitario dell'enzima, e senza sintomatologia; un'altra forma, con deficit anche epatico, a sintomatologia analoga a quella della galattosemia classica, e da questa non distinguibile se non a seguito di indagini biochimiche.

Screening neonatale

Lo screening della galattosemia (Levy, 1980) viene eseguito mediante due possibili diverse filosofie:

- test di Beutler (Beutler e Baluda, 1966), cioè ricerca dell'attività enzimatica della Gal1PUT, nel caso si intenda ricercare esclusivamente questo tipo di difetto; trattandosi di dosaggio di attività enzimatica, la conservazione su cartina può presentare problemi maggiori rispetto ai metaboliti accumulati (Pagliardini e al, 1986);

- la ricerca del galattosio accumulato nel sangue del neonato: ciò può essere eseguito anche senza che il neonato si sia già alimentato, purchè si ricerchino livelli anche relativamente bassi di galattosio accumulato; i test in tal caso eseguibili sono analisi enzimatiche con substrato fluorescente.

Diagnosi

Il metodo più comunemente utilizzato per il dosaggio dell'attività della galattosio 1 fosfato uridil transferasi è quello di Pesce e al, 1977. Esso consiste nella misura spettrofotometrica del NADH prodotto dalle reazioni enzimatiche accoppiate a quella catalizzata dalla galattosio 1 fosfato uridil transferasi (Fig. 10). Sono utilizzabili anche metodi con substrato marcato con ¹⁴C.

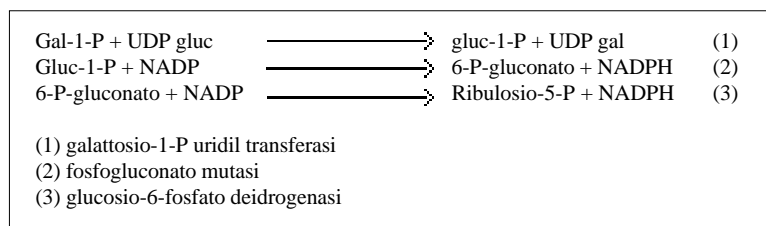


Figura 10. Reazioni enzimatiche utilizzate in Laboratorio per misurare l'attività dell'enzima galattosio-1-fosfato-uridil transferasi.

Il metodo utilizzato per la galattochinasi è quello di Beutler e Matsumoto (1973), che utilizza substrato marcato con ^{14}C , verificando quindi l'emissione beta del ^{14}C -galattosio (Fig. 11).

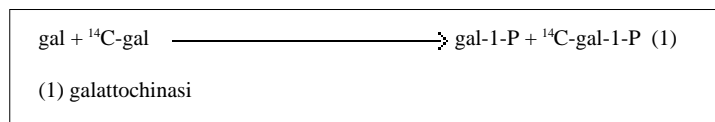


Figura 11. Reazioni enzimatiche utilizzate in Laboratorio per misurare l'attività dell'enzima galatto-chinasi.

Il metodo comunemente utilizzato per il dosaggio della UDP-galattosio-4-epimerasi è quello di Gitzelmann e Steinman (1973): esso consiste nel far agire l'enzima sul UDP-galattosio, misurando quindi a tempi fissi la quantità di UDP-glucosio formato. (Fig. 12).

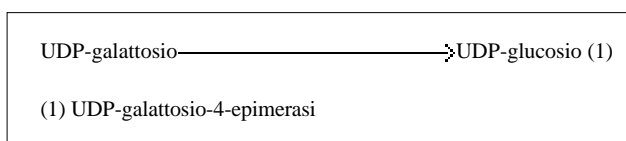


Figura 12. Reazioni enzimatiche utilizzate in Laboratorio per misurare l'attività dell'enzima uridin-difosfo-galattosio-4-epimerasi.

I deficit enzimatici di galattosio-1-fosfato uridil transferasi e di UDP galattosio-4-epimerasi provocano accumulo ematico di galattosio e di galattosio 1 fosfato. Il deficit di galattochinasi provoca esclusivamente accumulo di galattosio.

I metodi di dosaggio del galattosio utilizzano la riduzione del NAD ad opera della galattosio deidrogenasi. Il galattosio-1-fosfato viene idrolizzato preventivamente a galattosio ad opera di fosfatasi alcalina (Misuma e al, 1981). (Fig. 13)

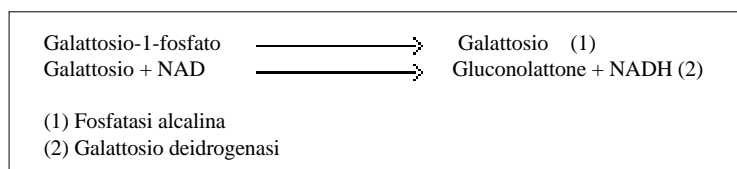


Figura 13. Reazioni enzimatiche utilizzate in Laboratorio per dosare il galattosio ed il galattosio-1-fosfato.

La Gal1PUT esiste in varie forme geneticamente trasmesse ed alleliche: la forma wild (la più comune nella popolazione generale) costituisce il riferimento per l'attività enzimatica: 100% di attività è considerata quella della forma wild omozigote.

Molto frequenti sono altre forme alleliche, ad attività aumentata (Los Angeles) e ridotta (Duarte, Indiana, Rennes, Chicago). In particolare la frequenza nella popolazione della forma Duarte pone seri dubbi terapeutici: nella sua forma omozigote, l'attività enzimatica è di circa il 30 %, e si osservano modesti accumuli di galattosio ematico quando l'alimentazione sia esclusivamente lattea. Il problema che tali forme pongono è se l'alimentazione lattea debba essere sospesa dalla diagnosi e per tutta la vita, oppure ridotta, oppure ancora sospesa nella fase neonatale, ma consentita poi nella vita adulta.

Altre forme alleliche di deficit di Gal1PUT sono quelle "negro": in tali casi manca l'attività enzimatica nelle emazie, ma essa è normale nel fegato. Poiché la diagnosi viene eseguita determinando l'attività eritrocitaria dell'enzima, ci si trova di fronte ad assente attività enzimatica, accumulo ematico di galattosio, ma totale assenza di sintomatologia. E' ovvio che tali casi hanno una prognosi del tutto favorevole, e non devono essere sottoposti a dieta. (Fig. 14)

Variante	Segni clinici nell'omozigote (e/o nell'eterozigote composto)	Enzima		
		Attività	Elettroforesi	Frequenza genica (caucasica)
GALATTOSEMIA	si	~ 0% 0% (fegato, intestino)		0.002-0.005
NEGRO	si/no	~ 0% 10% (fegato, intestino)		
DUARTE	no (Duarte/Gal : si/no)	50% 30%	RAPIDA 3 BANDE	0.04-0.07 0.03-0.08
RENNES	si -	7-10%	LENTA	
INDIANA	- (Indiana/Gal : si)	0-40%	LENTA	
LOS ANGELES	no -	100-140%	RAPIDA	
MUNSTER	si -	30%		
BERNA	- -	40%	LENTA	0.0009
CHICAGO RAPIDA	- (C. Rapida/Gal : si)	25%	RAPIDA	
CHICAGO LABILE	- -			

Figura 14. Polimorfismo della Galattosio - 1 - fosfato - Uridil - Transferasi.

Terapia

La terapia è esclusivamente costituita da dieta priva di galattosio. Occorre ricordare che numerosi sono gli alimenti contenenti galattosio, che devono quindi essere esclusi dall'alimentazione (Ponzone e al 1983).

E' noto inoltre che piccole quote di galattosio vengono prodotte dal metabolismo endogeno, e potrebbero essere causa dei risultati a distanza non sempre favorevoli per i galattosemici, anche se precocemente diagnosticati e trattati. Un'altra ipotesi per spiegare i danni oculari, epatici, cerebrali ed endocrini del galattosemico è l'esposizione al galattosio avvenuta nel corso della vita intrauterina e/o nei primi giorni di vita.

Sono inoltre descritti casi di varianti, con attività enzimatiche perfettamente normali, ma con accumulo asintomatico di galattosio (Cerutti e al, 1988, Bracco e al, 1988).

Fibrosi cistica o Mucoviscidiosi

Eziopatogenesi e storia naturale

L'incidenza della fibrosi cistica nella popolazione generale è valutata intorno a 1:2.000 nati. Si tratta pertanto della più frequente malattia ereditaria nota.

E' una delle malattie in cui è stata scoperta prima la base molecolare a livello di DNA che la causa patogenetica. La tipica diagnosi di fibrosi cistica, tuttora in uso, è la determinazione degli elettroliti nel sudore, che nel malato presentano alta concentrazione (Gibson e Cooke, 1959). Solo da non molto tempo è nota la patogenesi della malattia: difetto di regolazione dei canali di trasporto del cloro (Boat e al, 1989, Rich e al, 1990, Gregory e al, 1990).

Screening

Lo screening viene eseguito mediante analisi della tripsina immunoreattiva nel sangue. La tripsina e le sostanze tripsino-simili (che si comportano immunologicamente come la tripsina) vengono riversate nel sangue a causa dell'ostacolo al normale deflusso verso il polo canalicolare della cellula pancreatica (Crossley, 1979).

Tale test è valido solamente in epoca neonatale, in quanto la tripsina ematica diminuisce con l'aggravarsi del danno pancreatico.

In realtà questo test soffre di mancanza di specificità (Hammond e al, 1987); pertanto il numero di richiami è relativamente elevato.

I fautori del programma di screening sostengono che con la precoce diagnosi, nonostante l'assenza di terapia altro che sintomatica, la prognosi è assai migliorata per quanto riguarda la sopravvivenza dei pazienti (Wilken e Brown, 1987). E' infatti

possibile prevenire almeno in parte la fibrosi polmonare utilizzando terapia antibiotica fin dai primi segni di focolai broncopneumonici, cui sovente questi soggetti vanno incontro. Enzimi pancreatici possono inoltre essere somministrati quale terapia sostitutiva.

Diagnosi

La diagnosi di fibrosi cistica viene posta mediante dosaggio degli elettroliti nel sudore dopo stimolazione con pilocarpina. Tale test, pur mancando di assoluta specificità, è tuttavia discretamente sensibile.

La diagnosi di eterozigosi non è stata possibile fino a quando non è stata eseguita l'analisi del DNA, anche con l'ausilio della PCR (polymerase chain reaction) per amplificare il DNA prelevato (Ballabio e al, 1990).

Oggi viene proposta la diagnosi mediante dosaggio della tripsina su cartina, e sulla stessa cartina, per i sospetti (1% superiore), analisi diretta del gene (Ranieri e al, 1991).

Terapia

Non esiste terapia specifica, ma sintomatica. Come sopra segnalato, terapia antibiotica e sostitutiva migliorano la prognosi se i soggetti sono diagnosticati precocemente.

Sindrome Adrenogenitale

Eziopatogenesi e storia naturale

La sindrome adrenogenitale è causata nel 95% dei casi da deficit di 21-idrossilasi, che trasforma il 17 idrossi-progesterone in 11-desossicortisolo, e nei rimanenti casi da deficit di 11-idrossilasi, che trasforma il 11-desossicortisolo in cortisolo, o da altri enzimi del metabolismo dei corticoidi. (Fig. 15)

Il deficit di 21-idrossilasi provoca diminuita produzione di cortisolo ed in minor misura di aldosterone. Il basso cortisolo plasmatico provoca aumentata secrezione di ACTH, responsabile dell'ipertrofia cortico-surrenalica.

La sindrome adrenogenitale è piuttosto polimorfa nelle sue manifestazioni. Le due più frequenti forme sono la semplice virilizzazione, particolarmente evidente nella femmina, che presenta già alla nascita genitali ambigui; e la virilizzazione con segni di deficit di aldosterone, cioè con più o meno grave perdita di sali (New e al, 1989).

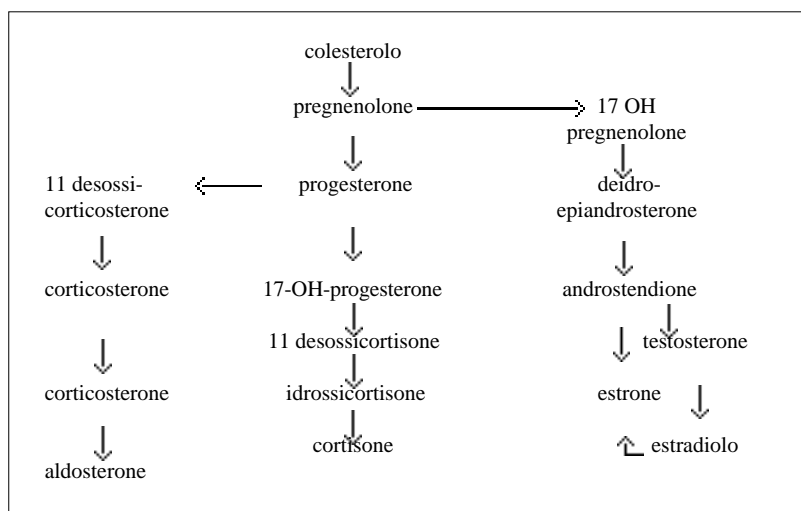


Figura 15. Tappe metaboliche del metabolismo del colesterolo.

Screening neonatale

Dal 1977 esiste un metodo di dosaggio del 17-idrossi-progesterone su carta da filtro da screening neonatale (Pang e al, 1977).

L'utilità dello screening neonatale deve essere valutata in base alle seguenti considerazioni:

- il metodo è radioimmunologico o immunoenzimatico, o chemiluminescente (Arakawa e al, 1982), quindi costoso;
- la maggior parte dei neonati di sesso femminile presenta genitali ambigui, e dovrebbe pertanto essere clinicamente sospettato: l'esperienza tuttavia insegna che non sempre l'ambiguità dei genitali viene dal pediatra riferita quale sintomo di sindrome adrenogenitale;
- forme criptogenetiche e forme ad inizio tardivo, e talora anche le forme classiche (De Peretti e Forrest, 1982), possono non presentare alla nascita elevati livelli di 17-idrossi-progesterone;
- sono frequenti nel neonato immaturo valori elevati di 17-idrossi-progesterone (Natoli e al, 1984);
- la frequenza della sindrome, anche a causa della diversa classificazione, è segnalata diversa nelle varie esperienze, variando da 1:5000 a 1:67000 nella popolazione caucasica; nella popolazione esquimese invece la frequenza è di 1:282 (Pang e al, 1982).

Il deficit di 11-β-idrossilasi provoca incremento plasmatico di 11-desossicortisolo e desossi-corticosterone, con aumentata escrezione urinaria dei loro metaboliti tetraidro-11-desossicortisolo e tetraidro-desossicorticosterone.

Terapia

Per correggere le anomalie metaboliche ed il conseguente deficit ormonale si esegue una terapia sostitutiva con glicocorticoidi.

La perdita di sali viene corretta mediante somministrazione di mineral-corticoidi.

Le eventuali ambiguità dei genitali esterni possono essere corrette chirurgicamente. Risulta chiara in tali casi la possibile necessità di supporto psicologico.

Branched chain ketoaciduria o Malattia da accumulo dei chetoacidi a catena ramificata o Maple Syrup urine disease o Malattia delle urine a sciroppo d'acero.

Eziopatogenesi e storia naturale

La malattia da accumulo dei chetoacidi a catena ramificata (o maple syrup urine disease, MSUD) prende il suo nome dal caratteristico odore delle urine dei soggetti affetti. L'odore dello sciroppo d'acero non è particolarmente noto alla popolazione italiana, mentre lo è per quella anglosassone: lo sciroppo d'acero è infatti comunemente utilizzato nella prima colazione.

La MSUD è malattia rara, avendo una incidenza nella popolazione generale di un caso ogni 100 - 200.000 nati.

L'eziologia della MSUD, che è malattia ereditaria a trasmissione autosomica recessiva, consiste nel deficit delle carbossilasi dei chetoacidi a catena ramificata, derivati dai rispettivi aminoacidi a catena ramificata: valina, leucina, isoleucina. (Fig. 16)

La sintomatologia è immediatamente gravissima, fin dai primi giorni di vita. Se le prime crisi metaboliche non conducono a morte il soggetto non trattato, sono possibili nuovi episodi acuti in occasione di eccessi dietetici (dieta iperproteica) o di episodi febbrili, cui si accompagna catabolismo proteico ed immissione in circolo di aminoacidi endogeni. Ogni episodio acuto, se non provoca la morte del paziente, causa più o meno gravi danni neurologici permanenti (Danner e Elsas, 1989).

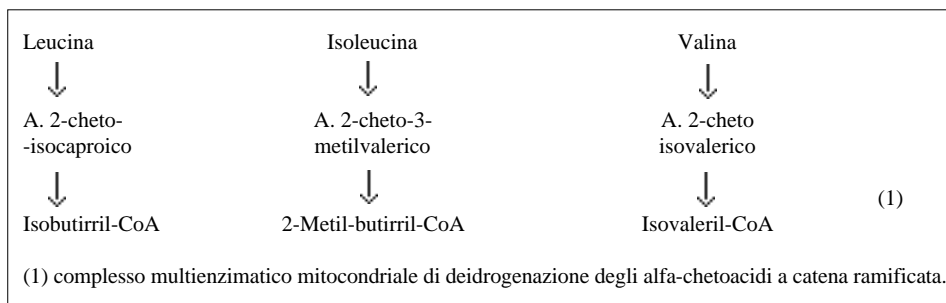


Figura 16. Metabolismo degli aminoacidi a catena ramificata: valina, leucina, isoleucina

Screening neonatale

Lo screening neonatale della MSUD viene effettuato mediante test di Guthrie. Vengono utilizzati ceppi di *Bacillus subtilis* che necessitano di leucina per la loro crescita. La crescita dei batteri attorno ai dischetti di carta bibula impregnati di sangue è pertanto proporzionale alla concentrazione ematica di leucina, che si accumula per effetto del deficit enzimatico.

Terapia

La terapia consiste nella restrizione dietetica dei tre aminoacidi a catena ramificata: valina, leucina, isoleucina.

Il bilanciamento di tale dieta è assai difficile, e deve essere periodicamente (quotidianamente all'inizio) valutata la concentrazione ematica dei tre aminoacidi.

Il trattamento delle crisi acute, a prognosi sempre riservata sia *quoad vitam* sia *quoad functionem*, deve essere avviato immediatamente ai primi sintomi di acidosi metabolica. Esso consiste nella dialisi peritoneale o nell'exsanguinotrasfusione, o talora nell'associazione delle due. Lo scopo è quello di eliminare dall'organismo gli aminoacidi ed i chetoacidi accumulati nel più breve tempo possibile. Occorre contemporaneamente integrare un apporto calorico elevato, ma costituito esclusivamente da glicidi. Ciò ha lo scopo di evitare il catabolismo proteico, che aggraverebbe la situazione metabolica per l'immissione in circolo di aminoacidi endogeni.

Omocistinuria

Eziopatogenesi e storia naturale

La forma più frequente di omocistinuria è causata da deficit di cistationina- -sintetasi. Tale deficit ha trasmissione ereditaria autosomica recessiva. La frequenza è di circa un caso ogni 200.000 nati.

Le manifestazioni cliniche sono prevalentemente consistenti in ritardo mentale, dislocazione del cristallino, osteoporosi, ed arteriopatia aterosclerotica. Anche gli eterozigoti sembrano avere una maggiore incidenza di incidenti vascolari rispetto alla popolazione generale (Boers e Smals, 1985).

E' inoltre descritta una forma di omocistinuria, definita B6-responsiva, legata verosimilmente a deficit della forma attiva della vitamina B6, che funge da cofattore della cistationina- -sintetasi. Sono inoltre noti rari casi di deficit di metionina-adenosil transferasi, riconosciuti allo screening per accumulo di metionina, ma apparentemente di nessun interesse clinico.

Screening neonatale

Il test di screening è un test di Guthrie, in cui si utilizzano ceppi di *Bacillus subtilis* che necessitano di metionina per il loro accrescimento. Poiché la crescita dei batteri attorno ai dischetti di carta bibula impregnati di sangue è proporzionale alla concentrazione di metionina, gli omocistinurici vengono riconosciuti per l'alta concentrazione di metionina.

Il test, semplice e poco costoso come tutti i test di Guthrie, risulta tuttavia scarsamente sensibile. L'accumulo di metionina è infatti modesto nei primi giorni di vita, specialmente nella forma B6-responsiva.

Diagnosi

La presenza di uno o più segni caratteristici della patologia può far sospettare il deficit di cistationina-beta-sintesi.

La diagnosi definitiva si basa sulla presenza di anomalie biochimiche caratteristiche, quali accumulo plasmatico di metionina e aminoacidi solforati (cistina ed omocistina), con aumentata escrezione di omocistina.

La diagnosi di certezza può essere ottenuta dosando l'attività della cistationina-beta-sintetasi su fibroblasti, e con analisi diretta del DNA.

Terapia

La terapia consiste in diete povere in metionina, mentre le forme B6-responsive vengono trattate con terapia integrativa.

Dislipidemia

Eziopatogenesi e storia naturale

Le manifestazioni cliniche di danni cardio-vascolari si rendono evidenti solamente nel corso della vita adulta, ma è ormai divenuto chiaro che le basi biochimiche e patologiche della aterosclerosi vengono gettate già in età pediatrica.

Certamente l'ipercolesterolemia, insieme a sesso, età, stile di vita e di alimentazione, riveste un ruolo importante nella genesi delle patologie cardio-vascolari.

Le ipercolesterolemie su base genetica sono almeno di tre tipi:

- ipercolesterolemia familiare: comunemente essa ha fenotipi IIa, più raramente IIb di Fredrickson; l'incidenza è di 1-2 casi ogni 1000 nati; si tratta di forma assai grave allo stato omozigote, con manifestazioni cliniche presenti già nei primi anni di vita;

- ipercolesterolemia poligenica: comunemente essa ha fenotipo IIa, più raramente IIb di Fredrickson; l'incidenza è di 4-5 casi ogni 100 nati; le manifestazioni biochimiche e cliniche sono tardive;

- ipercolesterolemia a fenotipi multipli: essa ha incidenza di 3-5 casi ogni 1000 nati; le manifestazioni biochimiche e cliniche sono tardive.

La forma più studiata di iper-colesterolemia è quella di tipo familiare. La trasmissione, come detto, è autosomica dominante: l'eterozigote va pertanto incontro ad ipercolesterolemia, anche se in forma meno grave dell'omozigote, che sovente soccombe per incidenti circolatori nei primi decenni di vita.

L'ipercolesterolemia familiare dipende da un'alterazione dei recettori cellulari per le apoproteine B ed E, con conseguente accumulo in circolo di LDL.

Screening neonatale

Il metodo più sensibile e specifico di screening delle ipercolesterolemie è il dosaggio della apoproteina B: la concentrazione della apoB si stabilizza infatti intorno alla quinta giornata di vita, e non è sensibile alle variazioni della dieta. L'apoA invece presenta un incremento ematico lento e costante fino a circa 1 mese di vita (Van Biervliet e al, 1982). I risultati migliori vengono ottenuti con il contemporaneo dosaggio di apoA e apoB, ma i costi gestionali di tale screening sarebbero insostenibili.

Le tecniche di dosaggio delle apoproteine sono varie:

- immunodiffusione radiale: tale tecnica ha lunghi tempi di lettura, ed interpretazione non semplice del risultato analitico (Blades e al, 1987 e 1988, Micic e al, 1988);

- nefelometria: tale metodo ha scarsa riproducibilità, specialmente attorno ai livelli più bassi di apoproteina;

- RIA: tale tecnica copre un ampio range di concentrazioni con risultati buoni.

Terapia

Lo scopo dello screening è di individuare soggetti e famiglie a rischio, al fine di incidere sulle abitudini di vita ed alimentari della famiglia ed in particolare del genitore ipercolesterolemico nonché del bambino, a partire dallo svezzamento.

La terapia è dietetica e farmacologica.

Recentemente si è orientati a ritenere che gli interventi volti ad abbassare la colesterolemia nei bambini abbiano più risvolti negativi che positivi: scarsa predittività dei valori di colesterolemia nell'infanzia, negative ripercussioni sull'equilibrio psichico, malnutrizione secondaria alla dieta e aumentata mortalità extravascolare (T. B. Newman e al. 1990).

Deficit di Biotinidasi

Eziopatogenesi e storia naturale

Il deficit di biotinidasi dipende da una mutazione trasmessa con ereditarietà autosomica recessiva, e provoca una forma di deficit multiplo di carbossilasi.

La biotina infatti è cofattore covalente delle apocarbossilasi della olocarbossilasi sintetasi: la biotina rende attive le quattro carbossilasi: piruvato-, propionil-CoA-, -crotonil-CoA-, acetil-CoA-carbossilasi.

Sono descritte due forme di deficit multiplo di carbossilasi: la forma neonatale, da deficit di olocarbossilasi-sintetasi, e la forma infantile, da deficit di biotinidasi, ad insorgenza fra 3 e 10 mesi di vita.

La sintomatologia della forma neonatale (Sweetman, 1983, Wolf e Heard, 1989) è caratterizzata da esordio acuto, con vomito, chetosi, acidosi metabolica, modesta iperammoniemia, grave acidosi lattica, fino agli episodi convulsivi, ipotonia, ipotermia, coma e morte.

Nella forma ad esordio infantile le manifestazioni sono meno gravi, con episodi metabolici ad insorgenza più graduale, preceduti da rash cutanei, alopecia. Anche questa forma, tuttavia, provoca regressione psicomotoria peggiorata da ogni episodio acuto.

Screening neonatale

Lo screening del deficit di biotinidasi si basa su un semplice metodo chimico-enzimatico (Heard e al, 1984), in cui la scissione di un composto di sintesi ad opera della biotinidasi dà luogo ad un composto colorato.

L'utilità di questo test, seppure poco costoso, deve essere valutata in rapporto alla bassa incidenza della malattia. Sono in corso numerosi studi che serviranno ad aumentare l'esperienza sulla condizione. In Piemonte è stato avviato lo screening del deficit di biotinidasi al fine anche di contribuire a tale valutazione (Bracco e al, 1986, Guardamagna e al, 1988).

Terapia

I neonati affetti vengono trattati con dosi farmacologiche (5-20 mg/die) di biotina. Una piccola percentuale di pazienti non risponde alla terapia. La malattia è dunque tuttora in fase di studio per migliorare le conoscenze.

Distrofia Muscolare di Duchenne

Eziopatogenesi e storia naturale

La distrofia muscolare di Duchenne è condizione ereditaria legata al cromosoma X, con penetranza incompleta. E' tuttavia noto che numerosi casi sono causati da nuove mutazioni. L'incidenza è di circa un caso ogni 25.000 nati.

Da poco tempo è noto che la proteina alterata dalla mutazione genetica è la distrofina, indispensabile per l'integrità della fibrocellula muscolare striata.

Il gene che codifica la distrofina è il piu' lungo gene umano noto, essendo costituito da almeno 60 esoni. Una sua delezione parziale o totale provoca la distrofia muscolare di Duchenne.

Le manifestazioni cliniche iniziano intorno all'età di tre anni, con difficoltà di alzarsi dalla posizione seduta. L'evoluzione è progressiva, con successivo interessamento di tutta la muscolatura striata, compresi diaframma e miocardio. La morte interviene abitualmente intorno ai 20 anni di età, dopo un lungo periodo di progressiva inabilità muscolare. E' in discussione il coinvolgimento dello sviluppo mentale (Harper, 1989).

Screening neonatale

Lo screening neonatale viene eseguito mediante dosaggio dell'attività della creatin-fosfochinasi (CPK) su carta bibula impregnata di sangue.

Negli individui affetti da distrofia muscolare, la CPK è già elevata alla nascita, raggiunge il suo acme attorno agli 1-2 anni di vita, per poi decrescere con l'età, concordemente con il diminuire delle masse muscolari.

La distrofia muscolare di Duchenne certamente non rispetta le regole per essere inclusa in un programma di screening, almeno fin tanto che sia prevista la condizione che la malattia sia curabile se precocemente diagnosticata.

Negli ultimi anni tuttavia si è assistito ad un ampliamento del concetto di screening, e pertanto da alcuni la distrofia muscolare viene inclusa (Editorial, 1976).

Il ragionamento che giustifica tale inclusione è il seguente: molto sovente, nelle famiglie in cui nasca un figlio affetto da distrofia muscolare, un secondo figlio viene concepito prima che il primo manifesti la sintomatologia. E' pertanto in funzione del consiglio genetico che lo screening neonatale trova giustificazione. Fino a qualche tempo fa era esclusivamente proponibile la diagnosi prenatale di sesso. Oggi la conoscenza del gene e della mutazione consente una diagnosi prenatale di certezza.

Rimane aperto il problema dei casi dovuti a nuove mutazioni, relativamente frequenti come detto, per i quali lo screening neonatale non ha alcun effetto.

Anemia falciforme

E' possibile eseguire lo screening neonatale dell'anemia falciforme. Esso viene abitualmente eseguito su popolazioni selezionate, essendo bene individuati i gruppi etnici a maggiore incidenza dell'affezione (Therrell, 1988).

Lo screening è eseguibile mediante elettroforesi dell'emoglobina, o mediante tecniche immunologiche di riconoscimento dell'emoglobina mutata (Kiefer e al, 1990).

Per quanto non esista terapia, l'utilità dello screening risiede nel consiglio genetico, e nella diagnosi precoce, prima che insorgano i primi sintomi della malattia. Ciò consente di intervenire ai primi sintomi, già conoscendo la situazione dell'individuo.

Aspetti medico - legali.

Lo screening neonatale delle malattie endocrino-metaboliche può essere inquadrato nell'articolo 32 della Costituzione (tutela della salute come fondamentale diritto dell'individuo e interesse della collettività).

La prevenzione delle malattie, la tutela della maternità e dell'infanzia, la tutela della salute mentale sono oggetto di numerosi articoli della legge 833 del 23 dicembre 1978.

Numerose Regioni italiane hanno emanato leggi o delibere che prevedono l'esecuzione dello screening neonatale ai nati nel territorio di competenza, o che istituiscono e finanziano uno o più Centri di screening neonatale.

La mancata esecuzione dello screening, qualora ciò porti danno all'individuo, può essere penalmente perseguibile.

Tuttavia, il prelievo e l'analisi di screening possono essere eseguite esclusivamente previo consenso dei genitori o del tutore. In caso di mancato consenso è dovere dei sanitari darne comunicazione al pubblico ministero presso il Tribunale dei Minorenni (Vidoni, 1984).

Conclusioni

Nella ormai lunga esperienza acquisita con gli screening neonatali nel mondo, si è appurata la validità di tali programmi almeno per alcune malattie: fenilchetonuria e ipotiroidismo congenito.

Per altre malattie, numerosi Centri eseguono lo screening con risultati sostanzialmente positivi, ma forse non ancora del tutto suffragati da valutazioni costo/beneficio: galattosemia, malattia delle urine a sciroppo d'acero, iperplasia surrenalica congenita.

Per un altro gruppo di malattie, infine, l'attuazione dello screening deve partire da presupposti diversi da quelli finora seguiti quali la curabilità della malattia. La distrofia muscolare e la mucoviscidosi possono essere sottoposte a screening solamente se si considera positivo il beneficio ottenuto da una terapia sintomatica (mucoviscidosi) o addirittura da sola possibilità di consiglio genetico.

Rimangono pertanto aperti numerosi problemi. Fra questi, citiamo per concludere il dibattito fra i fautori ed i contrari alla terapia dei soggetti con elevato TSH ma normale T4. I ragionamenti che stanno dietro ai diversi comportamenti dei Medici, endocrinologi, pediatri, laboratoristi, riflettono i diversi modi con cui molte malattie possono essere affrontate, alla ricerca di verità e di certezze, che sovente la variabile natura umana ci nega.

Bibliografia

N Arai, K Narisawa, M H Kawa, K Tada: Hyperphenylalaninemia due to dihydropteridine reductase deficiency: diagnosis by enzyme assay on dried blood spots. *Pediatrics* 70:426-430,1982.

H Arakawa, M Maeda, A Tsuji: Chemiluminescence enzyme immunoassay of 17- α -hydroxyprogesterone using glucose oxidase and bis(2,4,6 trichlorophenyl) oxalate-fluorescent dye system. *Chem Pharm Bull* 30:3036,1982.

A Ballabio, R A Gibbs, C T Caskey: PCR test for cystic fibrosis deletion. *Nature* 343:220,1990.

S Bernasconi, C Volta, A Davoli, A Lamborghini, G Guarnieri: E' sufficiente lo screening neonatale per la diagnosi di ipotiroidismo congenito? In G Giovannelli, P Balestrazzi: L'ipotiroidismo congenito in Italia, Parma, 28.2.1988, p 81-86.

E Beutler, M C Baluda: A simple spot screening test for galactosemia. *J Lab Clin Med* 68:137, 1966.

E Beutler, F Matsumoto: A rapid simplified assay for galactokinase activity in whole blood. *J Lab Clin Med* 82: 818-821, 1973.

H Bickel: Influence of phenylalanine intake on phenylketonuria. *Lancet* ii: 812-813, 1953.

B L Blades, N P B Dudman, D E L Wilcken: Variables affecting apolipoprotein B measurements in 3- to 5-day-old babies: A study of 4491 neonates. *Pediatr Res* 21: 608-615, 1987.

B L Blades, N P B Dudman, D E L Wilcken: Screening for familial hyper-cholesterolemia in 5,000 neonates: A recall study. *Pediatr Res* 23: 500-504, 1988.

T F Boat, M J Welsh, A L Beaudet: Cystic fibrosis. In: C R Scriver, A L Beaudet, W S Sly, D Valle: *The metabolic basis of inherited disease*, 6th ed. MacGraw-Hill, New York, 1989, p 2649-2680.

H J Boers, A G H Smals: Heterozygosity for homocystinuria in premature peripheral and cerebral occlusive arterial disease. *New Engl J Med* 313: 12, 1985.

G Bona, L Silvestro, G Bracco, G C Mussa: La nostra esperienza nel trattamento dell'ipotiroidismo congenito diagnosticato precocemente. IV Congresso Soc Ital Endocrinologia e Diabetologia Pediatrica, Bologna, 15-16 ottobre 1983, C15.

G Bona, L Silvestro, M Zaffaroni, G C Dolfin: L'ecografia tiroidea nella diagnostica neonatale dell'ipotiroidismo congenito. *Riv Ital Ped* 13:40,1987.

G Bona, M Zaffaroni, G Bracco, A Perona: Congenital hypothyroidism due to a transfer of antithyroid antibodies from a mother with Hashimoto's disease. *Panminerva Medica* 30:102-106,1988a.

G Bona, G Bracco, L Silvestro, M Zaffaroni, A Perona, M R Gallina: L'ipotiroidismo transitorio: aspetti fisiopatologici ed epidemiologici. In G Giovannelli, P Balestrazzi: L'ipotiroidismo congenito in Italia. Parma 27.2.1988b, p 39-57.

G Bona, M Zaffaroni, M R Gallina: Esperienza dei casi di ipotiroidismo congenito sfuggiti allo screening in Piemonte e Valle d'Aosta. In G Giovannelli, P Balestrazzi: L'ipotiroidismo congenito in Italia, Parma, 11 marzo 1989, p 115-122.

G Bracco, S Pagliardini: Metodo per eliminare l'inibizione da antibiotici nel test di Guthrie per la fenilchetonuria. *Pathologica* 75, suppl:72-74,1983a.

G Bracco, S Pagliardini: Guthrie test recalls due to antibiotic inhibition. *Lancet* ii: 1331-1332, 1983b.

G Bracco, A Ponzone: The molecular defect in dihydropteridine reductase deficiency. Clinical aspects. *Giornate internazionali di Pediatria, Torino*, 2-3 aprile 1987a.

G Bracco, A Ponzone: The molecular defect in dihydropteridine reductase deficiency - Clinical aspects. In: P Nicola, A Ponzone, F Cerutti: Juvenile diabetes, hyperammonemias, hyperphenyl-alaninemias. Masson, 1987b, p 291-295.

G Bracco, S Pagliardini, F Levis, V Ricca, O Guardamagna, S Ferraris, A Ponzone: Iperfenilalaninemie: dallo screening alla terapia. *Atti Convegno Gruppo di lavoro di Neonatologia Sezione Piemontese, Torino*, 17 dicembre 1983, p 38-48.

G Bracco, G Bonetti, M Marengo, S Pagliardini, F Levis, S Ferraris, O Guardamagna, S Biasetti, A Ponzone: Individuazione degli eterozigoti nella fenilchetonuria. *Riv Ital Pediatr* 11:614, 1985.

G Bracco, S Pagliardini, G Dotti, D Delmastro, O Guardamagna, S Ferraris, A Ponzone: Screening neonatale del difetto di biotinidasi. *Congr Straord Soc Ital Pediatria, Sorrento*, 28-31 ottobre 1986, p 184-185.

G Bracco, A Iavarone, S Pagliardini, F Levis, O Guardamagna, S Ferraris, A Ponzone: Dihydropteridine reductase activity in fetal tissues. In H-CH Curtius, N Blau: Unconjugated Pterins and related biogenic Amines. W de Gruyter, Berlin, New York, 1987.

G Bracco, S Pagliardini, A Iavarone, G Dotti, O Guardamagna, I Dianzani, S Biasetti,

A Ponzzone: Atypical galactosaemia with normal enzyme activities. Meeting Society for the Study of Inborn Errors of Metabolism, Glasgow, 6-9 settembre 1988.

F Cerutti, I Dianzani, G Bracco, S Pagliardini, O Guardamagna, A Ponzzone: High blood galactose in neonates without galactosemia. International Screening Symposium of Inborn Errors of Metabolism, Sao Paulo, 6-9 novembre 1988.

P L Chang, S Lewis, J Heathcote, D T Whelan: Molecular diagnosis of Phenylketonuria. *J Int Fed Clin Chem* 3:58-65, 1991.

A Costa, O Brambati-Testori, G Cenderelli, G Patrino, A Piazza: Dati sulla endemia di gozzo in Piemonte. *Giorn Accad Med Torino* 137:1, 1974.

A Costa, O Brambati-Testori, G Cenderelli, G Patrino, A Piazza: Incidence of goiter in Piedmont school children and notes on the iodine content of certain foodstuffs. *Panmin Med* 17:107, 1975.

R G H Cotton, I Jennings, G Bracco, A Ponzzone, O Guardamagna: Tetrahydrobiopterin non-responsiveness in dihydropteridine reductase deficiency is associated with the presence of mutant protein. *J Inher Metab Dis* 9: 239-243, 1986.

J P Crossley, R P Elliott, P A Smith: Dried blood spot screening for cystic fibrosis in the newborn. *Lancet* ii:472-272, 1979.

D M Danks, K Bartholome', B E Clayton, H Ch Curtius, H Groebe, S Kaufman, R J Leeming, W Pfeleiderer, H Rembold, F Rey: Malignant hyperphenylalaninemia. Current status (June 1977). *J Inher Metab Dis* 1:49-53, 1978.

D J Danner, L J Elsas II: Disorders of branched chain amino acid and keto acid metabolism. In C R Scriver, A L Beaudet, W S Sly, D Valle: *The metabolic basis of inherited disease*, 6th ed. MacGraw-Hill, New York, 1989, p 671-692.

F De Peretti, M G Forest: Pitfalls in the etiological diagnosis of congenital adrenal hyperplasia in the early neonatal period. *Hormone Res* 16:10, 1982.

G N Donnell, R Koch, K Fisher, W G Ng: Clinical aspects of galactosemia. In D Burman, J B Holton, C A Pennock (eds): *Inherited disorders of carbohydrate metabolism*. MTP Press, London, 1980, p 103-116.

J H Dussault, C Laberge: Thyroxine (T4) determination in dried blood by radioimmunoassay. A screening method for neonatal hypothyroidism? *Union Med Can* 102:2062, 1973.

Editorial: Screening for Duchenne muscular dystrophy. *Arch Dis Child* 51: 249, 1976.

S Ferraris, O Guardamagna, S Biasetti, A Ponzone, G Bonetti, M Marengo, G Bracco, F Levis: Indirect screening of tetrahydrobiopterin deficiency in hyperphenylalaninemia. *Le Depistage neonatal en 1986, Evian, 28-30 aprile 1986, p 23.*

F A Firgaira, R G H Cotton, D M Danks: Dihydropteridine reductase deficiency diagnosis by assay on peripheral blood cells. *Lancet ii:1260-1263, 1979a.*

F A Firgaira, R G H Cotton, D M Danks: Human dihydropteridine reductase. A method for the measurement of activity in cultured cells, and its application to malignant hyperphenylalaninemia. *Clin Chim Acta 95:46-59,1979b.*

F A Firgaira, R G H Cotton, D M Danks: Dihydropteridine reductase (DHPR) deficiency. Demonstration of DHPR- CRM+ and DHPR- CRM- mutants. In J A Blair (ed): *Chemistry and Biochemistry of Pteridines. W deGruyter, Berlin New York, 1983a.*

F A Firgaira, R G H Cotton, D M Danks, K Fowler, A Lipson, J S Yu: Prenatal determination of dihydropteridine reductase in a normal fetus at risk for malignant hyperphenylalaninemia. *Prenat Diagn 3:7-11, 1983b.*

R O Fisch, B F Anthony, H Bauer, H H Bruhl: The effects of antibiotics on the results of the Guthrie test given to phenylketonuric patients. *J Pediatr 73:685-689,1968.*

D A Fisher: Effectiveness of newborn screening program for congenital hypothyroidism: prevalence of missed cases. *Ped Clin North Amer 34: 881,1987.*

L E Gibson, R E Cooke: A test for concentration of electrolytes in sweat in cystic fibrosis of the pancreas utilizing pilocarpine by iontophoresis. *Pediatrics 23:545-549,1959.*

R Gitzelmann, B Steinman: Uridine diphosphate - galactose - 4 - epimerase deficiency. *Helv Paediatr Acta 28: 497-510, 1973.*

R Gitzelman, R G Hansen: Galactose metabolism hereditary defects and their clinical significance. In D Burman, J B Holton, C A Pennock (eds): *Inherited disorders of carbohydrate metabolism. MTP Press, London, 1980, p 61-101.*

A Green: Investigation for inborn errors of metabolism. An approach to diagnosis. *J Intern Fed Clin Chem 3:104-107,1991.*

R J Gregory, S H Cheng, D P Marshall, S Paul, K Hehir, L Ostedgaard, K W Klinger, M J Welsh, A E Smith: Expression and characterization of the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator. *Nature 347:382,1990.*

O Guardamagna, D Delmastro, G Bracco, S Pagliardini, A Ponzone: Neonatal screening for biotinidase deficiency. *International Screening Symposium of Inborn Errors of Metabolism, Sao Paulo, 6-9 novembre 1988.*

R Guthrie, A Susi: A simple phenylalanine method for detecting phenylketonuria in large populations of newborn infants. *Pediatrics* 32:338,1963.

K Hammond, E Naylor, B Wilken: Screening for cystic fibrosis. In B L Therrell (ed): *Advances in neonatal screening*. Elsevier Science Publisher, Amsterdam, 1987, p377-382.

P S Harper: The muscular dystrophies. In: C R Scriver, A L Beaudet, W S Sly, D Valle: *The metabolic basis of inherited disease*, 6th ed. MacGraw-Hill, New York, 1989, p 2869-2902.

J P Harper: Les défauts de synthèse des biopérides: les déficits complets (reductase e synthetase). *Arch Fr Pediatr* 40:231, 1984.

G S Heard, J R S Voy, B Wolf: A screening method for biotinidase deficiency in newborns. *Clin Chem* 30: 125-127, 1984.

S Kaufman: The phenylalanine hydroxylating system from mammalian liver. *Adv Enzimol* 35:245-319,1971.

S Kaufman: Hyperphenylalaninemia caused by defect in biopterin metabolism. *J Inher Metab Dis* 8, suppl 1: 20,1985.

S Kaufman, N A Holtzman, S Milstien, I J Butler, A Krumholtz: Phenylketonuria due to a deficiency of dihydropteridine reductase. *N Engl J Med* 293:785-790, 1975.

S Kaufman, G Kapatos, R R McInnes, J D Schulman, W B Rizzo: The use of tetrahydropterins in the treatment of hyperphenylalaninemia due to defective synthesis of tetrahydrobiopterin: evidence that peripherally administered tetrahydropterins enter the brain. *Pediatrics* 70:376, 1982.

C R Kiefer, M Shyamala, H Moscoso, F A Garver: Negative screening for sickle cell disease with a monoclonal immunoassay on newborn blood eluted from filter paper. *J Lab Clin Med* 116: 826-830, 1990.

A H Klein, A V Augustin, T P Foley, Jr: Successful laboratory screening for congenital hypothyroidism. *Lancet* ii:77, 1974.

F Levis, G Bracco: *Relazione sull' attività 1982-1983 - Centro Screenings neonatali - Ospedale Infantile Regina Margherita - Regione Piemonte - Assessorato Sanità e Assistenza*, 1983a.

F Levis, G Bracco: *Lo screening dell'I.C. - Risultati ottenuti al 31 dicembre 1982 dai vari centri italiani: Torino*. In: G Giovannelli: *Inchiesta sulla terapia e lo screening dell'ipotiroidismo congenito in Italia*. Workshop 1983, Parma, 18 marzo 1983b, p 119-124.

H L Levy: Screening for galactosemia. In D Burman, J B Holton, C A Pennock (eds): Inherited disorders of galactose metabolism. MTP Press, London, 1980, p 133-140.

H L Levy, P C Baullinger, P M Medigan: A rapid procedure for the determination of phenylalanine and tyrosine from blood filter paper specimen. Clin Chim Acta 31:447-452,1971.

A Lipson, J Yu, M O'Halloran, M Potter, B Wilken: Dihydropteridine reductase deficiency: non-response to oral tetrahydrobiopterin load test. J Inher Metab Dis 7:69-71,1984.

V A McKusick: Mendelian inheritance in man. Johns Hopkins University Press. Baltimore, 1983.

S Micic, J Arends, B N Pedersen, K Christoffsen, G E Andersen: Simultaneous quantification by double rocket immunoelectrophoresis of apolipoproteins A-1 and B in blood spotted on filter paper. Clin Chem 34: 2452-2455, 1988.

S Milstien, N A Holtzman, M E O'Flynn, G H Thomas, I J Butler, S Kaufman: Hyperphenylalaninemia due to dihydropteridine reductase deficiency. J Pediatr 89:763,1976.

H Misuma, H Wada, M Kavakami, H Ninomiya: Galactose and galactose-1-phosphate spot test for galactosemia screening. Clin Chim Acta 111: 27-32, 1981.

G C Mussa, G Bona, L Silvestro, F Levis, G Bracco, R Rigardetto, M T Pozzan: Il follow-up dell'ipotiroidismo congenito in Piemonte e Valle d'Aosta. Workshop sull'Ipotiroidismo congenito, Parma, 1985, p 115-140.

G Natoli, P Angeloni, F Costa, G Pansa, L Moschini, B Stara, G Maggioni: Neonatal screening for 21-hydroxylase deficiency congenital adrenal hyperplasia: our experience on 94,121 newborns. Congenital Adrenal Hyperplasia Meeting, New York, 7-9 luglio 1984.

M I New, P C White, S Pang, B Dupont, P W Speiser: The adrenal hyperplasia. In: C R Scriver, A L Beaudet, W S Sly, D Valle: The metabolic basis of inherited disease, 6th ed. MacGraw-Hill, New York, 1989, p 1881-1917.

T B Newman, W S Browner, S.B. Hulley: The case against childhood cholesterol screening. J. A.M.A.; 264: 3039-3043, 1990.

A Niederwieser, H Shintaku, Th Hasler, H-Ch Curtius, H Lehmann, O Guardamagna, H Schmidt: Prenatal diagnosis of "dihydrobiopterin synthetase" deficiency, a variant form of phenylketonuria. Eur J Pediatr 145:176, 1986.

S Pagliardini, G Dotti, G Bracco, S Ferraris, I Dianzani: Reduction of false positive results in galactosemia screening by a modification of the Beutler test. Meeting of the Italian Federation for the Study of Inherited Disease, Genoa, 18-20 settembre 1986, p 209.

S Pang, J Hotchkiss, A L Drash, L S Levine, M I New: Microfilter paper method for 17- α -hydroxyprogesterone radioimmunoassay: its application for rapid screening for congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 45:1003, 1977.

S Pang, W Murphey, L S Levine, D A Spence, A Leon, S LaFranchi, A S Surve, M I New: A pilot newborn screening for congenital adrenal hyperplasia in Alaska. *J Clin Endocrinol Metab* 55:413, 1982.

M A Pesce, S H Bodourian, R C Harris: Enzymatic micromethod for measuring galactose-1-phosphate uridyl transferase activity in human erythrocytes. *Clin Chem* 23: 1711-1717, 1977.

A Ponzone: Le iperfenilalaninemie: dallo screening alla diagnosi. *Pediatrica* 1988.

A Ponzone, V Ricca, S Ferraris, O Guardamagna, G Bracco, S Pagliardini, F Levis: Le galattosemie: problemi diagnostici e terapeutici. Atti Convegno Gruppo di lavoro Neonatologia Sezione Piemontese, Torino, 17 dicembre 1983, p 48-59.

A Ponzone, V Ricca, S Ferraris, O Guardamagna, G Bracco, S Pagliardini, F Levis, M Giovannini, E Riva, R Longhi: DHPR deficiency in Italy. *J Pediatr* 105:1008, 1984.

A Ponzone, G Bracco, S Ferraris, O Guardamagna, R G H Cotton: Test da carico con tetraidrobiopterina. *Giornate Internazionali di Pediatria*, Torino, 2-3 aprile 1987a.

A Ponzone, O Guardamagna, S Ferraris, G Bracco, R G H Cotton: Screening for malignant phenylketonuria. *Lancet* i: 512-513, 1987b.

A Ponzone, O Guardamagna, S Ferraris, G Bracco, A Niederwieser, R G H Cotton: Two mutations of dihydropteridine reductase deficiency. *Arch Dis Child* 63: 154-157, 1988.

A Ponzone, O Guardamagna, S Ferraris, A Soldi: Diagnosi neonatale e prenatale delle iperfenilalaninemie primitive. *Progr Med Lab* 5: 137-142, 1991.

E Ranieri, R G Ryall, C P Morris, P V Nelson, W F Carey, E C Pollard, E F Robertson: Neonatal screening strategy for cystic fibrosis using immunoreactive trypsinogen and direct gene analysis. *British Medical Journal* 302:1237-1240, 1991.

D P Rich, M P Anderson, R J Gregory, S H Cheng, S H Paul, D M Jefferson, J D McCann, K W Klinger, A E Smith, M J Welsh: Expression of cystic fibrosis transmembrane conductance regulator corrects defective chloride channel regulation in cystic fibrosis airway epithelium. *Nature* 347: 358, 1990.

M Sandrucci, C Fabris, E Bertino, G C Mussa, G Bona, F Levis, G Bracco, V De Filippis, A Costa: Esperienze di terapia e follow-up dell'ipotiroidismo congenito diagnosticato precocemente: Torino. In: G Giovannelli: Inchiesta sulla terapia e lo screening dell'ipotiroidismo congenito in Italia. Workshop 1983, Parma, 18 marzo 1983, p 9-14.

C R Scriver, S Kaufman, S Woo: The hyper-phenylalaninemias. In C R Scriver, A L Beaudet, W S Sly, D Valle (eds): The metabolic bases of inherited disease, 6th ed. McGraw-Hill, New York, 1989, p495-546.

S Segal: Disorders of galactose metabolism. In C R Scriver, A L Beaudet, W S Sly, D Valle: The metabolic bases of inherited disease, 6th ed. McGraw-Hill, New York, 1989, p 453-480.

I Smith, B E Clayton, O H Wolff: New variant of phenylketonuria with progressive neurological illness unresponsive to phenylalanine restriction. *Lancet* ii:1108-1111,1975.

L Sweetman: Deficit multiplo di carbosilasi. *Gaslini* 15: 83-84, 1983.

K Tada, T Yoshida, K Mochizuki, T Konno, H Nakagawa, Y Yokoyama, G Takada, Y Arakawa: Two siblings of hyper-phenylalaninemia: suggestion to a genetic variant of phenylketonuria. *Tohoku J Exp Med* 100:249-253,1969.

B L Therrell: Hemoglobinopathy testing in newborn screening programs in the United States. In B J Schmidt et al (eds): Current trends in infant screening. 7th Intern Screening Symposium. Sao Paulo, Brazil, 1988: p331-337.

J P Van Biervliet, N Vinaimont, H Caster, et al: A screening procedure for dyslipoproteinemia in the newborn - Apoprotein quantitation on dried blood. *Clin Chim Acta* 120: 191-200, 1982.

A M O Veale: Screening for phenyl-ketonuria. In H Bickel, R Guthrie, G Hammersen (eds): Neonatal screening for inborn errors of metabolism. Springer-Verlag, Berlin, 1980.

G Vidoni: Lo screening dell'ipotiroidismo congenito: aspetti medico legali. In G Giovannelli, P Balestrazzi: Lo screening per l'ipotiroidismo congenito in Italia, Parma, 31 marzo 1984, p 37-40.

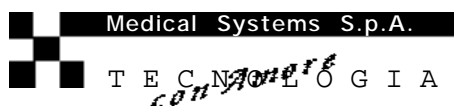
B Wilken, A R D Brown: Screening for cystic fibrosis in New South Wales Australia: evaluation of the results of screening of 400,000 babies. In B L Therrell (ed): Advances in neonatal screening. Elsevier Science Publisher, Amsterdam, 1987,p385-390.

B Wolf, G S Heard: Disorders of biotin metabolism. In: C R Scriver, A L Beaudet, W S Sly, D Valle: The metabolic basis of inherited disease, 6th ed. MacGraw-Hill, New York, 1989, p 2083-2103.

Indice

Istruzioni per gli autori.....	pag. 2
Editoriale.....	» 3
Definizione	» 5
Finalità.....	» 7
Specifiche per programmi di screening neonatale.....	» 7
Problematiche organizzative e riflessi sulle famiglie	» 10
Elenco delle malattie	» 11
Situazione italiana	» 12
Situazione piemontese	» 15
Fenilchetonuria	» 16
Ipotiroidismo.....	» 22
Galattosemia.....	» 25
Fibrosi cistica	» 29
Sindrome adrenogenitale	» 30
Branched chain ketoaciduria.....	» 32
Omocistinuria.....	» 34
Dislipidemie	» 35
Deficit di biotinidasi.....	» 37
Distrofia muscolare di Duchenne.....	» 38
Anemia falciforme	» 39
Aspetti medico-legali	» 39
Conclusioni.....	» 40
Bibliografia	» 41
Indice	» 49
Volumi pubblicati nella collana Caleidoscopio.....	» 50
Volumi pubblicati nella collana Caleidoscopio Letterario	» 52
Volumi pubblicati nella collana Caleidoscopio ed. Spagnola	» 52
Concorso Internazionale di Pittura "La Scoperta dell'America".....	» 53
Concorso per una borsa di studio "I retrovirus"	» 54
Giornate Internazionali di Aggiornamento sull'Epatite Virale.....	» 55
Congresso internazionale "I retrovirus"	» 56
Kaleidoscope	» 57

Volumi pubblicati nella Collana Caleidoscopio



1. Rassu S.: *Principi generali di endocrinologia*. Gennaio '83
2. Rassu S.: *L'ipotalamo endocrino*. Giugno '83
3. Rassu S.: *L'ipofisi*. Dicembre '83
4. Alagna., Masala A.: *La prolattina*. Aprile '84
5. Rassu S.: *Il pancreas endocrino*. Giugno '84
6. Fiorini I., Nardini A.: *Citomegalovirus, Herpes virus, Rubella virus (in gravidanza)*. Luglio '84.
7. Rassu S.: *L'obesità*. Settembre '84
8. Franceschetti F., Ferraretti A.P., Bolelli G.F., Bulletti C.: *Aspetti morfofunzionali dell'ovaio*. Novembre '84.
9. Kubasik N.P.: *Il dosaggio radioimmunologico (1)*. Dicembre '84.
10. Kubasik N.P.: *Il dosaggio radioimmunologico (2) parte prima*. Gennaio '85.
11. Kubasik N.P.: *Il dosaggio radioimmunologico (2) parte seconda*. Febbraio '85.
12. Kubasik N.P.: *Il dosaggio radioimmunologico (3) parte prima*. Aprile '85.
13. Nacamulli D., Girelli M.E., Zanatta G.P., Busnardo B.: *Il TSH*. Giugno '85.
14. Facchinetti F. e Petraglia F.: *La -endorfina plasmatica e liquorale*. Agosto '85.
15. Baccini C.: *Le droghe d'abuso (1)*. Ottobre '85.
16. Kubasik N.P.: *Il dosaggio radioimmunologico (3) parte seconda*. Dicembre '85.
17. Nuti R.: *Fisiologia della vitamina D: Trattamento dell'osteoporosi post-menopausale*. Febbraio '86
18. Cavallaro E.: *Ipnosi: una introduzione psicofisiologica*. Marzo '86.
19. Fanetti G.: *AIDS: trasfusione di sangue emoderivati ed emocomponenti*. Maggio '86.
20. Fiorini I., Nardini A.: *Toxoplasmosi, immunologia e clinica*. Luglio '86.
21. Limone P.: *Il feocromocitoma*. Settembre '86.
22. Bulletti C., Filicori M., Bolelli G.F., Flamigni C.: *Il Testicolo. Aspetti morfo-funzionali e clinici*. Novembre '86.
23. Bolcato A.: *Allergia*. Gennaio '87.
24. Kubasik N.P.: *Il dosaggio enzimologico ed fluoroimmunologico*. Febbraio '87.
25. Carani C.: *Patologie sessuali endocrino-metaboliche*. Marzo '87.
26. Sanna M., Carcassi R., Rassu S.: *Le banche dati in medicina*. Maggio '87.
27. Bulletti C., Filicori M., Bolelli G.F., Jasonni V.M., Flamigni C.: *L'amenorrea*. Giugno '87.
28. Zilli A., Pagni E., Piazza M.: *Il paziente terminale*. Luglio '87.
29. Pisani E., Montanari E., Patelli E., Trinchieri A., Mandressi A.: *Patologie prostatiche*. Settembre '87.
30. Cingolani M.: *Manuale di ematologia e citologia ematologica*. Novembre '87.
31. Kubasik N.P.: *Ibridomi ed anticorpi monoclonali*. Gennaio '88.
32. Andreoli C., Costa A., Di Maggio C.: *Diagnostica del carcinoma mammario*. Febbraio '88.
33. Jannini E.A., Moretti C., Fabbri A., Gnessi L., Isidori A.: *Neuroendocrinologia dello stress*. Marzo '88.

34. Guastella G., Cefalù E., Carmina M.: *La fecondazione in vitro*. Maggio '88.
35. Runello F., Garofalo M.R., Sicurella C., Filetti S., Vigneri R.: *Il gozzo nodulare*. Giugno '88.
36. Baccini C.: *Le droghe d'abuso (2)*. Luglio '88.
37. Piantino P., Pecchio F.: *Markers tumorali in gastroenterologia*. Novembre '88.
38. Biddau P.F., Fiori G.M., Murgia G.: *Le leucemie acute infantili*. Gennaio '89.
39. Sommariva D., Branchi A.: *Le dislipidemie*. Febbraio '89.
40. Butturini U., Butturini A.: *Aspetti medici delle radiazioni*. Marzo '89.
41. Cafiero F., Gipponi M., Paganuzzi M.: *Diagnostica delle neoplasie colo-rettali*. Aprile '89.
42. Palleschi G.: *Biosensori in Medicina*. Maggio '89.
43. Franciotta D.M., Melzi D'Eril G.V. e Martino G.V.: *HTLV-I*. Giugno '89.
44. Fanetti G.: *Emostasi: fisiopatologia e diagnostica*. Luglio '89.
45. Contu L., Arras M.: *Le popolazioni e le sottopopolazioni linfocitarie*. Settembre '89.
46. Santini G.F., De Paoli P., Basaglia G.: *Immunologia dell'occhio*. Ottobre '89.
47. Gargani G., Signorini L.F., Mandler F., Genchi C., Rigoli E., Faggi E.: *Infezioni opportunistiche in corso di AIDS*. Gennaio '90.
48. Banfi G., Casari E., Murone M., Bonini P.: *La coriogonadotropina umana*. Febbraio '90.
49. Pozzilli P., Buzzetti R., Procaccini E., Signore E.: *L'immunologia del diabete mellito*. Marzo '90.
50. Cappi F.: *La trasfusione di sangue: terapia a rischio*. Aprile '90.
51. Tortoli E., Simonetti M.T.: *I micobatteri*. Maggio '90.
52. Montecucco C.M., Caporali R., De Gennaro F.: *Anticorpi antinucleo*. Giugno '90.
53. Manni C., Magalini S.I. e Proietti R.: *Le macchine in terapia intensiva*. Luglio '90.
54. Goracci E., Goracci G.: *Gli allergo-acari*. Agosto '90.
55. Rizzetto M.: *L'epatite non A non B (tipo C)*. Settembre '90.
56. Filice G., Orsolini P., Soldini L., Razzini E. e Gulminetti R.: *Infezione da HIV-1: patogenesi ed allestimento di modelli animali*. Ottobre '90.
57. La Vecchia C.: *Epidemiologia e prevenzione del cancro (I)*. Gennaio '91.
58. La Vecchia C.: *Epidemiologia e prevenzione del cancro (II)*. Febbraio '91.
59. Santini G.F., De Paoli P., Mucignat G., e Basaglia G., Gennari D.: *Le molecole dell'adesività nelle cellule immunocompetenti*. Marzo '91.
60. Bedarida G., Lizioli A.: *La neopterinina nella pratica clinica*. Aprile '91.
61. Romano L.: *Valutazione dei kit immunochimici*. Maggio '91.
62. Dondero F. e Lenzi A.: *L'infertilità immunologica*. Giugno '91.
63. Bologna M. Biordi L. Martinotti S.: *Gli Oncogeni*. Luglio '91.
64. Filice G., Orsolini P., Soldini L., Gulminetti R., Razzini E., Zambelli A. e Scevola D.: *Infezione-malattia da HIV in Africa*. Agosto '91.
65. Signore A., Chianelli M., Fiore V., Pozzilli P., Andreani D.: *L'immunoscintigrafia nella diagnosi delle endocrinopatie autoimmuni*. Settembre '91.
66. Gentilomi G.A.: *Sonde genetiche in microbiologia*. Ottobre '91.
67. Santini G.F., Fornasiero S., Mucignat G., Besaglia G., Tarabini-Castellani G. L., Pascoli L.: *Le sonde di DNA e la virulenza batterica*. Gennaio '92.
68. Zilli A., Biondi T.: *Il piede diabetico*. Febbraio '92.
69. Rizzetto M.: *L'epatite Delta*. Marzo '92.
70. Bracco G., Dotti G., Pagliardini S., Fiorucci G.C.: *Gli screening neonatali*. Aprile '92.



Direttore Responsabile

Sergio Rassu
Via Pietro Nenni, 6
07100 Sassari
☎ Tel.-Fax 079 270464

Responsabile Commerciale

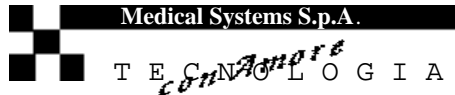
Alessandra Pater

Caleidoscopio
Rivista mensile di Medicina
anno 10, numero 70



Editore

Medical Systems S.p.A.



Via Rio Torbido, 40
16165 Genova (Italy)

☎ Tel. (010) 83401 (7 linee r.a.) Numero Verde 1678 01005 (senza prefisso);
Telex 270310 Ideal I.

Telefax (010) 809737- 802257.

La Medical Systems pubblica anche le seguenti riviste: Caleidoscopio -Ed. Spagnola-
Caleidoscopio letterario, Pandora, Tribuna Biologica e Medica,
The Medical Systems Voice, Journal of Preventive Medicine and Hygiene.

Stampa

ATA-Azienda Tipografi Associati
Via G. Torti, 32 C Rosso
16143 Genova - ☎ Tel. 010 503320

Registrazione Tribunale di Sassari n. 189 del 6/11/84
Iscrizione al Registro Nazionale della Stampa n° 2661 del 2 Settembre 1989

Finito di stampare: Aprile 1992
Sped. in Abb. Post. gr. III/70%

Pubblicazione protetta a norma di legge dall'Ufficio proprietà letteraria, artistica e
scientifica della Presidenza del Consiglio dei Ministri, dedicata all'aggiornamento
professionale continuo e riservata ai medici.

Associata all'USPI
Unione Stampa Periodica Italiana



Caleidoscopio viene anche letto e rilanciato da:
"L'ECO DELLA STAMPA"
Via Compagnoni, 28 - Milano

SAGGIO FUORI COMMERCIO ESENTE IVA E BOLLA DI ACCOMPAGNAMENTO (Art. 4 - 3/
8/6 DPR 627/78)