

ISTITUTO SUPERIORE DI SANITÀ

Convegno

**Prevenzione primaria delle malformazioni congenite
e *screening* neonatale esteso**

Istituto Superiore di Sanità
Roma, 11 dicembre 2013

RIASSUNTI

A cura di
Orietta Granata, Pietro Carbone e Domenica Taruscio
Centro Nazionale Malattie Rare

ISSN 0393-5620
ISTISAN Congressi
13/C7

Istituto Superiore di Sanità

Convegno. Prevenzione primaria delle malformazioni congenite e screening neonatale esteso. Istituto Superiore di Sanità. Roma, 11 dicembre 2013. Riassunti.

A cura di Orietta Granata, Pietro Carbone e Domenica Taruscio
2013, xii, 60 p. ISTISAN Congressi 13/C7

Le malformazioni congenite e le malattie metaboliche ereditarie sono due importanti gruppi di Malattie Rare (MR). Le esposizioni a fattori di rischio esogeni, gli stili di vita erronei (alcol, fumo, alimentazione) e i fattori genetici, sono determinanti nell'eziopatogenesi di queste MR. Diventa in tal modo imprescindibile attuare interventi di prevenzione primaria, attraverso l'allontanamento e il contenimento dei fattori di rischio, e di prevenzione secondaria mediante programmi su base di popolazione volti alla diagnosi precoce in fase asintomatica come lo *screening* prenatale. L'attuazione di strategie di prevenzione primaria e secondaria è correlata ai progressi delle conoscenze scientifiche sui fattori di rischio, sui fattori protettivi e sulle opzioni diagnostico-terapeutiche. È pertanto indispensabile un investimento integrato nelle attività di studio e ricerca finalizzate alla conoscenza e comprensione dei meccanismi eziopatogenetici e delle evidenze in ambito diagnostico e terapeutico, con l'obiettivo di identificare le MR per le quali possono essere attuate efficaci misure di prevenzione primaria e secondaria.

Parole chiave: Malformazioni congenite, Difetti del tubo neurale, Periconcezionale, Supplementazione, Folati, Malattie metaboliche ereditarie, *Screening* neonatale esteso, Politiche di salute pubblica

Istituto Superiore di Sanità

Congress. Primary prevention of congenital anomalies and expanded newborn screening. Istituto Superiore di Sanità. Rome, December 11, 2013. Abstract book.

Edited by Orietta Granata, Pietro Carbone and Domenica Taruscio
2013, xii, 60 p. ISTISAN Congressi 13/C7 (in Italian)

Congenital Anomalies (CA) and inherited metabolic disorders are two heterogeneous groups of Rare Diseases (RD). Exposures to exogenous risk factors, unhealthy lifestyles (alcohol, smoking, diet) and genetic factors are key components of in the etiopathogenesis of these CA. It is essential to implement both primary prevention interventions, through the removal and containment of risk factors, and secondary prevention, through population-based programs aimed at early detection of asymptomatic cases like newborn screening. The implementation of strategies for primary and secondary prevention is related to advances in scientific knowledge about risk factors, protective factors and the diagnostic and therapeutic options. Therefore it is essential to devote resources to interdisciplinary studies and researches aimed at understanding the etiopathogenic mechanisms, and the efficacy of diagnosis and treatment approaches, so to identify RD for which can be implemented effective primary and secondary preventive measures.

Key words: Congenital anomalies, Neural tube defects, Periconceptual, Supplementation, Folate, Hereditary metabolic diseases, Expanded newborn screening, Public health policy

Responsabile scientifico: Domenica Taruscio

Per informazioni su questo documento scrivere a: acido.folico@iss.it e screeningneonataleesteso@iss.it

Il Rapporto è disponibile online sul sito di questo Istituto: www.iss.it

Citare questo documento come segue:

Granata O, Carbone P, Taruscio D (Ed.). *Prevenzione primaria delle malformazioni congenite e screening neonatale esteso. Istituto Superiore di Sanità. Roma, 11 dicembre 2013. Riassunti.* Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2013 (ISTISAN Congressi 13/C7).

Presidente dell'Istituto Superiore di Sanità e Direttore responsabile: *Fabrizio Oleari*

Registro della Stampa - Tribunale di Roma n. 131/88 del 1° marzo 1988 (serie: *Rapporti e congressi ISTISAN*)

Redazione: *Paola De Castro, Egiziana Colletta e Patrizia Mochi*

La responsabilità dei dati scientifici e tecnici è dei singoli autori.



INDICE

Programma	iii
Note per la consultazione	vii
Relatori e moderatori	ix
Premessa	xi
Riassunti	1
Indice degli autori	59

PROGRAMMA

- 8.30 Registrazione dei partecipanti
- 9.00 Indirizzo di benvenuto
Presidente dell'Istituto Superiore di Sanità

Sono stati invitati il Ministro della Salute e gli Assessori regionali alla Salute

Prima Sessione

LA PREVENZIONE DELLE MALATTIE RARE

Moderatori: Domenica Taruscio, Silvia Arcà

- 9.30 *Prevenzione primaria e secondaria: prima della malattia, prima dei sintomi*
Fabrizio Oleari
- 10.00 *Raccomandazioni europee per la prevenzione primaria delle malformazioni congenite (collaborazione EUROCAT- EUROPLAN)*
Domenica Taruscio
- 10.20 *Piano Nazionale Malattie Rare (2013-2015): il ruolo per la prevenzione*
Maria Elena Congiu

Seconda Sessione

PREVENZIONE PRIMARIA DELLE MALFORMAZIONI CONGENITE

Moderatori: Elisa Calzolari, Alberto Mantovani

- 10.40 *Prevenzione della rosolia congenita in Italia: a che punto siamo? Strategie per raggiungere l'eliminazione entro il 2015*
Antonietta Filia
- 10.55 *Dieta mediterranea per la prevenzione delle malformazioni congenite: rivalutazione di ecotipi di legumi e significato nell'alimentazione della donna*
Pasquale Buonocore
- 11.10 *Prevenzione delle malformazioni congenite con acido folico: esperienza del servizio di informazione teratologica di Padova*
Matteo Cassina

11.25 *Utilizzo di sostanze d'abuso e di farmaci ad azione sul Sistema Nervoso Centrale in gravidanza: effetti sul nascituro e risvolti medico-legali*
Silvia Sini

11.40 *Malformazioni congenite tra i neonati di Brindisi: uno studio caso-controllo*
Antonella Bruni

11.55 Discussione

Tavola rotonda

LA DIAGNOSI PRENATALE E NEONATALE: IL DIRITTO DI SAPERE O DI NON SAPERE DEL PAZIENTE E DEI SUOI FAMILIARI

Moderatore: Gianfranco Tarsitani

12.10 *Il punto di vista delle associazioni di pazienti*
Renza Barbon Galluppi e Carlo Hanau

Il punto di vista dei medici clinici

Maurizio Clementi e Carlo Corbetta

Il punto di vista del bioeticista

Carlo Petrini

Il punto di vista del giurista

Roberto Lattanzi

13.30 Sessione poster

Moderatori: Vincenzo Leuzzi, Pierpaolo Mastroiacovo

14.30 Presentazione in plenaria dei risultati dei poster

Presentano: Vincenzo Leuzzi, Pierpaolo Mastroiacovo

14.45 Proiezione del video "Acido folico, il primo regalo da fare a tuo figlio"

14.50 Assegnazione del Premio "Francesco Libero Giorgino"
al miglior contributo scientifico presentato da un under 35

Terza Sessione

PREVENZIONE SECONDARIA DI MALATTIE RARE MEDIANTE SCREENING NEONATALE ESTESO

Moderatori: Roberto Cerone, Maria Grazia Privitera

15.00 *Screening neonatale metabolico allargato Toscana-Umbria:
10 anni di esperienza*

Elisabetta Pasquini

- 15.15 *Lo screening neonatale esteso come integrazione di competenze organizzative, laboratoristiche e cliniche. L'esperienza della Regione Emilia-Romagna*
Alessandra Cassio
- 15.30 *Attuazione programma di screening neonatale esteso Regione Sardegna*
Franco Lilliu
- 15.45 *Screening neonatale esteso in spettrometria di massa tandem: 9 anni di studio pilota nel Lazio*
Claudia Carducci
- 16.00 *Screening neonatale metabolico allargato in Sicilia orientale*
Giovanni Sorge
- 16.15 *Gestione dello screening neonatale esteso per le malattie metaboliche ereditarie. Un problema di politica sanitaria: l'esperienza del Piemonte*
Marco Spada
- 16.30 *Percorsi diagnostico-assistenziali per le malattie oggetto di screening neonatale esteso. Progetto CCM 2010*
Carlo Dionisi-Vici
- 16.45 *Screening neonatale esteso: proposta di un modello operativo nazionale per ridurre le disuguaglianze di accesso ai servizi sanitari nelle diverse regioni. Progetto CCM 2011*
Domenica Taruscio
- 17.00 *Discussione*
- 17.30 *Conclusione dei lavori*
Domenica Taruscio

NOTE PER LA CONSULTAZIONE

Il presente lavoro raccoglie tutti i riassunti che sono stati raccolti nell'ambito del Convegno Prevenzione primaria delle malformazioni congenite e *screening* neonatale esteso. Per comodità di consultazione i riassunti seguono l'ordine alfabetico del primo autore. Alla fine del lavoro è comunque incluso un indice di tutti gli autori di ogni singolo contributo.

RELATORI E MODERATORI

Silvia Arcà	Ufficio II, Direzione Generale della Programmazione Sanitaria. Ministero della Salute, Roma
Renza Barbon Galluppi	Uniamo, Federazione Italiana Malattie Rare (FIMR) Onlus, Venezia
Antonella Bruni	Istituto di Fisiologia Clinica, Consiglio Nazionale delle Ricerche, Lecce
Pasquale Buonocore	Centro di Ricerca per gli Alimenti e la Nutrizione (CRANUT), Roma
Elisa Calzolari	Indagine Malformazioni Emilia Romagna, Azienda Ospedaliero Universitaria, Ferrara
Claudia Carducci	Dipartimento di Medicina Sperimentale, Sapienza Università di Roma, Roma
Matteo Cassina	Servizio di Informazione Teratologica, Unità Operativa Complessa Genetica Clinica ed Epidemiologica, Dipartimento di Salute della Donna e del Bambino, Università degli Studi, Padova
Alessandra Cassio	Centro Clinico Regionale di Riferimento per la Diagnosi Neonatale ed il <i>Follow-up</i> delle Malattie Endocrino-Metaboliche, Programma di Endocrinologia, Unità Operativa Pediatria, Azienda Ospedaliero Universitaria, Bologna
Roberto Cerone	Società Italiana per lo Studio delle Malattie Metaboliche Ereditarie e lo <i>Screening</i> Neonatale (SIMMESN), Unità Operativa Clinica Pediatrica, Istituto G. Gaslini, Genova
Maurizio Clementi	Servizio di Informazione Teratologica, Unità Operativa Complessa Genetica Clinica ed Epidemiologica, Dipartimento di Salute della Donna e del Bambino, Università degli Studi, Padova
Maria Elena Congiu	Ufficio II, Direzione Generale della Programmazione Sanitaria. Ministero della Salute, Roma
Carlo Corbetta	Unità Operativa Complessa, Laboratorio di Riferimento Regionale per lo <i>Screening</i> Neonatale, Dipartimento della Donna, della Madre, del Bambino, Presidio Ospedaliero Ospedale dei Bambini Vittore Buzzi, Azienda Ospedaliera Istituti Clinici di Perfezionamento, Milano
Carlo Dionisi-Vici	Unità Operativa Complessa Patologia Metabolica, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS, Roma

Antonietta Filia	Reparto Epidemiologia delle Malattie Infettive, Centro Nazionale di Epidemiologia e Promozione della Salute, Istituto Superiore di Sanità, Roma
Carlo Hanau	Consulta Nazionale delle Malattie Rare (CNdMR), Senago, Milano
Roberto Lattanzi	Ufficio del Garante per la Protezione dei Dati Personali, Roma
Vincenzo Leuzzi	Dipartimento di Pediatria e Neuropsichiatria Infantile, Sapienza Università di Roma, Roma
Franco Lilliu	Unità Operativa Malattie del Metabolismo e <i>Screening</i> Neonatale, II Clinica Pediatrica, ASL, Cagliari
Alberto Mantovani	Dipartimento di Sanità Pubblica Veterinaria e Sicurezza Alimentare, Istituto Superiore di Sanità, Roma
Pierpaolo Mastroiacovo	International Clearinghouse for Birth Defects (ICBD), Alessandra Lisi International Centre on Birth Defects and Prematurity, Roma
Elisabetta Pasquini	Centro Clinico <i>Screening</i> Neonatale, Dipartimento di Neuroscienze, Azienda Ospedaliera Universitaria Meyer, Firenze
Carlo Petrini	Unità di Bioetica, Istituto Superiore di Sanità, Roma
Maria Grazia Privitera	Ufficio X, Tutela della Salute della Donna e dell'Età Evolutiva, Dipartimento di Prevenzione e Comunicazione, Ministero della Salute, Roma
Silvia Sini	Istituto di Neuropsichiatria Infantile, Azienda Ospedaliero Universitaria, Sassari
Giovanni Sorge	Centro di Riferimento Regionale per la Prevenzione, Diagnosi e Cura delle Malattie Metaboliche Ereditarie dell'Infanzia, Unità Operativa-Clinica Pediatrica, Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico Vittorio Emanuele, Catania
Marco Spada	Struttura Semplice Malattie Metaboliche, Ospedale Infantile Regina Margherita, Città della Salute e della Scienza, Torino
Gianfranco Tarsitani	Dipartimento di Salute della Donna e Medicina Territoriale, Facoltà di Medicina e Psicologia, Sapienza Università di Roma, Roma
Domenica Taruscio	Centro Nazionale Malattie Rare, Istituto Superiore di Sanità, Roma

PREMESSA

Si stima che mentre l'80% delle Malattie Rare (MR) è su base genetica, il restante 20% riconosce una base multifattoriale. In particolare, alcuni importanti gruppi di MR, come i difetti congeniti e alcuni tumori rari pediatrici, originano da complesse interazioni tra geni ed ambiente. Le esposizioni a fattori di rischio presenti nell'ambiente (contaminanti delle matrici ambientali e degli alimenti, esposizioni occupazionali, ecc.) e gli erronei stili di vita (alcol, fumo, squilibri alimentari, ecc.) sono spesso fattori determinanti nell'eziopatogenesi di molte MR. Diventa in tal modo imprescindibile attuare, laddove esiste la possibilità, interventi sia di prevenzione primaria delle MR, attraverso l'allontanamento e il contenimento dei fattori di rischio, sia di prevenzione secondaria mediante programmi su base di popolazione volti alla diagnosi precoce in fase asintomatica o pauci-sintomatica.

L'attuazione di strategie di prevenzione primaria e secondaria è direttamente correlata ai progressi delle conoscenze scientifiche sui fattori di rischio, sui fattori protettivi e sulle opzioni diagnostico-terapeutiche. È pertanto indispensabile lo sviluppo integrato delle diverse attività di studio e ricerca finalizzate alla conoscenza e comprensione dei meccanismi eziopatogenetici e dei determinanti di patologia, delle evidenze scientifiche in ambito diagnostico e terapeutico, con l'obiettivo di identificare le MR per le quali possono essere attuate efficaci misure di prevenzione.

Le principali MR per cui sono possibili ed attuabili efficaci interventi di prevenzione primaria e secondaria sono rispettivamente le malformazioni congenite e le malattie metaboliche ereditarie.

Per le malformazioni congenite la prevenzione primaria si attua nel periodo pre-concezionale e peri-concezionale attraverso misure di sanità pubblica volte a promuovere nelle donne in età fertile stili di vita sani (con particolare riferimento all'eliminazione dell'alcol, del fumo di sigaretta e alla promozione di un'alimentazione equilibrata e corretta) e ad evitare o minimizzare l'esposizione a agenti teratogeni e genotossici (farmaci, agenti infettivi, xenobiotici ambientali/occupazionali, ecc.). Risulta evidente il fondamentale ruolo del coinvolgimento attivo della medicina di base territoriale (medici di medicina generale e pediatri di libera scelta) e degli operatori sanitari principalmente coinvolti nel percorso nascita (specialisti in ginecologia ed ostetricia, ostetriche/ci, neonatologi). Essi rappresentano infatti i principali attori nella promozione di processi di *empowerment* nella donna, intesi come scelte consapevoli ed informate sui comportamenti per promuovere la salute materno-infantile.

Sul versante della prevenzione secondaria delle MR, la diagnosi precoce di malattie ereditarie del metabolismo attraverso programmi di *screening* sul neonato (grazie anche alle potenziali offerte della spettrometria di massa tandem) rappresenta oggi uno degli strumenti più avanzati della pediatria preventiva. La diagnosi precoce di diverse malattie metaboliche congenite, prima dell'instaurarsi di danni cerebrali o d'organo irreversibili, consente infatti la possibilità di ricorrere a trattamenti risolutivi (ove disponibili), a terapie farmacologiche ed interventi dietetici appropriati, consentendo allo stesso tempo la possibilità di offrire alla coppia una consulenza genetica mirata.

In tale contesto e con queste finalità, il Centro Nazionale Malattie Rare dell'Istituto Superiore di Sanità sta operando per ampliare gli obiettivi e le attività del Network

nazionale, inizialmente finalizzato essenzialmente alla promozione dell'acido folico. L'obiettivo è di migliorare la prevenzione primaria e secondaria di importanti patologie congenite e malattie rare e di sviluppare gli strumenti scientifici per valutare l'efficacia, anche nel lungo periodo, degli interventi di prevenzione messi in atto.

Domenica Taruscio

Riassunti

DEFICIT DI IDROPTERINA REDUTTASI (DHPR): UN CASO INDIVIDUATO MEDIANTE LO SCREENING NEONATALE

Bal Milva Orquidea, Bettocchi Ilaria, Cantasano Antonella, Martini Annalisa, Cassio Alessandra
*Centro Clinico Regionale di Riferimento Screening Neonatale Malattie Endocrino-
Metaboliche, Azienda Ospedaliero Universitaria, Ospedale Sant'Orsola-Malpighi, Bologna*

Introduzione - Il *deficit* di DHPR è una malattia autosomica recessiva che causa iperfenilalaninemia da *deficit* di tetraidrobiopterina (BH4) e conseguente *deficit* nella sintesi di dopamina e serotonina per malfunzionamento della tirosina e della triptofano idrossilassi, enzimi tetraidrobiopterina-dipendenti.

Materiali e metodi - *Case report* femmina di etnia africana, nata a termine da genitori consanguinei, individuata dallo *screening* neonatale per livelli di fenilalanina al primo spot di 228.96 micromol/L (v.n. <120 micromol/L) e al secondo spot di 345.76 micromol/L. L'attività dell'enzima DHPR (DBS) è risultata essere 0 mU/mg HB (v.n. 1.8-3.8). L'analisi del liquido cefalorachidiano ha mostrato normali livelli di biopterine ma bassi livelli di acido 5-idrossiindolacetico e di acido omovanillico. La bambina, al momento della diagnosi, era asintomatica. L'elettroencefalogramma e la risonanza magnetica sono risultati normali. A 15 giorni di vita è stata iniziata una dieta a contenuto controllato di fenilalanina e in seguito alla conferma del *deficit* di DHPR è stata iniziata la terapia con L-dopa/carbidopa, 5-idrossitriptofano ed acido folico. L'analisi del gene QDPR ha mostrato la mutazione p.Tyr150Cys (c. 449 A>G) presente in omozigosi confermando la diagnosi.

Risultati e discussione - Il *deficit* di DHPR è una patologia rara che può non essere sempre diagnosticata alla nascita per la presenza di normali livelli di fenilalanina allo *screening* neonatale. Un soggetto con tale *deficit* potrebbe presentare microcefalia, alterazioni del tono, anomalie del movimento, convulsioni e ritardo mentale, se non diagnosticato e trattato tempestivamente. Tutti i neonati con iperfenilalaninemia allo *screening* devono essere sottoposti al dosaggio dell'attività enzimatica DHPR e delle pterine al fine di prevenire un'importante compromissione neuropsichica.

RUOLO DEL GENE BBS9 NELLE CRANIOSINOSTOSI NON SINDROMICHE

Barba Marta (a), Bernardini Camilla (a), Tamburrini Gianpiero (b), Massimi Luca (b), Bukvic Nenad (c), Michetti Fabrizio (a,d), Di Rocco Concezio (b), Lattanzi Wanda (a,d)

(a) *Istituto di Anatomia Umana e Biologia Cellulare, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma*

(b) *Unità Operativa Complessa di Neurochirurgia Infantile, Policlinico Gemelli, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma*

(c) *Unità Operativa Complessa Laboratorio di Genetica Medica, Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico, Bari*

(d) *Banca del Tessuto Muscolo-Scheletrico della Regione Lazio, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma*

Introduzione - Le Craniosinostosi (CRS) sono malformazioni ad elevata prevalenza (1/2.500 nati vivi), che si presentano in forma non sindromica in oltre l'80% dei casi. Nel corso degli ultimi tre anni sono state identificate le cause genetiche in selezionati casi Non Sindromici (NSC).

Materiali e metodi - Presso il centro di riferimento del Policlinico Gemelli (International, Craniosynostosis Consortium; <https://genetics.ucdmc.ucdavis.edu/icc.cfm>), dal 2010 ad oggi è stato arruolato un campione di oltre 180 pazienti affetti da NSC, consentendo di realizzare una biobanca di acidi nucleici, tessuti e cellule calvariali. Tutti i pazienti sono stati genotipizzati, tramite saggi di discriminazione allelica, per le varianti di sequenza (SNP) del gene Bardet-Biedl associated gene 9 (BBS9), precedentemente associate alle NSC sagittali in uno studio di associazione genomica. L'espressione di BBS9 è stata analizzata in cellule e tessuto calvariale di pazienti NSC e nelle suture del cranio di ratto durante il processo di ossificazione membranosa, tramite *real-time* PCR. Tramite immunofluorescenza è stato studiato il ciglio primario nelle cellule calvariali dei pazienti.

Risultati e discussione - Il gene BBS9 è risultato essere associato alle NSC sagittali e metopiche, in virtù della frequenza degli alleli rari analizzati nel nostro campione. L'espressione del gene è risultata aumentata nelle sinostosi dei pazienti rispetto alle suture di controllo e tendeva ad aumentare durante l'ossificazione diretta delle suture craniche del ratto. Le cellule isolate dalle sinostosi dei pazienti studiati tendevano a formare un numero significativamente inferiore di ciglia primarie in coltura, rispetto alle cellule di controllo. Complessivamente i risultati ottenuti in questo studio sembrerebbero suggerire un coinvolgimento del gene BBS9 nei processi di ossificazione aberrante che si realizzano nella patogenesi delle CRS. Il gene BBS9 è un componente essenziale della zona di transizione del ciglio primario nelle cellule differenziate, le cui mutazioni sono state associate ad una ciliopatia sistemica. Un suo coinvolgimento nei meccanismi malformativi ossei craniofaciali può essere suggerito anche alla luce del sempre crescente numero di CRS sindromiche associate a geni del ciglio. I dati preliminari ottenuti in questo studio stanno consentendo di ottenere una validazione funzionale a conferma dell'associazione di BBS9 nelle NSC. Il sequenziamento massivo del gene in un ampio campione di pazienti affetti potrà consentire di identificare nuove mutazioni o polimorfismi associati ad un

maggior rischio di NSC. I geni identificati negli ultimi tre anni come associati alle NSC (TCF12, ERF, RUNX2, FREM1, ALX4 ed IGF1R) potrebbero un pannello diagnostico da condurre in neonati con sospetta craniosinostosi non sindromica, per i quali una terapia chirurgica minimamente invasiva e radicale può essere condotta solo nei primi mesi di vita.

RUOLO DELLE BIOBANCHE GENETICHE NELLA PREVENZIONE DELLE MALATTIE RARE. COLLABORAZIONI TRA ASSOCIAZIONI DI MALATTIE RARE E COMUNITÀ SCIENTIFICHE

Barbon Galluppi Renza

UNIAMO Federazione Italiana Malattie Rare Onlus, Venezia

Il primo traguardo per attuare misure preventive nell'ambito delle MR (circa il 90% sono causate da mutazioni genetiche) è la diagnosi della malattia stessa; questo obiettivo è più facilmente raggiungibile se i ricercatori riescono ad utilizzare materiale biologico del maggior numero di soggetti con identica patologia e appartenenti a diverse famiglie. Identificata la causa della malattia, attraverso test genetici specifici, è possibile individuare nel nucleo familiare non solo gli affetti ma anche gli eventuali portatori sani della mutazione. Nell'ambito delle diverse possibili strategie di prevenzione delle Malattie Rare (MR) le BG svolgono un importante ruolo perchè, nel tempo, possono raccogliere e conservare campioni di persone affette da MR (o rarissime) e renderli disponibili ai ricercatori e alle famiglie. Le Biobanche Genetiche (BG) sono unità di servizio, non *profit*, finalizzate alla raccolta, conservazione e distribuzione di campioni biologici per attività di diagnosi e di ricerca. Tutte le attività delle BG vengono svolte nel pieno rispetto della privacy dei donatori del materiale e garantendo qualità operativa e gestionale. Conseguentemente le persone coinvolte potranno usufruire di una consulenza genetica per conoscere il loro rischio procreativo e le opzioni preventive attuabili. UNIAMO FIMR onlus, federazione di oltre 100 associazioni di patologie rare, in questi ultimi anni, ha promosso un'intensa azione informativa e formativa riguardante i diversi aspetti del funzionamento e dell'utilità delle BG. Questa attività è stata svolta anche in collaborazione con il "Network Telethon delle Biobanche Genetiche", costituito da 10 BG italiane (www.biobanknetwork.org). Nel 2012, è stato stipulato un accordo quadro tra UNIAMO e Telethon in cui sono stati sottoscritti i reciproci ruoli. Ad oggi 3 diverse BG del Network hanno formalizzato accordi specifici con 7 Associazioni che, per i propri soci, si fanno carico di fornire informazioni, promuovere il trasferimento dei campioni alla BG di riferimento e tutelare i diritti dei donatori del materiale biologico, nel rispetto delle regole dello statuto del Network Telethon. Parallelamente la BG si impegna a gestire la collezione dei campioni, a informare l'associazione delle richieste del materiale biologico per progetti di ricerca e a chiedere nelle pubblicazioni scientifiche i ringraziamenti per l'associazione. Inoltre la federazione sta adoperandosi per anche garantire da una parte sempre di più la correttezza nei confronti dei pazienti e dei familiari che danno i propri campioni alle biobanche e dall'altra per far sì che questi soggetti possano essere sempre più consapevoli dei loro diritti sviluppando una *policy* su contesti di frontiera e di grande complessità certa che la competenza degli attori coinvolti favorisce ed offre una grande opportunità di informazione pubblica. Questo interessante modello di cooperazione (unico in Italia e forse in Europa) si sta rivelando ben più importante rispetto agli obiettivi iniziali. Infatti le preziose collezioni raccolte stanno

stimolando l'interesse di ricercatori a livello internazionale e alcune associazioni sono diventate parte attiva stimolando studi e mettendo a disposizione la propria collaborazione. Non vi è dubbio che il "lavorare insieme" costituisce un importante valore aggiunto all'attività scientifica le cui ricadute sono a vantaggio delle persone che ne potranno beneficiare.

DEFICIT DI 3 - METILCROTONIL COA CARBOSSILASI (3 - MCC) RILEVATO ALLO SCREENING NEONATALE: LA DIAGNOSI PRECOCE INFLUENZA IL FENOTIPO?

Baronio Federico (a), Bettocchi Ilaria (a), Righetti Francesca (b), Incorvaia Loredana (b), Martini Annalisa (a), Cassio Alessandra (a)

(a) Centro Clinico Regionale di Riferimento Screening Neonatale e Malattie Endocrino-Metaboliche, Azienda Ospedaliero Universitaria, Ospedale Sant'Orsola-Malpighi, Bologna

(b) Laboratorio Centralizzato, Settore Screening Neonatale, Azienda Ospedaliero Universitaria, Ospedale Sant'Orsola-Malpighi, Bologna

Introduzione - Il deficit di deficit 3 - Metilcrotonil - CoA Carbossilasi (3-MCC) è un errore congenito del metabolismo che riguarda il catabolismo della leucina. Esso presenta un fenotipo estremamente variabile, che può risultare da lieve fino anche a severo.

Materiali e metodi - Segnaliamo due pazienti di origine araba rilevati nel nostro centro allo screening neonatale con spettrometria di massa (MS/MS).

Risultati e discussione - I nostri casi hanno mostrato livelli elevati di C5OH, ridotti livelli di carnitina libera ed elevati livelli urinari di 3- metilcrotonilglicina (3-MCG) e acido 3-idrossivalerico (3-HIVA). Il trattamento con L-carnitina e biotina è stato avviato precocemente ed è stato affiancato a regime dietetico normoproteico per l'età. I pazienti sono rimasti asintomatici durante tutto il *follow-up* (16 e 10 mesi), con accrescimento staturò-ponderale e sviluppo neurologico normale; la escrezione di 3-HIVA (>1.000 mm/m creatinina) e 3-MCG (>500 mm/m creatinina) è rimasta elevata in maniera massiccia. La analisi molecolare dei geni MCCC1 e MCCC2 ha rivelato una nuova mutazione missenso omozigote in MCCC1 in entrambi i pazienti (c.1147G >A [p.Glu383Lys] e c.916G >A [p.Ala306Thr], rispettivamente). Entrambi i casi sono ancora asintomatici nonostante la probabile attività enzimatica residua molto ridotta. I nostri casi confermano la difficoltà di correlare i quadri clinici con il fenotipo biochimico di questi pazienti rilevati allo *screening* neonatale. Nei nostri due casi, la biotina non sembra essere efficace nel ridurre la escrezione di acido 3-HIVA. Sono necessari studi prospettici per determinare se la diagnosi precoce e il trattamento con L-carnitina contribuiscano all'*outcome* positivo di tali pazienti.

L'ACIDO METILMALONICO (MMA) UTILIZZATO COME *MARKER* PRIMARIO DEL *DEFICIT* NEONATALE DI VITAMINA B12 NELL'AMBITO DELLO *SCREENING* NEONATALE ALLARGATO (SNA)

Bettocchi Ilaria (a), Baronio Federico (a), Bal Milva Orquidea (a), Cantasano Antonella (a), Marrocchi Anna (b), Righetti Francesca (b), Cassio Alessandra (a)

(a) *Centro Clinico Regionale di Riferimento Screening Neonatale e Malattie Endocrino Metaboliche, Azienda Ospedaliero Universitaria, Ospedale Sant'Orsola-Malpighi, Bologna*

(b) *Centro Laboratoristico Regionale di Riferimento per lo Screening Neonatale e Malattie Endocrino-Metaboliche, Azienda Ospedaliero Universitaria, Ospedale Sant'Orsola-Malpighi, Bologna*

Introduzione - I difetti di vitamina B12 non sono un *target* primario dei programmi di SNA. Tale carenza nel neonato, secondaria nella maggior parte dei casi ad un *deficit* materno, può determinare, qualora misconosciuta, quadri clinici importanti. I livelli di MMA costituiscono un indicatore specifico e sensibile per l'identificazione di tale difetto.

Materiali e metodi - L'elevazione della propionilcarnitina (C3), *marker* primario delle organico acidurie, può incidentalmente identificare questo difetto. Il dosaggio dell'MMA viene routinariamente eseguito per valori di C3 superiori a 6,8 micromol/L; tuttavia nei primi giorni di vita, quando viene eseguito il test di SNA, la C3 potrebbe non essere sufficientemente elevata. Abbiamo deciso di attuare il *second tier test* per l'MMA per livelli di C3 inferiori al nostro *cut-off* (>= uguale a 3 micromol/L). Abbiamo studiato una popolazione di 37.296 neonati, nel periodo compreso tra il 31 maggio 2012 ed il 5 maggio 2013. Nei test di *screening* con valori di C3 > 3 micromol/L, è stato analizzato l'MMA; nei neonati in cui si è confermata la presenza di tale acido (13) ed in alcune delle rispettive madri, sono state eseguite ulteriori indagini laboratoristiche di conferma diagnostica (dosaggio su plasma di vitamina B12 ed omocisteina, quantificazione di MMA nelle urine).

Risultati e discussione - Abbiamo identificato 5 pazienti con difetto di vitamina B12 secondario a carenza materna. Tutti erano asintomatici. Tutti sono stati sottoposti a terapia con idrossicobalamina in seguito alla quale abbiamo assistito a normalizzazione dei livelli di vitamina B12 ed omocisteina plasmatici, normalizzazione dei livelli di C3 e negativizzazione dell'MMA nelle urine. In conclusione, quando non diagnosticati, i bambini con difetti di vitamina B12 possono manifestare anemia, arresto di crescita, alterazioni dello sviluppo psicomotorio e *deficit* neurologici. Senza l'applicazione del *second tier test* per l'MMA per valori di C3 più bassi rispetto al nostro *cut-off*, questi pazienti non sarebbero stati identificati. Sicuramente l'MMA è un *marker* più sensibile rispetto alla C3 dell'omeostasi della vitamina B12. Questo studio è stato altresì importante per l'individuazione della carenza vitaminica nella mamma (perlopiù causata da una dieta ad esclusione di prodotti animali, anemia perniziosa, *bypass* gastrico) altrimenti misconosciuta.

DIETA MEDITERRANEA PER LA PREVENZIONE DELLE MALFORMAZIONI CONGENITE: RIVALUTAZIONE DI ECOTIPI DI LEGUMI E SIGNIFICATO NELL'ALIMENTAZIONE DELLA DONNA

Buonocore Pasquale, Aguzzi Altero, Lisciani Silvia, Ruggeri Stefania
Centro di Ricerca per gli Alimenti e la Nutrizione, CRA-NUT, Roma

Introduzione - Studi recenti hanno dimostrato che la Dieta Mediterranea (DM) è efficace nella riduzione dell'incidenza di alcune malformazioni congenite, ma le donne italiane si stanno sempre più allontanando da questo modello alimentare. I legumi, che sono tra gli alimenti chiave della DM, sono molto poco consumati in Italia: meno di due porzioni alla settimana come emerge dai dati dell'indagine INRAN-SCAI (2005-06). Lo scopo di questo studio è quello di valutare le caratteristiche nutrizionali di alcuni ecotipi di leguminose italiane, alcune poco conosciute come le cicerchie, e di diffonderne le loro potenzialità salutistiche e edonistiche per incrementarne il consumo tra le donne in età fertile.

Materiali e metodi - In questo studio è stato valutato il valore nutrizionale con particolare rilievo ai contenuti in folati, componenti minerali e contenuti in fibra di ecotipi di lenticchie (*Lens culinaris*) provenienti da: Onano (*Slow Food*), Ventotene (*Slow Food*), Castelluccio di Norcia (IGP), Ustica (*Slow Food*), S. Stefano di Sessanio (*Slow Food*), di cicerchie (*Lathyrus sativus*): Campodimele (DOP), Serra dè Conti (*Slow Food*) e di campioni commerciali. I contenuti di umidità, proteine, lipidi e ceneri determinati secondo i metodi AOAC. La fibra totale è stata determinata secondo il metodo enzimatico-gravimetrico AOAC e gli zuccheri solubili dopo estrazione in acqua, determinati mediante cromatografia a scambio anionico. I folati totali dei campioni analizzati sono stati estratti mediante trattamento "trienzimatico" in presenza di deconiugasi di rene porcino preparata secondo (1.983) e determinati con metodo microbiologico utilizzando *L. casei* (ATCC 7.469) come microrganismo. I nuovi LARN (Livelli di Assunzione Raccomandati di Nutrienti) 2012 sono stati utilizzati per valutare i livelli di copertura dei fabbisogni dei macronutrienti e dei micronutrienti.

Risultati e discussione - Gli ecotipi di legumi analizzati dimostrano un'alta variabilità dei contenuti in macro e micronutrienti con caratteristiche peculiari a seconda della provenienza. Le lenticchie presentano in particolare alti valori di carboidrati complessi, circa 20 g per porzione, di proteine, in media 16,5 g per porzione e bassi valori di lipidi con soli 1,5 g per porzione. Dai risultati di questo studio però appare particolarmente interessante la cicerchia, un legume poco conosciuto ma con interessanti caratteristiche organolettiche e nutrizionali. Infatti le cicerchie contengono alti valori di fibra, circa 10 g per porzione (più di 1/3 del fabbisogno di fibra giornaliero raccomandato dai LARN), 14,5 mg di ferro per porzione e ottimi contenuti in folati, in media 424 mcg, ma con picchi fino a 600 mcg nel campione di Campodimele, più del valore raccomandato per le donne in età fertile che è di 400 mcg al giorno. I dati ottenuti saranno utilizzati per promuovere il consumo di ecotipi di leguminose valorizzando sia le loro proprietà nutrizionali, salutistiche e organolettiche attraverso la creazione di ricette e del loro significato in una dieta

sostenibile come quella Mediterranea. La rivalutazione della Dieta Mediterranea e degli alimenti che la caratterizzano è fondamentale per attuare una politica di prevenzione primaria per le malattie congenite.

MALFORMAZIONI NEURALI E MALNUTRIZIONE MATERNA DOPO CHIRURGIA BARIATRICA

Calcaterra Valeria (a), Cena Hellas (b), Fusillo Mario (c), Nakib Ghassan (c), Ierullo Antonio Maria (d), Alfei Alessandro (d), Pelizzo Gloria (c)

(a) *Dipartimento di Medicina Interna Università degli Studi di Pavia e Dipartimento Materno Infantile, Struttura Complessa di Pediatria Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia*

(b) *Dipartimento di Scienze Pubbliche, Neuroscienze, Medicina Sperimentale e Forense, Università degli Studi, Pavia*

(c) *Dipartimento Materno Infantile, Struttura Complessa di Chirurgia Pediatrica, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo e Università degli Studi, Pavia*

(d) *Dipartimento di Ginecologia ed Ostetricia, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo e Università degli Studi, Pavia*

Introduzione - I soggetti sottoposti a chirurgia bariatrica ottengono in breve tempo un soddisfacente calo ponderale, con miglioramento/risoluzione delle complicanze metaboliche. Tuttavia, se non adeguatamente supportati dal punto di vista nutrizionale, possono andare incontro a gravi quadri di malnutrizione, legati alla diminuzione dell'introito alimentare e ai cambiamenti anatomici indotti dall'intervento. Tali carenze, durante la gravidanza, possono comportare alterazioni dei processi embriogenetici, con conseguenti quadri malformativi del sistema nervoso quali i disturbi di chiusura del tubo neurale e/o di neurulazione e/o danni da neurotossicità.

Materiali e metodi - Riportiamo tre casi di malnutrizione (con ipovitaminosi e deficit di micronutrienti) in donne gravide, precedentemente sottoposte a chirurgia bariatrica, con feti affetti da malformazioni neurali. Nessuna delle donne aveva eseguito *counselling* nutrizionale prima della gravidanza. Le pazienti 1 e 2 dopo l'intervento chirurgico non erano mai state sottoposte a controlli nutrizionali. Entrambe sono state riferite al nostro centro, al secondo trimestre di gravidanza, per il riscontro del quadro malformativo. La paziente 3 aveva sospeso la supplementazione nutrizionale alla 6-8^a settimana gestazionale.

Risultati e discussione - Alla nascita, il caso 1 e il caso 2 presentavano mielomeningocele dorsale e dilatazione ventricolare. Entrambe i soggetti sono stati sottoposti ad intervento chirurgico di chiusura del difetto neurale e derivazione ventricolo-peritoneale. Il caso 3 mostrava microcefalia, microftalmia bilaterale, displasia scheletrica e persistenza del dotto arterioso. La RMN post-natale ha confermato il quadro di microftalmia con ipotrofia delle vie ottiche. Sono state escluse cause genetiche e infettive di microftalmia. Dopo la nascita, è stata posta diagnosi anche di sordità neurosensoriale. Il piccolo è stato sottoposto a posizionamento protesi oculari e acustiche rispettivamente a 5 e 16 mesi. Il drammatico incremento dell'incidenza dell'obesità e il crescente diffondersi della chirurgia bariatrica hanno portato ad avere un aumentato numero di gravidanze post-chirurgia. Come raccomandato dall'American College of Obstetrics and Gynecology le donne sottoposte a chirurgia bariatrica devono eseguire *counselling* nutrizionale prima del concepimento e devono essere supplementate in epoca prenatale per prevenire le carenze nutrizionali durante il concepimento e la gravidanza. Le donne arruolate per la chirurgia

bariatrica in età fertile necessitano di una presa in carico multidisciplinare. L'intervento congiunto di ginecologi, nutrizionisti, neonatologi, pediatri ed esperti in medicina fetale è indispensabile per non sottovalutare le possibili complicanze a lungo termine legate all'intervento. La patogenesi dei difetti neurali è certamente multifattoriale, ma l'importanza dello stato nutrizionale materno è indubbio. La malnutrizione che può insorgere dopo un intervento di chirurgia bariatrica deve essere considerato un fattore di rischio maggiore per tali malformazioni. Solo un attento monitoraggio nutrizionale prima e durante il concepimento e un'adeguata supplementazione possono prevenire i *deficit* di vitamine e micronutrienti (vitamina B12, folati, ferro, calcio) che rivestono un ruolo fondamentale nei processi embriogenetici.

IL CONTRIBUTO DELLA RICERCA PSICOLOGICA NEL DISCORSO SULLE MALFORMAZIONI CONGENITE: ANALISI COMPUTER-ASSISTITA DELLA LETTERATURA SCIENTIFICA INTERNAZIONALE

Caputo Andrea

Scuola di Specializzazione in Psicologia della Salute, Dipartimento di Psicologia Dinamica e Clinica, Sapienza Università di Roma, Roma

Introduzione - Attraverso l'analisi della letteratura scientifica internazionale, si esplora il contributo della ricerca psicologica al dibattito sulle Malformazioni Congenite (MC), in integrazione con le evidenze disponibili in campo bio-medico, al fine di ampliare la comprensione dei fattori di rischio e protezione per il miglioramento delle strategie preventive secondo una prospettiva bio-psico-sociale.

Materiali e metodi - Consultando il motore di ricerca PsycINFO, il principale database delle pubblicazioni scientifiche in ambito psicologico, sono stati reperiti gli abstract di 116 lavori (pubblicati tra il 1931 e il 2013) che contenevano nel titolo i termini “congenital” e “malformation/s or disease/s or anomaly/ies or abnormality/ies or disorder/s or disability/ies”. Gli abstract sono stati sottoposti ad analisi testuale computer-assistita utilizzando il software T-Lab Multilingue al fine di individuare i principali temi trattati in relazione alle MC. È stata condotta l'analisi tematica dei contesti elementari che, attraverso tecniche statistiche multidimensionali, consente di esplorare una mappatura dei contenuti e di collocarli all'interno di uno spazio discorsivo. In dettaglio vengono individuati: - nuclei tematici, ovvero raggruppamenti di unità di testo caratterizzate dagli stessi *pattern* di parole-chiave (analisi dei *cluster*); - assi tematici, ovvero fattori sintetici che organizzano le relazioni tra i nuclei tematici individuati in uno spazio discorsivo (analisi delle corrispondenze).

Risultati e discussione - L'analisi ha individuato 5 nuclei tematici in cui si articola la produzione della ricerca psicologica nell'ambito delle MC. Per ogni nucleo tematico si riporta la percentuale di unità di testo di cui è costituito. Schizofrenia (23,61%): i figli di donne con schizofrenia hanno più elevato rischio di MC alla nascita. A loro volta, pazienti schizofrenici riportano più frequentemente uno sviluppo fetale anormale. Psicofarmaci (16,2%): l'utilizzo di antidepressivi in gravidanza (in particolare la paroxetina) o altri stabilizzanti dell'umore (es. acido valproico) espone il feto a maggior rischio di MC. Genitorialità (25%): la capacità di accudimento genitoriale può mediare il rapporto tra condizione medica di figli con MC e qualità della relazione di attaccamento. Neuropsicologia dello sviluppo (17,36%): la presenza di anomalie cromosomiche e MF alla nascita è associata all'insorgenza di disabilità intellettive nelle successive fasi di sviluppo. Rapporto con gli operatori (17,82%): una migliore comunicazione medica già in fase di consultazione prenatale, facilita nei genitori un miglior adattamento alla MC del figlio, riducendo i livelli di stress e ansia. I due principali assi tematici spiegano complessivamente il 71,6% dell'inerzia complessiva dei dati e articolano il discorso sulle MC attorno a due fasi distinte: - La fase pre/perinatale è centrata su fattori inerenti la gravidanza (psicopatologia/utilizzo di psicofarmaci nelle madri e competenze

diagnostiche/comunicative degli operatori sanitari in tema di MC). - La fase postnatale si caratterizza per il *focus* sullo sviluppo affettivo e cognitivo di bambini con MC (promozione della genitorialità e riabilitazione neuropsicologica nella prima infanzia). La promozione della salute mentale nelle madri, con la conseguente riduzione dell'utilizzo di psicofarmaci, sembra rappresentare una possibile strategia sanitaria utile per la prevenzione e il monitoraggio delle MC. La comunicazione medica, la genitorialità e lo *screening* neuropsicologico rappresentano, invece, alcune aree di intervento per lo sviluppo di fattori protettivi e l'ampliamento delle prospettive prognostiche.

LO SCREENING NEONATALE ESTESO IN ITALIA: UNA ANALISI A LIVELLO NAZIONALE

Carbone Pietro (a), Granata Orietta (a), Polizzi Agata Rita Maria (a), Sanseverino Antonella (a), Amicosante Anna Maria Vincenza (b), Caruso Unaldo (c), Cerbo Marina (b), Cerone Roberto (c), Chessa Luciana (d), Congiu Maria Elena (e), Dionisi Vici Carlo (f), Facchin Paola (g), Larizza Lidia (h), Mazzucato Monica (g), Privitera Maria Grazia (e), Rizzo Giuseppina (e), Taruscio Domenica (a)

(a) *Centro Nazionale Malattie Rare, Istituto Superiore di Sanità, Roma*

(b) *Agenzia Nazionale per i Servizi Sanitari Regionali, Roma*

(c) *Società Italiana per lo Studio delle Malattie Metaboliche Ereditarie e lo Screening Neonatale, SIMMESN, Unità Operativa Clinica Pediatrica, Istituto G. Gaslini, Genova*

(d) *Il Facoltà di Medicina e Chirurgia, Azienda Ospedaliera S. Andrea, Roma*

(e) *Ministero della Salute, Roma*

(f) *Unità Operativa Complessa Patologia Metabolica, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù IRCCS, Roma*

(g) *Dipartimento di Pediatria, Università degli Studi, Padova*

(h) *Società Italiana di Genetica Umana, Milano*

Introduzione - L'obbligatorietà del controllo per l'individuazione precoce e il tempestivo trattamento dell'Ipotiroidismo Congenito (IC), della fenilchetonuria (PKU) e della Fibrosi Cistica (FC) è stata definita come azione di salute pubblica nazionale nel 1992 attraverso l'art. 6 della legge quadro 5 febbraio 1992, n.104. L'articolo 2 del DPCM 1999 stabilisce che "Al fine di individuare precocemente e di trattare tempestivamente l'ipotiroidismo congenito e la fenilchetonuria nell'intero territorio nazionale, i nuovi nati sono sottoposti ad apposito controllo, obbligatorio e gratuito". Negli ultimi anni alcune Regioni hanno ampliato l'offerta di *screening* neonatale attraverso programmi di *screening* facoltativo (mediante test analitici tradizionali) per altre malattie genetiche come: galattosemia, leucinosi, *deficit* di biotinidasi, omocistinuria, iperplasia surrenalica congenita e *deficit* di glucosio-6-fosfato deidrogenasi. Più di recente l'introduzione in ambito clinico-diagnostico della spettrometria di massa tandem (MS/MS), una tecnologia caratterizzata da elevata sensibilità e specificità, ha aumentato notevolmente il numero di errori congeniti del metabolismo diagnosticabili simultaneamente sullo stesso campione biologico usato per gli *screening* obbligatori. La MS-MS è attualmente utilizzata per l'identificazione di neonati a rischio per diverse malattie metaboliche ed impiegata con consenso internazionale come indagine di massa per attività di *screening* neonatale esteso (SNE). La potenzialità analitica della MS-MS, la possibilità di scelta delle malattie da includere nel programma di SNE, unitamente alla mancanza di linee generali condivise di organizzazione e sviluppo degli *screening* neonatali nell'ambito del SSN, ha contribuito a generare forti disomogeneità territoriali nella realizzazione e possibilità di accesso a questo strumento di prevenzione secondaria. Lo studio intende valutare lo stato dei programmi di *screening* neonatale (obbligatorio facoltativo ed esteso) attualmente avviati in Italia, con l'obiettivo di evidenziare il grado di disomogeneità esistente nelle differenti organizzazioni regionali.

Materiali e metodi - I dati sull'organizzazione dei diversi programmi regionali di *screening* neonatale in Italia sono stati raccolti mediante l'invio di un questionario ai 21 Referenti del Tavolo Interregionale delle Malattie Rare (19 Regioni e 2 PA). L'indagine ha previsto anche il coinvolgimento dei Responsabili dei Laboratori e Centri clinici di riferimento per lo *screening* neonatale ai quali i referenti del Tavolo hanno inviato delle sottosezioni del questionario per raccogliere dati sulla loro organizzazione e operatività.

Risultati e discussione - Da una prima analisi risulta che tutte le Regioni e PA attuano gli *screening* obbligatori per l'IC e la PKU. La FC è inclusa nel programma di base dello *screening* neonatale eccetto che in Abruzzo, Friuli Venezia Giulia, Puglia e Sardegna dove sono previste strategie alternative per la diagnosi precoce e tempestiva della malattia, come previsto dalle norme di legge (cfr. DPCM 1999). La Campania esegue lo *screening* neonatale per la FC solo sul 17-18% dei neonati. Molte Regioni (15 Regioni e 2 PA) hanno ampliato il numero di patologie oggetto di *screening* neonatale attraverso dei programmi e/o progetti pilota di *screening* facoltativo e di SNE mediante MS-MS. In particolare lo *screening* neonatale obbligatorio è stato implementato in:

- Emilia-Romagna, Lazio, Molise, Toscana, Umbria, Veneto (6 Regioni) mediante programmi sia di *screening* facoltativo che di SNE;
- Basilicata, Friuli Venezia Giulia, Lombardia, Piemonte, Valle d'Aosta e PA Trento (5 Regioni e 1 PA) solo attraverso uno *screening* facoltativo;
- Campania, Liguria, Sardegna, Sicilia e PA Bolzano (4 Regioni e 1 PA) solo attraverso lo SNE con MS-MS.

Per quanto riguarda lo SNE è interessante evidenziare che solamente 4 Regioni (Emilia-Romagna, Sardegna, Toscana e Umbria) hanno formalizzato tale attività attraverso specifici atti normativi, configurandola quindi come programmi regionali di *screening* neonatale. Le altre Regioni attuano lo SNE nell'ambito di progetti pilota, raggiungendo in alcuni casi la copertura di tutta la popolazione neonatale (es. Liguria e PA di Bolzano), in altri una buona percentuale di copertura dei neonati (es. Lazio) e, in altri ancora, solo un numero parziale di nati in Regione sono rientrati in tali programmi (Campania, Sicilia e Veneto). La situazione descritta è comunque in continua evoluzione e dai dati raccolti risulta che alcune Regioni si stanno organizzando per avviare programmi regionali di SNE (Marche, Veneto e Puglia) e altre stanno avviando dei progetti pilota (Lombardia, Piemonte) propedeutici alla formalizzazione di un programma regionale di SNE. Solo in tre Regioni (Abruzzo, Basilicata, Calabria) non è in corso alcuna valutazione in merito all'opportunità di avviare un programma o progetto pilota di SNE. Dall'analisi dei dati raccolti attraverso l'indagine, si evidenziano inoltre forti differenze regionali riguardo a:

- *panel* di riferimento delle malattie oggetto di *screening* neonatale facoltativo ed esteso;
- organizzazione dei laboratori preposti ad eseguire i test analitici per la conferma diagnostica di secondo livello;
- organizzazione e i servizi offerti dai centri di riferimento che si occupano della presa in carico globale dei pazienti pediatrici diagnosticati mediante lo *screening*, nonché degli aspetti terapeutici e del *follow-up* del paziente in età adulta.

L'obiettivo primario dello *screening* neonatale è quello di identificare precocemente i neonati a rischio per gravi patologie congenite al fine di un tempestivo trattamento, prima dell'instaurarsi di danni irreversibili al sistema nervoso e ad altri organi, con esiti invalidanti o letali. I risultati del presente studio evidenziano la necessità di adeguate politiche di salute pubblica indirizzate alla implementazione degli attuali programmi di

screening obbligatori e che ne possano garantire una omogeneità a livello nazionale. È auspicabile che la diagnosi precoce, la presa in carico e la cura dei soggetti con malattie rare sia garantita con uguali opportunità di organizzazione, accesso, e utilizzo dei servizi erogati, indipendentemente dalla Regione di origine.

Il presente lavoro è stato realizzato nell'ambito del progetto "CCM 2011 - Screening neonatale esteso: proposta di un modello operativo nazionale per ridurre le disuguaglianze di accesso ai servizi sanitari nelle diverse Regioni" finanziato dal Ministero della Salute.

SCREENING NEONATALE ESTESO IN SPETTROMETRIA DI MASSA TANDEM: 9 ANNI DI STUDIO PILOTA NEL LAZIO

Carducci Claudia (a), Giovanniello Teresa (a), Santagata Silvia (a), Cristofori Patrizia (a), Saccavino Ornella (a), Carducci Carla (a), Leuzzi Vincenzo (b), Angeloni Antonio (c)

(a) *Dipartimento di Medicina Sperimentale, Sapienza Università di Roma, Roma*

(b) *Dipartimento di Pediatria e Neuropsichiatria Infantile, Sapienza Università di Roma, Roma*

(c) *Dipartimento di Medicina Molecolare, Università di Roma Sapienza, Roma*

Introduzione - L'introduzione della spettrometria di massa tandem (MS/MS) nei programmi di *screening* neonatale, ha consentito, tramite l'analisi contemporanea degli aminoacidi e delle acilcarnitine su uno stesso campione di sangue, di aumentare drasticamente il numero di malattie metaboliche ereditarie che possono essere identificate nei primi giorni di vita.

Materiali e metodi - Dal 2004 nel Centro di *screening* neonatale del Policlinico Umberto I è stato avviato uno studio pilota sullo *screening* neonatale esteso mediante MS/MS che permette l'identificazione di più di 40 malattie metaboliche ereditarie. Dal 2004 al 2009 lo studio ha coinvolto 3 aziende ospedaliere e da giugno 2009 lo studio è stato esteso a tutto il bacino di utenza del Centro di *screening*. Dal 2004 sono stati analizzati in totale 120.753 campioni di sangue essiccato su carta di neonati. Per l'analisi è stato utilizzato il kit NeoGram (PerkinElmer) e gli spettrometri di massa API 2000 (Sciex) e TQD (Waters).

Risultati e discussione - In 9.660 campioni (8,0%) il primo è risultato positivo ed ha richiesto un ri-test in doppio sullo stesso campione. In 2.948 casi (2,4%) la positività è stata confermata. I neonati con una marcata alterazione dei valori e/o con un profilo metabolico fortemente significativo di malattia metabolica sono stati inviati tempestivamente ai centri clinici di riferimento mentre ai neonati con una lieve alterazione è stato richiesto un campione di controllo. Sono stati individuati 39 neonati con patologia metabolica confermata mediante analisi biochimica e/o molecolare; in particolare sono stati identificati 15 neonati con difetti della β -ossidazione degli acidi grassi, 18 neonati affetti da aciduria organica e 6 neonati affetti da aminoacidopatia (escludendo le iperfenilalaninemie già incluse nei programmi di SN classico). L'incidenza complessiva risulta 1:2.800 con specificità di 97,6%. Non sono stati riscontrati falsi negativi (100% di sensibilità). Tutti i pazienti identificati non hanno sviluppato sintomi ascrivibili al *deficit* metabolico. Nella nostra esperienza i fattori che hanno contribuito al buon successo dello studio pilota sullo *screening* esteso sono: formazione del personale esperto per l'utilizzo della spettrometria di massa tandem; presenza di un sistema completamente informatizzato che permette la tracciabilità del campione in ogni fase (pre-analitica, analitica e post-analitica) e la gestione informatizzata dei richiami; impostazione delle attività dello *screening* in conformità alle regole stabilite dai sistemi di gestione qualità ISO 9001, 15189; conferma biochimica e molecolare eseguita nello stesso laboratorio di *screening*; definizione dei precorsi

terapeutici in collaborazione con i due centri clinici di riferimento (Ospedale Bambino Gesù e Azienda Policlinico Umberto I) per il *follow-up* e presa in carico dei pazienti; miglioramento della qualità mediante la partecipazione al progetto collaborativo internazionale Region 4 Stork. In conclusione lo *screening* neonatale esteso è uno strumento efficace per la diagnosi precoce delle malattie metaboliche e la sua implementazione sul territorio nazionale è un'importante opportunità per aumentare i benefici legati ai programmi di *screening* neonatale di massa.

PREVENZIONE DELLE MALFORMAZIONI CONGENITE CON ACIDO FOLICO: ESPERIENZA DEL SERVIZIO DI INFORMAZIONE TERATOLOGICA DI PADOVA

Cassina Matteo (a), Gamba Piergiorgio (b), Donà Marta (a), Micaglio Emanuele (a), Di Gianantonio Elena (a), Clementi Maurizio (a)

(a) *Servizio di Informazione Teratologica, Unità Operativa Complessa Genetica Clinica ed Epidemiologica, Dipartimento di Salute della Donna e del Bambino, Università degli Studi, Padova*

(b) *Unità Operativa Complessa Chirurgia Pediatrica, Dipartimento di Salute della Donna e del Bambino, Università degli Studi, Padova*

Introduzione - La carenza di acido folico nelle prime fasi della gravidanza si associa ad un maggior rischio di malformazioni congenite, in particolare difetti del tubo neurale. Da alcuni anni è in corso in Italia una campagna di sensibilizzazione sull'importanza della supplementazione di tale vitamina in gravidanza.

Materiali e metodi - È stata condotta una analisi del database del Servizio di Informazione Teratologica (SIT) di Padova al fine di valutare la frequenza e l'epoca di assunzione di acido folico da parte delle donne che hanno richiesto in gravidanza una consulenza presso tale Servizio. Tutte le donne sono state ricontattate successivamente alla data presunta del parto per ottenere, oltre alle informazioni sull'esito della gravidanza, dati sull'assunzione di acido folico in gravidanza e nel periodo preconcezionale. Sono state incluse nello studio le gravidanze con epoca dell'ultima mestruazione datata tra il 1° gennaio 2007 ed il 31 dicembre 2011. Per l'analisi dei dati, il campione è stato suddiviso in due sottogruppi in base all'assunzione o meno di farmaci antiepilettici.

Risultati e discussione - Il campione in esame è composto da 2.154 donne a cui è stata fornita una consulenza teratologica e di cui è disponibile il *follow-up*; 154 donne (7%) hanno richiesto la consulenza teratologica per assunzione di farmaci antiepilettici. L'85% ha risposto ai quesiti inerenti l'assunzione di acido folico in gravidanza. La maggior parte delle donne ha assunto acido folico durante la gravidanza, con un lieve incremento dal 2007 al 2011 (da 87% a 92%), senza differenze significative tra i due sottogruppi. La supplementazione è stata assunta prima del concepimento in misura significativamente superiore da donne in terapia antiepilettica (24% vs 12%; $p=0,001$); non sono state rilevate modificazioni di tale dato dal 2007 al 2011. Da questa analisi emerge che la percentuale di donne che assume la supplementazione con acido folico prima del concepimento è ancora ridotta, anche in una popolazione selezionata e sensibilizzata come quella in studio. L'importanza di tale supplementazione non sembra essere stata adeguatamente recepita dalle pazienti affette da patologie croniche che richiedono la terapia con farmaci antiepilettici, molti dei quali interferiscono con il metabolismo dei folati aumentando il rischio di difetti del tubo neurale ed altre malformazioni congenite in caso di assunzione in gravidanza. Le cause di tale risultato, nonostante la campagna promozionale indirizzata ai medici ed al pubblico in generale, possono essere una elevata percentuale di gravidanze non programmate, la scarsa *compliance* delle donne nell'assunzione (che spesso è a lungo termine) della supplementazione e la mancanza di una consulenza preconcezionale.

LO SCREENING NEONATALE ESTESO COME INTEGRAZIONE DI COMPETENZE ORGANIZZATIVE, LABORATORISTICHE E CLINICHE. L'ESPERIENZA DELLA REGIONE EMILIA-ROMAGNA

Cassio Alessandra (a), Righetti Francesca (b), Biasucci Giacomo (c), Bettocchi Ilaria (a), Conti Matteo (b), Baronio Federico (a), Bal Milva Orquidea (a), Vitali Alessandra (b), Volta Matteo (d), Mazzanti Laura (a), Motta Roberto (b), Rozzi Elisa (d), Pession Andrea (a)

(a) *Centro Clinico Regionale di Riferimento per la Diagnosi Neonatale ed il Follow-up delle Malattie Endocrino-Metaboliche, Programma di Endocrinologia, Unità Operativa Pediatria, Azienda Ospedaliero-Universitaria, Bologna*

(b) *Centro Laboratoristico Regionale di Riferimento per lo Screening Neonatale e Malattie Endocrino-Metaboliche, Laboratorio Centralizzato, Azienda Ospedaliero-Universitaria, Bologna*

(c) *Unità Operativa di Pediatria e Neonatologia, Ospedale Guglielmo da Saliceto, AUSL, Piacenza*

(d) *Servizio Presidi Ospedalieri, Direzione Generale Sanità e Politiche Sociali, Regione Emilia-Romagna, Bologna*

Introduzione - In Emilia-Romagna dal 1980 è in atto un programma regionale di *screening* neonatale (IC, PKU, FC, galattosemia, ISC). Le potenzialità diagnostiche della “spettrometria massa tandem” e la consolidata esperienza nel settore hanno favorito un progetto regionale di implementazione ed allargamento dello *screening* neonatale ad altre Malattie Metaboliche Ereditarie (MME).

Materiali e metodi - Il progetto riguarda la presa in carico globale del paziente con MME, dal test di *screening* patologico, all’iniziale conferma diagnostica ed al successivo *follow-up*. La tracciabilità di tutte le fasi del processo di *screening* è assicurata da un sistema di comunicazione totalmente informatizzato mediante una rete informatica creata fra il Centro di *Screening* di Bologna (centro Laboratoristico e Centro Clinico) ed i punti Nascita della Regione con un collegamento informatico privilegiato fra Laboratorio e Centro Clinico Regionale di riferimento per l’analisi decisionale legata all’iniziale conferma diagnostica. La tempestività dell’intervento preventivo viene garantita da un corriere dedicato per la movimentazione regionale dei prelievi di sangue capillare. La successiva presa in carico assistenziale di pazienti complessi affetti da MME individuati mediante *screening* fa riferimento a due centri Hub, uno a Bologna, per l’area vasta Centro e Romagna, ed uno a Piacenza, per l’area vasta Emilia Nord.

Risultati e discussione - Lo *screening* metabolico allargato, dopo una fase iniziale limitata alle province di Bologna e Piacenza ha raggiunto la copertura regionale del bacino d’utenza dal giugno 2011. Sino a dicembre 2012 sono stati esaminati 67.477 neonati ed in 297 casi (0,4%) è stata attivata una procedura di richiamo con diversa modalità di urgenza in base alla valutazione del livello di rischio. Il tempo medio dell’iniziale conferma diagnostica è risultato di 6 giorni. La diagnosi è stata confermata mediante indagini metaboliche (dosaggio plasmatico di aminoacidi e acilcarnitine, acidi organici urinari) ed

analisi molecolare in 14 bambini: la frequenza stimata nella nostra Regione per le MME, escluse le iperfenilalaninemie, è 1:4.850 nati. Sono stati individuati: 3 soggetti con aminoacidopatie (2 tirosinemie, tipo I e tipo III, 1 ipermetioninemia; 1:22.492), 6 soggetti con difetto di-ossidazione degli acidi grassi (3 difetti di acil-CoA deidrogenasi a catena media, 2 difetti, di acil-CoA a catena molto lunga, 1 difetto di deidrogenasi a catena corta; 1:11.246) e 5 soggetti con Organicoacidurie (OA) (1 aciduria propionica, 1 aciduria metilmalonica con omocistinuria, 1 difetto di betacetotiolasi, 1 metilcrotonilglicinuria, 1 aciduria isovalerica, 1:13.495). Sono stati altresì individuati 23 bambini con iperfenilalaninemia, di cui 7 a dieta ipoproteica. Per la Tirosinemia e alcune OA, la realizzazione del *2nd tier test* (succinilacetone e acidi metilmalonico e 3-OH-propionico su spot) ha permesso di ridurre i falsi positivi e selezionare i soggetti patologici in fase pre-sintomatica. Per le MME a rischio di scompenso neonatale le procedure di conferma diagnostica hanno assunto carattere di emergenza mediante ricovero in ambiente neonatologico ed approccio multidisciplinare. Tutti i pazienti con diagnosi definitiva di MME sono attualmente in *follow-up* presso i centri Hub della Regione. I risultati dello *screening* esteso sono oggetto di periodica revisione organizzativa e clinica e si stanno rivelando strumenti per un inquadramento nosografico ed epidemiologico di MME difficilmente valutabili in era *prescreening*.

DI PERCORSI DIAGNOSTICO-ASSISTENZIALI PER LE MALATTIE OGGETTO DI SCREENING NEONATALE ESTESO. PROGETTO CCM 2010

Dionisi Vici Carlo (a), Antonozzi Italo (b), Boenzi Sara (a), Carducci Claudia (b), Cotugno Giovanna (a), Lelli Alessandra (c), Leuzzi Vincenzo (b), Castana Cinzia (d), Meli Concetta (e), Monaco Fabrizio (f), Rizzo Cristiano (a), Stoppioni Vera (g), Barbon Galluppi Renza (h), Cerone Roberto (i)

(a) *Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS, Roma*

(b) *Sapienza Università di Roma, Roma*

(c) *Croce Rossa Italiana, Roma*

(d) *Centro Clinico & Screening Neonatale, Pediatria 2, Ospedale Pediatrico Giovanni Di Cristina, Palermo*

(e) *Centro Clinico & Screening Neonatale, Clinica Pediatrica, Università degli Studi, Catania*

(f) *Centro Screening Neonatale, Centro Regionale Screening Malattie Endocrine Metaboliche Congenite, Università degli Studi G. D'Annunzio, Chieti*

(g) *Centro Screening Neonatale, Ospedali Riuniti Marche Nord, Fano, Pesaro e Urbino*

(h) *Associazione UNIAMO, Federazione Italiana Malattie Rare Onlus, Venezia*

(i) *Società Italiana per lo Studio delle Malattie Metaboliche Ereditarie e lo Screening Neonatale, SIMMESN, Genova*

Obiettivo primario dello *screening* neonatale è quello di porre la diagnosi precoce di patologie la tempestiva presa in carico e l'avvio di un adeguato trattamento sia in grado di prevenire l'insorgenza di sintomi spesso gravemente invalidanti. A livello nazionale le patologie sottoposte obbligatoriamente a *screening* neonatale sono tre: la fenilchetonuria, la fibrosi cistica e l'ipotiroidismo. Da alcuni anni la tecnologia della tandem spettrometria di massa ha reso possibile l'esecuzione di uno *Screening Neonatale Esteso* (SNE) per oltre 40 differenti Malattie Metaboliche. Il pannello dello SNE include, insieme alla fenilchetonuria, patologie quali le organico acidurie, i difetti di ossidazione degli acidi grassi, i difetti del ciclo dell'urea che possono comportare un elevato rischio di scompenso metabolico acuto, una condizione di estrema gravità che necessita di assistenza intensiva in centri altamente qualificati. Perché un programma di *screening* sia efficace è necessario non solo fornire la copertura del test al 100% della popolazione *target* ma è indispensabile prevedere la programmazione dell'intero percorso di cura dei soggetti identificati, ottimizzando l'impiego delle risorse necessarie al processo. Nel caso dello SNE, quest'ultimo punto si basa sull'identificazione di specifici percorsi clinici (*clinical pathways*), differenziati per ciascuna delle patologie inserite nel pannello diagnostico. Mentre per quanto riguarda gli aspetti collegati alle procedure biochimico-cliniche di laboratorio sono già disponibili linee guida/raccomandazioni nazionali/internazionali che analizzano in dettaglio in vari aspetti operativi, risulta invece ancora fortemente carente la parte relativa alla definizione dei percorsi clinico-assistenziali. In particolare, nonostante la complessità assistenziali connesse alla cura delle patologie oggetto di SNE, non risultano

definiti i compiti degli operatori sanitari coinvolti e mancano standard di riferimento per l'identificazione dei Centri Clinici responsabili del programma di cura e *follow-up*. Lo SNE deve infatti articolarsi attraverso percorsi specifici per le differenti patologie prevedendo diverse modalità e tempistiche nell'iter assistenziale, garantendo soprattutto nell'intero percorso clinico, dalla nascita alle età successive, la gestione dell'emergenza metabolica. Come prodotto finale del progetto CCM sono stati proposti specifici percorsi diagnostico-assistenziali per le Malattie Metaboliche oggetto di SNE, differenziati in due categorie di rischio (alto e basso rischio di scompenso) allo scopo di ottimizzare il processo di cura nella sua interezza, dalla diagnosi al *follow-up* a lungo termine. L'indagine conoscitiva nei centri clinici di riferimento delle Regioni nelle quali viene effettuato lo SNE ha evidenziato come tutte [Toscana, Liguria, Sardegna, Emilia-Romagna, Sicilia e parte del Lazio insieme alle Marche (ancora in fase attuativa)], nonostante non utilizzino formalmente specifiche *clinical pathways*, abbiano in linea di massima recepito il principio dei percorsi clinici differenziati per patologia. Il progetto ha inoltre previsto un'attività di formazione e diffusione articolata nella creazione di un corso di formazione a distanza (FAD), in incontri sul territorio con gli operatori sanitari e in presentazioni a congressi. Il responsabile del progetto CCM è stato inoltre coinvolto nel panel di esperti recentemente istituito dall'AGENAS per l'elaborazione di linee guida cliniche per l'individuazione di protocolli applicativi per lo SNE.

PREVENZIONE DELLA ROSOLIA CONGENITA IN ITALIA: A CHE PUNTO SIAMO? STRATEGIE PER RAGGIUNGERE L'ELIMINAZIONE ENTRO IL 2015

Filia Antonietta, Giambi Cristina, Rota Maria Cristina, Declich Silvia
*Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute, Istituto
Superiore di Sanità, Roma*

Introduzione - La rosolia è una malattia virale generalmente lieve ma se contratta in gravidanza può portare a morte intrauterina, aborto o alla Sindrome della Rosolia Congenita (SRC). La SRC si manifesta con gravi difetti congeniti nel nascituro che spesso includono ritardo mentale, difetti dell'udito, difetti oculari e cardiaci. L'obiettivo principale dei programmi di vaccinazione contro la malattia è pertanto la prevenzione dei casi di rosolia congenita.

Materiali e metodi - Viene descritta la situazione epidemiologica della rosolia congenita in Italia e vengono presentate le strategie e attività raccomandate per prevenire l'infezione congenita. Le strategie e attività sono incluse nel Piano nazionale di eliminazione del morbillo e della rosolia congenita (PNEMoRc) 2010-2015 che in linea con quanto stabilito dalla Regione Europea dell'Organizzazione Mondiale della Sanità ha fissato l'obiettivo di ridurre l'incidenza della rosolia congenita a <1 caso per 100.000 nati vivi entro il 2015. I dati epidemiologici provengono dal sistema nazionale di sorveglianza della rosolia congenita e dell'infezione da virus della rosolia in gravidanza, attivo dal 2005.

Risultati e discussione - In Italia continuano a verificarsi casi di rosolia in gravidanza e di SRC. Nel periodo 2005-2012 sono stati notificati 97 casi confermati di rosolia in gravidanza e 61 casi di SRC. L'andamento temporale mostra un incremento dei casi di SRC nel 2008 e nel 2012, con un'incidenza di infezioni congenite confermate pari a 5,0 e 3,0 per 100.000 nuovi nati rispettivamente. L'età media dei casi di rosolia in gravidanza è stata di 27 anni e il 20% dei casi è rappresentato da donne straniere. Solo il 28% delle donne ha effettuato lo *screening* anticorpale prima della gravidanza. Il 43% ha avuto almeno una precedente gravidanza. Per raggiungere l'obiettivo di eliminazione della rosolia congenita, le strategie previste dal PNEMoRc includono la messa in atto di interventi di comprovata efficacia per migliorare le coperture vaccinali per il vaccino morbillo-parotite-rosolia nei bambini e soprattutto strategie mirate all'identificazione e all'immunizzazione delle donne in età fertile ancora suscettibili. In particolare è necessario: a) identificare e vaccinare le donne suscettibili alla rosolia, incluse le donne ad alto rischio professionale e le immigrate, prima di una eventuale gravidanza, attraverso la chiamata attiva e l'uso delle occasioni opportune; b) verificare lo stato immunitario nei confronti della rosolia di tutte le donne ricoverate per parto o interruzione di gravidanza e vaccinare le donne suscettibili nel post-partum e post-interruzione di gravidanza; c) migliorare la comunicazione con le figure professionali coinvolte e le donne in relazione alla prevenzione delle malattie infettive potenzialmente gravi in gravidanza; d) migliorare la sorveglianza. È fondamentale il coinvolgimento e la collaborazione di varie figure professionali: medici di famiglia, pediatri, ginecologi, ostetriche, medici competenti.

DETERMINAZIONE DELL'ATTIVITÀ DI ENZIMI LISOSOMIALI DA SPOT DI SANGUE ESSICCATO, MEDIANTE TECNICA FLUORIMETRICA

Fiumara Agata, Messina Marianna, Muccilli Vera, Meli Concetta, Pittalá Annarita, Castiglione Dora, Sorge Giovanni

Centro di Riferimento Regionale per la Prevenzione, Diagnosi e Cura delle Malattie Metaboliche Ereditarie dell'Infanzia, Unità Operativa-Clinica Pediatrica, Azienda Ospedaliero Universitaria Policlinico Vittorio Emanuele, Catania

Introduzione - Le malattie lisosomiali (LSD) sono patologie ereditarie causate dalla carenza di enzimi lisosomiali, relativo accumulo di metaboliti nei lisosomi e conseguente perdita di funzionalità cellulare. La diagnosi precoce risulta pertanto essenziale per fornire un trattamento tempestivo.

Materiali e metodi - Nel presente lavoro viene descritto l'approccio sperimentale per effettuare lo *screening* e la individuazione precoce di pazienti con quadro clinico sospetto per LSD (Pompe e Gaucher), mediante tecnica fluorimetrica, su DBS. Per verificare la attendibilità del test sono stati valutati, soggetti con sospetto clinico di Malattia di Pompe o Malattia di Gaucher, pazienti asintomatici con diagnosi già nota non ancora sottoposti a terapia enzimatica sostitutiva (ERT), e pazienti in trattamento con ERT.

Risultati e discussione - Tradizionalmente la determinazione dell'attività enzimatica viene eseguita su linfociti o fibroblasti poiché questi non esprimono la maltasi-glucoamilasi (MGA) che interferisce con il dosaggio. Recentemente, è stato trovato che l'acarbiosio è in grado di inibire selettivamente l'attività della MGA, così che il sangue essiccato su carta bibula (DBS) può essere utilizzato come campione per la valutazione degli enzimi lisosomiali, quali α -glucosidasi acida per la malattia di Pompe e β -glucosidasi per la malattia di Gaucher. I valori degli intervalli di riferimento per le attività dei suddetti enzimi lisosomiali sono stati stabiliti prendendo in considerazione una popolazione di campioni sani. I risultati hanno mostrato che è possibile diagnosticare queste malattie tramite DBS. Inoltre il test ha mostrato di essere uno strumento utile per il *follow-up* di pazienti con diagnosi già nota e in trattamento con ERT valutandone i livelli di attività enzimatica prima e dopo l'infusione dell'enzima ricombinante.

GLI ANESTETICI ED IL RISCHIO DI MALFORMAZIONI CONGENITE IN AREA MATERNOINFANTILE: FRA DUBBI, MITI E CERTEZZE CLINICO-SPERIMENTALI

Galante Dario

*Struttura Complessa di Anestesia e Rianimazione Universitaria, Azienda Ospedaliero
Universitaria Ospedal Riuniti, Foggia; Società Italiana di Anestesia, Analgesia e Terapia
Intensiva Pediatrica, SIAATIP, Foggia*

Introduzione - Negli ultimi venti anni l'anestesiologia ha subito profonde modificazioni non soltanto da un punto di vista tecnologico ma anche farmacologico. L'avvento di nuovi farmaci anestetici ha ridotto i rischi direttamente correlati alle procedure e tecniche anestetiche, tuttavia non ci sono ancora evidenze scientifiche circa i rischi di indurre malformazioni congenite.

Materiali e metodi - Entità del problema e soggetti coinvolti. È molto difficile stabilire e fornire dei dati di casistica, statistica e metanalisi omogenei e accurati anche perché l'outcome il più delle volte sfugge a un'attenta correlazione tra esposizione al farmaco anestetico e dimostrazione dell'effetto dello stesso a breve, medio o lungo termine. In sintesi possiamo classificare gli esposti a rischio come segue: 1) donna in stato di gravidanza esposta a farmaci anestetici in conseguenza di interventi chirurgici; 2) personale sanitario di sesso femminile in età fertile o in stato di gravidanza esposto per motivi professionali a farmaci anestetici e inquinanti gli ambienti di lavoro (in particolare protossido di azoto, anestetici alogenati e gas anestetici in generale).

Risultati e discussione - Alcuni studi retrospettivi sono stati eseguiti su una coorte di oltre 9.500 infermiere canadesi e della Columbia Britannica esposte agli anestetici (gas e alogenati in particolare) dal 1990 al 2000 e madri di oltre 15.000 bambini. Di questi ultimi un gruppo di oltre 1.000 si dimostrò essere affetto da malformazioni congenite con prevalenza di patologie cardiache e dei tegumenti. Apoptosi e farmaci anestetici Il termine apoptosi indica una forma di morte cellulare programmata. Si tratta di un processo distinto rispetto alla necrosi cellulare e contribuisce al mantenimento del numero di cellule di un sistema. Uno studio recentissimo condotto su modelli animali ha dimostrato che farmaci anestetici come la ketamina, gli alogenati e il propofol, comunemente utilizzati durante l'anestesia generale nella pratica clinica quotidiana, sono in grado di provocare apoptosi cerebrale. In particolare nel feto dell'animale da esperimento esposto agli anestetici la neuroapoptosi aveva coinvolto soprattutto le aree sottocorticali e caudali. In caso di apoptosi sembrerebbe molto importante anche il tempo di esposizione agli anestetici.

Conclusioni - L'analisi della relazione di causa/effetto tra farmaci anestetici, malformazioni congenite e neuroapoptosi ci pone di fronte a quattro problematiche: a) accertare che questi effetti siano possibili non solo nell'animale da esperimento ma anche sull'uomo; b) verificare che le procedure anestesologiche di lunga durata determinino sull'uomo e sul feto gli stessi effetti riscontrati sugli animali; c) valutare se il *management* anestesilogico possa comportare problemi di etica medica circa il corretto utilizzo delle

procedure anestesilogiche; d) la sicurezza professionale e sul lavoro del personale di sesso femminile esposto. Saranno necessari ancora molti anni di studio e di metanalisi su campioni di popolazione numerosi e omogenei prima di trarre conclusioni definitive. Nel frattempo, in presenza anche di un minimo rischio, non possiamo che suggerire la massima prudenza e cautela circa l'utilizzo di anestetici nelle popolazioni a rischio (gravidanza, feto, neonato) con particolare riferimento alla durata della procedura anestesilogica e dell'atto chirurgico.

MALFORMAZIONI CONGENITE TRA I NEONATI DI BRINDISI: UNO STUDIO CASO-CONTROLLO

Gianicolo Emilio Antonio Luca (a,b), Bruni Antonella (a), Mangia Cristina (c), Cervino Marco (d), Andreassi Maria Grazia (e), Latini Giuseppe (a,f)

(a) Istituto di Fisiologia Clinica, Consiglio Nazionale delle Ricerche, Lecce

(b) der Johannes Gutenberg-Universität Mainz, Institut für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Informatik, Mainz, Germania

(c) Istituto di Scienze dell'Atmosfera e del Clima, Consiglio Nazionale delle Ricerche, Lecce

(d) Istituto di Scienze dell'Atmosfera e del Clima, Consiglio Nazionale delle Ricerche, Bologna

(e) Istituto di Fisiologia Clinica, Consiglio Nazionale delle Ricerche, Pisa

(f) Unità Operativa Complessa di Neonatologia, Ospedale A. Perrino, ASL, Brindisi

Introduzione - Recentemente, uno studio descrittivo condotto a Brindisi, città ad elevato rischio ambientale, ha indicato un aumento della prevalenza di Malformazioni Congenite (MC) totali, specialmente di MC cardiache e dei difetti del setto interventricolare. Questo studio caso-controllo ha indagato l'associazione tra l'esposizione materna a inquinanti ambientali e il rischio di MC.

Materiali e metodi - I casi sono i neonati dimessi entro 28 giorni di vita con diagnosi di MC e classificati seguendo i criteri previsti da EUROCAT. Per ogni caso sono stati estratti quattro controlli rappresentati da neonati senza diagnosi di MC e appaiati ai casi per sesso, stato socio economico e anno di inizio gravidanza. L'esposizione è stata stimata utilizzando i dati medi giornalieri di 3 centraline presenti a Brindisi. Ai casi e ai controlli sono stati associati il valore medio e il 90° percentile delle concentrazioni medie degli inquinanti durante il periodo di gestazione dalla terza all'ottava settimana. L'associazione tra l'esposizione della madre e la presenza di una diagnosi di MC nel neonato è stata analizzata con un modello di regressione logistica condizionata; per il rischio di MC, sono stati stimati gli *odds ratio*. L'esposizione è stata considerata come variabile sia continua sia categorica sulla base dei terzili della distribuzione degli inquinanti

Risultati e discussione - Di 194 casi di MC sono stati esclusi 5 casi di malformazioni cromosomiche, per cui le analisi hanno riguardato 189 casi di MC, di cui 81 di MCC e 44 di difetti del setto interventricolare (DSV). In generale, le concentrazioni medie degli inquinanti sono più alte nei casi rispetto ai controlli specie per le MCC e per i DSV. I risultati dei modelli con variabili di esposizione continua mostrano un incremento, non significativo, del rischio di MC associato soprattutto al diossido di zolfo (SO₂). I risultati dei modelli con variabili categoriche suddivise in terzili mostrano associazioni significative per esposizioni al 90° percentile delle concentrazioni di SO₂ con valori dell'*odds ratio* per le MC pari a 1,74 (II terzile vs I terzile, IC 95%: 1,07-2,81, *p-trend* 0,077); a 3,21 per le MCC (II terzile vs I terzile, IC 95%: 1,42-7,25, *p-trend* 0,014) e a 4,57 per i DSV; (II terzile vs I terzile, IC 95%: 1,31-15,96, *p-trend* 0,048). Non sono state osservate associazioni significative per esposizione al particolato totale sospeso (PTS). I risultati di questo lavoro mostrano qualche evidenza di aumento del rischio di MCC, in particolare di DSV, associato

all'esposizione materna all'SO₂ durante il periodo della gravidanza. È necessaria un'osservazione epidemiologica di questo fenomeno nell'area in studio attraverso la registrazione continua e sistematica del fenomeno in studio ed attraverso avanzamenti nella stima dell'esposizione.

DIAGNOSI PRECOCE, PRESA IN CARICO E TRATTAMENTO DELLE DEFORMITÀ VERTEBRALI ASSOCIATE A MALATTIE RARE

Greggi Tiziana, Maredi Elena, Baioni Andrea, Tremosini Morena, Lolli Francesco, Vommaro Francesco, Martikos Kostantino, Giacomini Stefano, Gnoli Maria, Sangiorgi Luca
Istituto Ortopedico Rizzoli, Bologna

Introduzione - Le sindromi rare sono condizioni cliniche varie ed eterogenee dal punto di vista clinico, ma le deformità della colonna si manifestano in una grande percentuale di casi. La cifoscoliosi, infatti è la deformità vertebrale che si riscontra più frequentemente in questo tipo di pazienti (fino all'80% in certe sindromi cliniche). In genere le deformità in questi pazienti insorgono precocemente, a volte anche prima dei tre anni, e hanno in genere caratteristiche di aggressività e rapida evolutività. Spesso il primo specialista al quale questi pazienti si rivolgono, spesso anche in epoca prenatale quando si repertano malformazioni ossee nel feto, è l'ortopedico esperto in deformità vertebrali. Ecco perché in questi casi l'esperienza personale del professionista è fondamentale: l'esame obiettivo è di fondamentale importanza, sia che si abbia già diagnosi certa di una particolare sindrome, sia se il paziente è al suo primo incontro con uno specialista per individuare eventuali segni caratteristici, (vd. Neurofibromatosi con le caratteristiche macchie *café ou lait*) che pongono il primo sospetto di una sindrome rara. Per la complessità del quadro clinico e la precocità d'esordio della scoliosi è necessario un approccio multidisciplinare e il più precoce possibile.

Materiali e metodi - Il nostro ambulatorio di Malattie Rare si basa quindi su questi principi: professionalità ed esperienza degli specialisti, approccio multidisciplinare con la collaborazione di Ortopedici Pediatri e Genetisti. Dal 2009 al 2012 sono stati visti in tutto 510 pazienti di cui 240 prime visite; con una crescita annua di pazienti di circa il 15%, una percentuale di pazienti ricoverati per accertamenti o intervento del 25%. In tutto i pazienti operati per deformità severa alla colonna vertebrale in età pediatrica con sistemi allungabili sono stati 11, ovvero il 6% dei pazienti visti. L'età media all'intervento chirurgico era di 7 anni e le sindromi di cui i pazienti erano affetti sono state sindrome di Escobar, scoliosi associata a cardiopatia congenita, S. di Arnold Chiari tipo 1 e siringomielia, neurofibromatosi tipo 1, Sindrome di Prader Willi, trisomia 8, artrogriposi e displasia spondilo-costale. Ogni paziente è stato studiato dal punto di vista genetico, è stata eseguita un RMN encefalo-spinale, PFR, ECOcardio e ECOaddome, valutazione neuropsichiatrica e neurologica.

Risultati e discussione - Dopo un totale di 11 allungamenti, con una media di tempo tra gli interventi per paziente ogni 11 mesi, si è ottenuta una correzione della curva toracica del 63% all'ultimo *follow-up*, passando dai 61° Cobb di media nel pre-operatorio ai 31° all'ultimo *follow-up*. Ci sono state in tutto 8 complicanze post-operatorie a lungo termine, 2 delle quali hanno richiesto un revisione chirurgica non programmata. Concludendo possiamo affermare che è importante per la gestione di questi pazienti un approccio multidisciplinare precoce con un percorso ad hoc per ogni paziente considerando per ciascuno le caratteristiche specifiche della sindrome di cui è affetto per la presa in carico il paziente dall'inizio alla fine del percorso eventualmente chirurgico.

FATTORI DI RISCHIO ALIMENTARI ED AMBIENTALI PER LE IPOSPADIE

Marcoccia Daniele (a,b), Lorenzetti Stefano (a), Mantovani Alberto (a)

(a) *Dipartimento di Sanità Pubblica Veterinaria e Sicurezza Alimentare, Istituto Superiore di Sanità, Roma*

(b) *Dipartimento di Biologia, Università di Roma Tre, Roma*

Introduzione - Le principali malformazioni del sistema riproduttivo maschile, ipospadia (incompleto e anomalo sviluppo dell'uretra e del pene; prevalenza = 2-8 casi per mille nati nei paesi occidentali) e criptorchidismo (mancata discesa di uno o di entrambi i testicoli nel sacco scrotale) possono avere un'origine comune con patologie della vita adulta quali il cancro al testicolo, e le alterazioni della spermatogenesi che riducono la qualità del seme.

Materiali e Metodi - tutte queste manifestazioni sono componenti della Sindrome della Disgenesia Testicolare (Testicular Dysgenesis Syndrome-TDS) che trova la sua origine in una "ipoandrogenizzazione" durante la organogenesi del sistema riproduttivo maschile, accompagnata da un'incompleta maturazione delle cellule del Sertoli e/o Leydig. Un fattore di rischio fortemente sospettato per l'ipospadia è l'esposizione in utero a interferenti endocrini (IE, <http://www.iss.it/inte>) ad azione estrogenica o anti-androgenica. La plausibilità di un ruolo importante per gli IE è fortemente sostenuta da studi tossicologici in vivo ed in vitro, anche del nostro gruppo di ricerca, che mostrano alterazioni del programming genito-urinario indotte da diversi IE quali contaminanti persistenti (es., PCB), pesticidi (dicarbosimidi, linuron), plasticizzanti (di-n-butil ftalato, bisfenolo A). Per contro i dati sull'essere umano sono meno univoci.

Risultati e Discussione - Studi epidemiologici effettuati in paesi con un regime di limitata regolamentazione dell'uso di pesticidi in ambito agricolo e domestico (p.es. uso del DDT in Brasile) danno forti indicazioni su un'associazione con il rischio di malformazioni congenite. Al contrario, nei paesi Europei ove è in atto una stretta regolamentazione dell'uso di prodotti fitosanitari, non vi è alcuna prova epidemiologica che i pesticidi abbiano un effetto sulla prevalenza di malformazioni congenite nelle popolazioni che vivono in zone di agricoltura intensiva. Per contro esistono evidenze di un aumentato rischio nella prole di soggetti professionalmente esposti, ove l'esposizione può essere particolarmente alta. Tuttavia, la scarsità di dati sull'esposizione a specifici gruppi di pesticidi IE rappresenta, sinora, un forte elemento di incertezza. Studi retrospettivi caso-controllo, condotti in Svezia su banche biologiche di sangue di madri con prole che presentavano ipospadie in seguito ad esposizione intrauterina a esaclorobenzene/HCB e al metabolita del DDT p,p'DDE, hanno evidenziato elevati livelli sierici di questi due principali contaminanti ambientali persistenti che erano già noti indicatori di un aumentato rischio di incidenza per le ipospadie. Uno studio condotto in Australia ha evidenziato che donne che sviluppano un ritardo della crescita intrauterino/IUGR presentano una riduzione dei globuli rossi e una carenza di folati e vitamina B12 (anemia materna), oltre ad un aumento plasmatico di omocisteina a metà gravidanza. La carenza di vitamina B12, essenziale per il metabolismo, è importante anche quando i livelli di folati sono normali o elevati. Questo studio suggerisce che i livelli di folati nell'anemia materna sono un ottimo indicatore per la IUGR e che un basso livello di folato nei globuli rossi materni e valori

elevati di omocisteina a metà gravidanza sono associati a ridotta crescita fetale. L'alimentazione può essere un fattore di rischio importante per l'ipospadia. Alcuni studi evidenziano una correlazione con l'elevato consumo di alimenti di origine animale (pesce, fegato, latticini): questo dato può evidenziare sia un'aumentata assunzione di contaminanti capaci di bioaccumulo, sia una stile alimentare nutrizionalmente sbilanciato, sia (più probabilmente) un'interazione fra questi due fattori. Il consumo in gravidanza di integratori a base di ferro e l'esposizione al fumo, noto fattore di rischio per il ritardo di crescita intrauterino o IUGR (nonché l'esposizione paterna a farmaci e pesticidi) prima e durante i primi tre mesi della gravidanza sono stati dimostrati essere dei fattori di rischio per l'ipospadia negli USA. Curiosamente, però, un recente studio iraniano che prendeva in considerazione la supplementazione di ferro e di acido folico ha evidenziato un effetto protettivo di questi due micronutrienti assunti contemporaneamente, suggerendo o la possibilità di un'azione sinergica tra diverse molecole o l'importanza del diverso status nutrizionale nell'incidenza dell'ipospadia.

UN MODELLO INFORMATIVO PER LE MALATTIE RARE

Marra Massimo, Bochicchio Mario

Dipartimento di Ingegneria dell'Innovazione, Università del Salento, Lecce

Introduzione - Per migliorare le strategie di prevenzione, diagnosi e cura delle malattie rare vi è la necessità di portare a valore ogni singola informazione sanitaria dei pazienti. Il sistema informativo delle malattie rare adottato dalle Regioni deve quindi andare ben oltre la condivisione di anagrafiche e protocolli.

Materiali e metodi - Il sistema informativo delle malattie rare proposto dal Veneto e adottato da numerose Regioni prevede una condivisione dei dati anagrafici, della esenzione e del piano terapeutico. A tale sistema è affiancata una grande banca dati nella quale far confluire quotidianamente ogni singolo dato sanitario (esami clinici, strumentali, anamnesi, ecc.) prodotto dal paziente affetto da patologie rare. L'inserimento nel sistema avviene manualmente ovvero in modalità automatiche attraverso specifiche interfacce con le apparecchiature elettromedicali. Data l'enorme eterogeneità dei dati in questione, è necessario pianificare nel tempo la tipologia dei dati da acquisire tenendo anche conto della loro importanza scientifica e al contempo della complessità di acquisizione. Il primo tema affrontato è stato quello delle curve di crescita fetale. Con alcuni ginecologi si è realizzato una banca dati alimentata dopo ogni ecografia che consente, con strumenti noti nel campo della business intelligence, la generazione di curve fetali personalizzate e dinamiche.

Risultati e discussione - I primi risultati ottenuti con la sperimentazione alle curve di crescita fetale hanno dimostrato come l'acquisizione di dati in quantità via via crescenti può portare a una migliore conoscenza del fenomeno con la possibilità di trarre utili informazioni per una diagnosi precoce. Tale metodologia deve necessariamente essere estesa alle malattie rare nel cui contesto la ridotta quantità di informazioni disponibili è probabilmente il maggiore impedimento alla scoperta di cause e terapie. La tecnologia attuale consente la creazione di grandi banche dati mondiali con quantità illimitate di dati contenuti. Emergono quindi una serie di questioni che devono essere affrontate. Per prima cosa è necessario trovare il giusto compromesso tra *privacy* del paziente e la necessità collettiva di una cura migliore. Poi vi è un problema di come rendere partecipi al progetto i medici e gli operatori sanitari affinché condividano il valore del tempo dedicato alla raccolta dati e non piuttosto un inutile e non remunerato aggravio di competenze e di tempo. Vi è anche un problema di tipo industriale connesso alla realizzazione di interfacce software/hardware per i produttori di apparecchiature elettromedicali. Infine, ma non assolutamente meno importante, vi è un problema di proprietà dei dati e di superamento, in una ottica globale, di eventuali limitazioni dettate da normative nazionali.

I "GIOCHI OLIMPICI DEL BEN...ESSERE!!"

Monacelli Guido (a), Monacelli Gian Luca (b), Taragnoloni Lucia (b)

(a) Ambulatorio Distrettuale di Dietetica e Nutrizione Clinica, USL Umbria 1, Gubbio

(b) Centro Studi Nutrizione Umana, Gubbio, Perugia

Introduzione - Nel 1987 a Gubbio è stato avviato un progetto di educazione alimentare (GUBBIO BEN...ESSERE!!) che focalizza la sua attenzione su: malnutrizione per difetto; malnutrizione per eccesso; modelli estetici contemporanei come fattore di rischio per i DCA; attività di solidarietà internazionale. Tra i temi trattati particolare attenzione è stata riservata al Network Acido Folico.

Materiali e metodi - Il progetto ha come obiettivo principale “la eliminazione e il contenimento” delle malattie e disturbi legati all'alimentazione (e più in generale a scorretti stili di vita). Negli anni successivi al 1987 le attività si sono estese in tutto il territorio dell'Alta Umbria, in 15 Comuni, coinvolgendo circa 150.000 individui. Le attività sono ascrivibili alla cosiddetta "Dietetica di Comunità", prevedendo incontri pubblici con il coinvolgimento di: - Amministrazioni Comunali - Istituzioni scolastiche - Associazioni NO Profit - Gruppi di automutuoaiuto inoltre grande attenzione è stata riservata ai Media.

Risultati e discussione - Nello specifico sono stati osservati i seguenti risultati: 1) eradicazione dell'endemi gozzigena; 2) arresto della progressione dell'obesità (stabilità del BMI nelle rilevazioni 1987-2007); 3) decrementi dei valori di pressione arteriosa in soggetti non trattati farmacologicamente; 4) aumento dell'utilizzo periconcezionale dell'acido folico dal 4% al 50% delle gestanti. Nel 2016, in occasione del trentennale del progetto, avrà luogo la prima edizione dei “Giochi Olimpici del Ben...Essere!!”. I Giochi Olimpici vogliono: 1) identificare il miglior risultato raggiungibile nei vari settori della nutrizione, allo stato attuale delle conoscenze scientifiche; 2) premiare chi raggiunge o si avvicina a tale risultato, creando un sistema di indicatori per assegnare le medaglie d'oro, argento, bronzo e targa di platino (nei casi di ottimale *follow-up*); 3) identificare i settori dove non è possibile ancora trarre delle conclusioni definitive, favorendo attività di ricerca scientifica; 4) identificare le migliori opzioni di comunicazione dei risultati, per sensibilizzare l'opinione pubblica sui temi trattati. La prima edizione sarà dedicata al tema “malnutrizione” che, oltre a differenziarsi nei vari Continenti, può avere una chiave di lettura sia scientifica che Etica.

ATTUAZIONE PROGRAMMA DI SCREENING NEONATALE ESTESO REGIONE SARDEGNA

Mura Massimo, Sanna Giuseppina, Pillai Sara, Gaviano Fabrizio, Lilliu Franco
Unità Operativa Malattie del Metabolismo e Screening Neonatale, II Clinica Pediatrica, ASL, Cagliari

Introduzione - La delibera regionale n. 12/16 del 2011, ha permesso l'avvio del programma di *screening* neonatale esteso per tutti i nuovi nati della Regione Sardegna. Nonostante il basso numero di nati (13.000 nati) la scelta di eseguire lo *screening in loco* si è basata su questi presupposti: possesso di capacità diagnostiche di II livello (dosaggio aminoacidi e acidi organici); insularità; possibilità di migliorare il *know-how* per affrontare le urgenze diagnostiche metaboliche *in loco*.

Materiali e metodi - Si è utilizzato una strategia "a basso costo": metodica non kit, non derivizzata; acquisizione dei singoli componenti (strumentazione, reattivi, software) da diverse aziende e non acquisizione di un pacchetto completo da unica azienda fornitrice; utilizzo di sistema gestionale per le anagrafiche in rete, limitando il lavoro di tipo amministrativo del laboratorio.

Malattie sottoposte a *screening*: Acidemie organiche, difetti β -ossidazione, aminoacidopatie.

Strumentazione: 2 spettrometri massa tandem, 1 GC-MS e 1 analizzatore aminoacidi.

Iter screening: consenso informato con ausilio di materiale informativo; prelievo 48 ore dalla nascita; anagrafica neonato registrata con software gestionale via web nei centri nascita utilizzando il codice a barre prestampato sul talloncino; corriere espresso dal lunedì al venerdì, tutti i giorni; esecuzione del test dal lunedì al venerdì, tutti i giorni.

I Centri nascita possono vedere via web i risultati con accesso protetto da password.

Controllo qualità: CDC Atlanta e SIMMESN.

Tre tipi di protocollo: neonati prematuri peso <1.800g; neonati dopo exsanguino-trasfusione; neonati in NPT. Viene eseguito sempre lo *screening* a 48 h, nel primo caso si ripete l'analisi dopo 14 e 28 giorni, nel secondo il prelievo viene fatto dopo 7 giorni dalla trasfusione, nei neonati in parenterale viene eseguito un nuovo prelievo dopo 48h dalla fine NPT.

Risultati e discussione - Sintesi dei risultati: sono stati sottoposti a *screening* 15.140 neonati; 308 campioni non idonei, in 269 campione insufficiente e in 39 campione soprassaturo; sono stati eseguiti 2.135 *retesting*, 595 per C3 alterata ($C3 > 3,3 \mu M$), a questi ultimi sono stati fatti i *2nd tier test* (dosaggio metilmalonico) senza richiamo del neonato, per confermare l'assenza del metilmalonico; sono stati screenati 202 bimbi in NPT e 172 per prematurità; sono stati richiamati per positività 123 neonati, *recall rate* 0,81%. Diagnosi confermate: Isovalerico acidemia, $C5(0-0,56 \mu M) = 4,94 \mu M$, rapporti $C5/C3(0,01-0,15 \mu M) = 3,84 \mu M$, $C5/C4(0,01-0,98 \mu M) = 36,75 \mu M$ e $C5/C8(0,01-1,5 \mu M) = 26,4 \mu M$; conferma molecolare; deficit materno di vitamina B12. $C3(0,2-3,3 \mu M) = 3,8 \mu M$, *2nd tier test*, metilmalonico $4,05 \mu M$, omocisteina $(3,3-8,3 \mu M) = 85 \mu M$. Madre vegana, vit. B12 materna 26 pg/ml , $(180-914 \text{ pg/ml})$; MCAD, $C6(0,01-0,25 \mu M) = 1,28$, $C8(0,01-0,31 \mu M) = 7,41$, $C10(0-0,36 \mu M) = 0,87$, $C10:1(0-0,5 \mu M) = 0,417$ e rapporto $C8/C10(0,81-1,1 \mu M) = 5,6 \mu M$; conferma molecolare; Arginino-succinicoaciduria, argininsuccinico (0-

1 μ M)=7,18 μ M. Sintomi precocissimi e diagnosi di laboratorio a 96 ore di vita. Questa scelta ha dimostrato essere la più economica, ma soprattutto ha permesso al laboratorio di incrementare il *know-how* nella gestione delle urgenze metaboliche, indispensabile all'interno della Regione (evitando la spedizione del campione fuori Regione, con allungamento dei tempi diagnostici). Inoltre con la stessa metodica è possibile eseguire lo *screening* dell'ADA-SCID che presto verrà inserito nel pannello di malattie.

INDAGINE CIVICA SULL'ACCESSO AI PROGRAMMI DI SCREENING METABOLICI NEONATALI IN ITALIA

Nardi Sabrina (a), Mannella Giulia (a), Vitale Maria (b), Aceti Tonino (c)

(a) *Campagne e Progetti Tribunale per i Diritti del Malato, Cittadinanzattiva Onlus, Roma*

(b) *Ufficio Valutazione Civica, Cittadinanzattiva Onlus, Roma*

(c) *Coordinatore Nazionale del Tribunale per i Diritti del Malato e del Coordinamento Nazionale delle Associazioni di Malati Cronici, CnAMC, di Cittadinanzattiva Onlus, Roma*

Introduzione - Il presente contributo è parte integrante del Report "Percorso nascita, indagine civica sull'accesso alle prestazioni sanitarie: *focus* sugli *screening* metabolici neonatali", realizzato da Cittadinanzattiva nel 2012 che ha analizzato le modalità di accesso da parte dei cittadini a servizi e prestazioni nell'ambito del percorso nascita ed in particolare a programmi di *screening* neonatale allargato, attraverso una rilevazione civica.

Materiali e metodi - La rilevazione svolta è un esempio di informazione civica intesa come "produzione, da parte dei cittadini e sulla base del loro punto di vista, di informazioni a partire dai dati raccolti direttamente o indirettamente e orientata alla trasformazione della realtà". Non vuole avere valore statistico. Nella rilevazione sono stati coinvolti 51 punti nascita italiani (6 per cento strutture con Parti Annui (p.a.) superiore a 2.500; 52 per cento strutture con p.a. tra 1.000-2.499; 12 per cento strutture con p.a. 800-999; 20 per cento strutture con p.a. 500-799; 10 per cento strutture con p.a. fino a 499). Gli strumenti di rilevazione (questionario/intervista rivolto ai primari dei reparti di ginecologia ostetricia; griglia di rilevazione sull'organizzazione e la qualità del servizio offerto) sono stati prevalentemente costruiti sulla base dei 14 diritti della Carta Europea dei diritti del malato. L'acquisizione dei dati e delle informazioni è avvenuta prevalentemente attraverso i referenti locali di Cittadinanzattiva

Risultati e discussione - Lo *screening* neonatale obbligatorio viene effettuato dal 96% delle strutture monitorate. Premettendo che sono le Regioni oggi a decidere se garantire ai cittadini residenti programmi di *screening* esteso, lo *screening* neonatale esteso viene eseguito dal 44% dei centri monitorati; non viene eseguito dal 48%. In particolare i programmi di *screening* allargato vengono effettuati nel 33% dei centri con p.a. superiore a 2.500; nel 42% dei centri con p.a. tra i 1.000 ed i 2.499; nel 50% dei centri con p.a. tra gli 800 ed i 999, nel 60% in quelli con p.a. tra i 500 ed i 799; nel 40% dei centri con p.a. tra 0 e 499. Il servizio è erogato gratuitamente e solo il 5% delle strutture richiede un pagamento per l'esecuzione dello *screening* (strutture del nord con p.a. tra 1.000 e 2.499). Lo spot viene garantito gratuitamente da tutte le strutture monitorate (100%). L'informazione alle coppie in merito all'esistenza di programmi di *screening* avviene in prevalenza nei corsi di preparazione al parto (33% in strutture con p.a. superiori ai 2.500; 38% in strutture con p.a. tra 1.000 e 2.499; 33% in strutture con p.a. tra 800 e 999, 60% in strutture con p.a. tra 500 e 799; 80% in strutture con p.a. tra 0 e 499) e, in misura minore, durante il ricovero. Alta la prevalenza di strutture che dichiarano di non fornire alcun tipo di informazione, specie nei punti nascita che accolgono un maggior numero di parti (67% strutture con p.a. superiore a 2.500; 35% strutture con p.a. tra 1.000 e 2.999). I dati delineano alcune tendenze che

consentono di osservare: La variegata difformità nelle modalità adottate dalle strutture rispetto all'erogazione di prestazioni e servizi. I Punti nascita che garantiscono un maggior numero di parti l'anno, rispetto alle strutture più piccole, necessitano di tempi e spazi maggiori per garantire comunicazione, informazioni e coinvolgimento attivo dei cittadini. La necessità di implementare l'informazione alle coppie sui programmi di *screening* neonatali per garantire una maggiore conoscenza ed una scelta consapevole.

DEFICIT VITAMINA B12 MATERNA E SCREENING NEONATALE LC-MS/MS

- Pasquini Elisabetta (a), Morrone Amelia (b), La Marca Giancarlo (c), Donati Maria Alice (d)
- (a) *Centro Clinico Screening Neonatale, Dipartimento Neuroscienze, Azienda Ospedaliera Universitaria Meyer, Firenze*
- (b) *Laboratorio di Biologia Molecolare e Cellulare Malattie Metaboliche, Clinica di Neurologia Pediatrica, Dipartimento Neuroscienze, Azienda Ospedaliera Universitaria Meyer, Firenze*
- (c) *Laboratorio di Biochimica e Farmacologia Screening Neonatale, Clinica di Neurologia Pediatrica, Dipartimento Neuroscienze, Azienda Ospedaliera Universitaria Meyer, Firenze*
- (d) *Sezione Malattie Metaboliche e Muscolari Ereditarie, Dipartimento Neuroscienze Azienda Ospedaliera Universitaria Meyer, Firenze*

Introduzione - La Cobalamina è una vitamina idrosolubile (B12) sintetizzata da batteri e alghe che viene assunta attraverso alimenti di origine animale. Nei neonati la carenza di vitamina B12 è dovuta principalmente alla deficienza materna e può essere peggiorata da prolungato allattamento esclusivo al seno. Nelle donne il *deficit* può essere legato a malassorbimento (gastrite atrofica, bypass gastrico, s. dell'intestino corto, infezioni parassitarie) ma la causa più comune oggi è la dieta vegan. La cobalamina ha un ruolo cruciale per la normale crescita e lo sviluppo del Sistema Nervoso. La carenza nei neonati può manifestarsi con ipotonia, convulsioni, ritardo dello sviluppo e anemia

Materiali e metodi - Dal 2002 mediante *screening* neonatale (MS/MS) abbiamo analizzato circa 400.000 neonati provenienti dalla Regione Toscana e Umbria. La C3 (Propionilcarnitina) è inclusa nei programmi di *screening* neonatale per la individuazione di acidemia propionica/metilmalonica e disturbi del metabolismo della cobalamina. Dal 2008 la messa a punto di un *2nd tier test* per acido libero (ac. propionico PA/metilmalonico MMA) con associata riduzione del *cut-off* per C3 e l'analisi combinata nella madre di acilcarnitine e omocisteina hanno consentito un aumento del numero di diagnosi di metilmalonicoaciduria secondaria a difetti di vitamina B12.

Risultati e discussione - Abbiamo identificato dal 2008 ad oggi 18 neonati con metilmalonicoaciduria secondaria a difetto di Vitamina B12, 1:12.000 nati, rispetto a 1 su 136.000 degli anni precedenti il 2008. Le analisi condotte nelle madri hanno dimostrato deficienza di vitamina B12 in relazione a dieta vegetariana o a patologia gastrointestinale. Per l'individuazione di carenza di vitamina B12 nel neonato e misconosciuta nella madre si sottolinea l'importanza della presa in carico anche della madre con analisi combinata acilcarnitine e omocisteina, in caso di *screening* neonatale (MS/MS) con *2nd tier test* positivo per MMA. I livelli di omocisteina e di MMA urinario sono più elevati nei neonati da madre con gastrite atrofica autoimmune, rispetto ai nati da madre vegetariana. La terapia con idrossicobalamina i.m nel neonato e nella madre consente una rapida normalizzazione delle alterazioni biochimiche pertanto la prevenzione di potenziali sequele neurologiche ed ematologiche. Lo *screening* neonatale in LC-MS/MS ha un ruolo importante nella diagnosi precoce della carenza di cobalamina secondaria a deficit materno.

SCREENING NEONATALE METABOLICO ALLARGATO TOSCANA-UMBRIA: 10 ANNI DI ESPERIENZA

Pasquini Elisabetta (a), Procopio Elena (a), Sacchini Michele (a), Funghini Silvia (b), Malvagia Sabrina (b), Cavicchi Catia (c), Morrone Amelia (c), La Marca Giancarlo (b), Donati Maria Alice (a)

(a) *Centro Clinico Screening Neonatale, Sezione Malattie Metaboliche e Muscolari Ereditarie, Dipartimento Neuroscienze, Azienda Ospedaliera Universitaria Meyer, Firenze*

(b) *Laboratorio di Biochimica e Farmacologia Screening Neonatale, Clinica di Neurologia Pediatrica, Dipartimento Neuroscienze, Azienda Ospedaliera Universitaria Meyer, Firenze*

(c) *Laboratorio di Biologia Molecolare e Cellulare Malattie Metaboliche, Clinica di Neurologia Pediatrica, Dipartimento Neuroscienze, Azienda Ospedaliera Universitaria Meyer, Firenze*

Introduzione - Con l'introduzione della Spettrometria di Massa Tandem (LC-MS/MS), il concetto di *screening* neonatale è cambiato da "un test per una malattia" (es. Test di Guthrie) ad "un test per molte malattie". Sulla medesima goccia di sangue è possibile analizzare e quantificare contemporaneamente acilcarnitine e aminoacidi, permettendo l'identificazione di acidurie organiche, difetti della beta-ossidazione degli acidi grassi, aminoacidopatie e difetti del ciclo dell'urea.

Materiali e metodi - Lo *screening* metabolico allargato consente l'identificazione, possibilmente in fase presintomatica, di patologie che sono rare singolarmente, ma mostrano una elevata frequenza come gruppo. Se non diagnosticate possono portare rapidamente ad *exitus* o a gravi sequele neurologiche. La diagnosi precoce mediante *screening* neonatale permette di instaurare una terapia in fase presintomatica ed offrire un adeguato consiglio genetico. Dal 2002 abbiamo avviato l'attività di *screening* neonatale in LC-MS/MS, come progetto pilota; dal 1° novembre 2004 con delibera regionale n. 800 del 02/08/2004 lo *screening* neonatale allargato in MS/MS è stato reso obbligatorio ed esteso a tutti i nati in Toscana. Dal 1° gennaio 2010 lo *screening* è esteso anche ai neonati della Regione Umbria, con un bacino complessivo di circa 45.000 neonati/anno. Ad oggi sono stati analizzati circa 400.000 neonati con diagnosi di circa 1:1.800 neonati screenati.

Risultati e discussione - Dalla nostra attuale esperienza emerge una più elevata incidenza di alcune patologie ritenute molto rare o inesistenti nella popolazione italiana; un esempio è dato dal difetto di MCAD (difetto della beta-ossidazione degli acidi grassi a catena media), che può essere responsabile di esordio acuto con *exitus* per SIDS o per S. di Reye. È pertanto possibile ipotizzare diagnosi omesse in caso di *exitus* improvviso in pazienti non sottoposti a *screening*. In Toscana e Umbria il difetto MCAD ha mostrato una incidenza pari a circa 1:27.000 neonati: tutti i pazienti, evitando i digiuni prolungati, hanno un ottimo *outcome* e non hanno presentato complicanze in corso di infezioni intercorrenti. Lo *screening* neonatale in MS/MS, è in grado inoltre di identificare alcuni errori congeniti del metabolismo nella madre come il difetto sistemico di carnitina, causa di cardiomiopatia

o morte improvvisa, pertanto l'identificazione di malattia materna misconosciuta è un beneficio aggiunto dei programmi di *screening* neonatale allargato. Lo *screening* neonatale in MS/MS necessita di grande impegno organizzativo ed elevata esperienza clinico-laboratoristica: il test positivo deve essere seguito da una rapida presa in carico del neonato sia dal punto di vista laboratoristico, per gli esami di conferma, sia dal punto di vista clinico-terapeutico. Nuovi test e protocolli (ad es. per basso peso) sono stati messi a punto e consentono di ridurre la possibilità di falsi positivi e di falsi negativi (dosaggio 3-idrossipropionato, metilmalonato, succinilacetone) evitando pertanto inutile stress o mancata diagnosi. Attualmente non c'è accordo su quali malattie debbano essere sottoposte a *screening* neonatale metabolico allargato.

STUDIO SULL'EFFICACIA INFORMATIVA DI DUE SITI WEB IN MATERIA DI SALUTE RIPRODUTTIVA

Pergola Mariano Salvatore (a), Carata Liliana (b), Morazzano Sheila (b), Passeretti Francesca (b), Leoncini Emanuele (a), Mastroiacovo Pierpaolo (a)

(a) *International Clearinghouse for Birth Defects, ICBBD, Alessandra Lisi International Centre on Birth Defects and Prematurity, Roma*

(b) *Scuola Infermieri, Ospedale S. Spirito in Saxia, Roma*

Introduzione - La popolazione generale e gli operatori sanitari utilizzano diffusamente siti web per l'informazione scientifica. Per valutare l'efficacia informativa di due siti creati da ICBBD sulla salute riproduttiva abbiamo confrontato il livello di conoscenza di donne in età fertile e infermieri prima e dopo la navigazione sui due siti.

Materiali e metodi - Due questionari, Q-A e Q-B, sono stati consegnati a due gruppi di persone. Q-A a 189 donne in età fertile (18-40 anni; scolarità 48% media inferiore, 35% media superiore, 29% laurea) contenente domande sulle opinioni e conoscenze in materia di salute riproduttiva e preconcezionale; Q-B a 200 infermieri e allievi infermieri d'ambo i sessi della Scuola Infermieri dell'Ospedale S. Spirito contenente soltanto domande sulle conoscenze. Dopo la compilazione dei questionari ad ambedue i gruppi è stato proposto di visitare i due siti web www.pensiamociprima.net e www.primadellagravidanza.it realizzati da ICBBD perché verificassero la correttezza delle risposte fornite e procedessero ad eventuali approfondimenti. Dopo circa 15 giorni, è stato somministrato loro il medesimo questionario per valutare l'eventuale miglioramento delle conoscenze. La valutazione della differenza di risposte corrette pre-post navigazione sui due siti web è stata eseguita con test del *chi-quadro*.

Risultati e discussione - L'analisi di Q-A indica che le opinioni delle donne, già sufficientemente orientate sull'importanza della prevenzione per la maggior parte degli argomenti, dopo la navigazione sui due siti web hanno subito modificazioni in senso migliorativo ma statisticamente non significative con l'eccezione dell'utilità della visita ginecologica prima della gravidanza e l'uso preconcezionale di acido folico ($p < 0,05$). La lettura dei siti ha prodotto inoltre un miglioramento del livello di conoscenza su tutti gli argomenti trattati, in particolare quelli in precedenza meno conosciuti ($p < 0,05$) quali le modalità d'uso dell'acido folico, le malattie croniche (epilessia e diabete), la rosolia ed il peso corporeo materno. L'analisi di Q-B ha rilevato per tutti i quesiti un aumento altamente significativo ($p < 0,01$) delle risposte corrette dopo la navigazione sui siti, anche per argomenti formalmente inclusi nei corsi accademici (malattie infettive e vaccinazioni), già discretamente conosciuti dall'inizio. Lo studio ha fornito elementi a favore dell'efficacia dei due siti sia nell'orientare le donne in età fertile verso comportamenti corretti che, per entrambi i campioni, nell'accrescere le conoscenze sulla salute preconcezionale. Lo studio ha dimostrato inoltre che, limitatamente ad alcuni argomenti, esiste una discreta conoscenza di base degli intervistati, che, tuttavia, non sempre si traduce in scelte o condotte coerenti senza il rinforzo offerto dalla raccomandazione del sanitario di fiducia, come dimostra la letteratura sull'uso dell'acido folico da parte delle donne in età fertile. Riteniamo pertanto che i professionisti della salute impegnati nella prevenzione possano utilmente fornire ai

propri assistiti in età fertile l'indicazione dei due siti web presi in esame. Utilizzando questa strategia informativa essi sono in grado di ridurre il tempo complessivo da dedicare all'informazione ed il conseguente rischio di rinuncia all'informazione stessa per la ripetitività dell'azione, come è presumibile possa verificarsi per i professionisti che entrano in contatto quotidiano con un alto numero di assistiti.

DIFFONDERE LA SICUREZZA ALIMENTARE SOSTENIBILE COME STRATEGIA PER LA PREVENZIONE DELLE ANOMALIE CONGENITE NEI PAESI EMERGENTI: LA RIVISTA DI NOODLES.ONLUS

Proietti Ilaria, Frazzoli Chiara, Mantovani Alberto
Dipartimento di Sanità Pubblica Veterinaria e Sicurezza Alimentare, Istituto Superiore di Sanità, Roma; Noodles Onlus Nutrition & Food Safety and Wholesomeness, Prevention, Education and Research Network, Roma

Introduzione - Sicurezza Alimentare Sostenibile è "l'insieme delle azioni volte a minimizzare le conseguenze avverse sulla salute anche della generazione futura associate alla presente sicurezza e qualità nutrizionale dell'alimento". Un importante problema di sicurezza alimentare implicante la sostenibilità per la generazione futura è l'esposizione della donna a sostanze tossiche, come ad esempio interferenti endocrini o pesticidi neurotossici, dall'inizio dell'età fertile e durante la vita gravidanza e l'allattamento, con un aumento del rischio sia per specifiche malformazioni (ad es., ipospadia, criptorchidismo) sia per disturbi a più lungo termine dello sviluppo riproduttivo, nervoso, immunitario e metabolico.

Materiali e metodi - I Paesi emergenti sono particolarmente vulnerabili dal punto di vista della sicurezza alimentare sostenibile per l'insufficiente controllo sulle sostanze tossiche, dai pesticidi ai prodotti di combustione, introdotte da crescenti fenomeni di rapida urbanizzazione, industrializzazione e dumping. In questi Paesi, le malformazioni congenite rappresentano un problema emergente, piuttosto diffuso e si stima che il loro tasso di diffusione sia pari a quello nei Paesi industrializzati. Uno strumento importante per contribuire a ridurre l'impatto delle patologie congenite ambientali è un'adeguata informazione e comunicazione pubblica per promuovere la valutazione del rischio e la prevenzione.

Risultati e discussione - Con questo obiettivo, il Network Nutrition & food safety and wholesomeness, Prevention, education and research network - NOODLES (www.noodlesonlus.org) ha sviluppato alcune delle sue principali attività. NOODLES è un'organizzazione non lucrativa di utilità sociale (ONLUS) che connette istituzioni pubbliche, università, ONG e organizzazioni sociali, professionali e scientifiche con l'obiettivo di promuovere la nutrizione, la sicurezza alimentare e il benessere nel quadro della Salute Unica - *One Health – One Prevention*. In questo ambito, Noodles ha lanciato la serie: "*Prevention without borders. Sustainable food safety: from farm to fork to womb*" ("Prevenzione senza frontiere. Sicurezza alimentare sostenibile: dal campo alla tavola, al grembo materno"). Il primo numero, uscito a luglio, contiene cinque articoli ciascuno dedicato a una diversa area tematica, nella filiera *from farm to fork*. Per la "Produzione primaria", l'articolo *An insight into Malian zootechny for sustainable intervention for primary production of fresh milk* esamina le questioni cruciali relative al settore dell'allevamento e della produzione lattiera in un grande Paese africano in fase di profondo cambiamento, come il Mali; per la "Tossicologia in cucina", l'articolo *The "hidden" burden of street foods* analizza il rischio chimico/tossicologico nella filiera del cibo di

strada, una importante fonte alimentare per la popolazione urbana dei Paesi emergenti; per la “Dieta”, l’articolo *Sustainable Food Safety: a “Consumer Safari”* in Senegal, analizza la dieta senegalese per porre le basi per l’identificazione di fattori gestibili, tra i quali l’applicazione di un approccio HACCP per i rischi tossicologici; per gli “Scenari ad alto rischio”, l’articolo: *Gender targeted prevention and female agricultural work in developing countries: hints for discussion* è dedicato soprattutto all’esposizione a pesticidi delle lavoratrici, spesso completamente prive di informazioni sui possibili rischi; infine, per la “Disseminazione”, l’articolo *Public health information and communication in cameroon: a diagnostic of the situation* riporta, un quadro sui ritardi, ma anche sugli aspetti promettenti, di un’altra realtà africana in mutamento, il Camerun. Il giornale è scaricabile da <http://www.noodlesonlus.org/journals.html>.

NUTRIZIONE DELLA DONNA IN ETÀ FERTILE NELLA PREVENZIONE PRIMARIA DELLE MALFORMAZIONI CONGENITE

Ruggeri Stefania

Centro di Ricerca per gli Alimenti e la Nutrizione, CRA-NUT, Roma

Introduzione - Evidenze scientifiche degli ultimi anni stanno dimostrando, che oltre ai folati, altri nutrienti possono essere strettamente legati alla determinazione del rischio dei difetti congeniti: carenze o eccessi di micronutrienti (es: iodio, vitamina A) ma anche di macronutrienti (es: dieta troppo ricca in zuccheri semplici o povera di omega 3). Anche obesità e sovrappeso sono fattori determinati l'aumento del rischio. È stato dimostrato che la dieta, nel suo complesso gioca un ruolo fondamentale nella prevenzione: le donne che adottano la Dieta Mediterranea hanno un rischio ridotto di nascite con spina bifida e con labiopalatoschisi. Lo scopo di questo lavoro è quello di presentare un quadro dello stato di nutrizione delle donne italiane con particolare riguardo ad alcuni nutrienti chiave per la salute pre-concezionale e valutare la necessità di promuovere un'alimentazione mirata alle donne età fertile.

Materiali e metodi - Utilizzando i risultati dell'indagine nazionale INRAN-SCAI 2005-06 e attraverso una revisione sistematica della letteratura dal 2010 a giugno 2103 sono stati valutati i livelli di assunzione delle donne italiane di alcuni nutrienti chiave (es: folati, ferro, calcio, iodio, acidi grassi saturi, polinsaturi), confrontati con i livelli di assunzione raccomandati dai nuovi LARN 2012, con le *Dietary Guidelines for Americans* 2010 (le Linee Guida più aggiornate) e valutate le fonti alimentari di questi nutrienti. È stato determinato anche l'Indice di Mediterraneità della dieta delle donne italiane.

Risultati e discussione - Dall'analisi dei dati emerge che i livelli di assunzione nelle donne adulte italiane di alcuni micronutrienti come ferro, calcio e folati sono al di sotto dei Livelli di Assunzione di Riferimento dei nuovi LARN 2012. In particolare, l'assunzione del ferro copre solo il 55% della raccomandazione e quella dei folati l'80%. L'assunzione di vitamina A (espressa come mcg/ retinolo equivalenti) è invece al di sopra della raccomandazione. Purtroppo il *pattern* alimentare delle donne italiane è sbilanciato verso il consumo di alimenti di origine animale, e quindi il livello di assunzione dei grassi saturi si attesta al di sopra dei livelli raccomandati (più del 10% dell'energia); mentre quello dei grassi polinsaturi è relativamente basso (5% dell'energia totale). La dieta delle donne è piuttosto ricca in zuccheri solubili, con percentuali al limite delle raccomandazioni (15% dell'energia totale). I consumi di alimenti di origine vegetale, cereali, verdura e frutta e legumi, sono molto limitati e l'Indice di Mediterraneità della dieta seguita dalle donne adulte è pari a 2. Da quest'analisi emerge la necessità di sensibilizzare le giovani donne ad una corretta alimentazione per la riduzione del rischio di malformazioni congenite. Le campagne istituzionali dovrebbero essere mirate non solo all'attenzione sull'apporto calorico, ma attente alla promozione del consumo di alimenti/nutrienti chiave per la salute riproduttiva e ad una maggiore qualità del *pattern* alimentare, più vicino possibile alla Dieta Mediterranea.

L'INFLUENZA GENETICA E L'ESPOSIZIONE AI FATTORI AMBIENTALI NELL'ETIOPATOGENESI DELLE SCHISI FACCIALI: L'ESPERIENZA DELLA FONDAZIONE *OPERATION SMILE*

Scopelliti Domenico, Orsini Raniero, Arangio Paolo, Marrocco Sergio, Cipriani Orlando,
Carnevale Cristina, Di Curzio Paolo
*Unità Operativa Complessa Chir Maxillo Facciale, Presidio Ospedaliero Villa Betania,
ASL RM/E, Roma*

Introduzione - Questo studio svolto nei Paesi in via di sviluppo tende a chiarire i meccanismi patogenetici che causano le schisi facciali in relazione all'esposizione dei genitori ai fattori ambientali, ricercare l'associazione di alcuni fattori di rischio con i vari tipi di schisi. Lo studio vuole essere un mezzo per la prevenzione delle schisi.

Materiali e metodi - Lo studio prevede la selezione dei pazienti affetti da schisi e dei casi controllo bambini non affetti da schisi durante lo *screening* delle missioni umanitarie da effettuarsi nei Paesi asiatici (Vietnam e Filippine), africani (Rep. del Congo) e del sud America (Peru e Messico). I criteri di inclusione nello studio prevedono la presenza di schisi facciale e l'età compresa tra i 6 mesi e i 3 anni. Sarà richiesto ai genitori il consenso informato all'esecuzione dello studio e verrà fornito ai genitori dei pazienti affetti da schisi un questionario contiene domande circa lo stato di salute, lo stile di vita e l'ambiente di vita. Infine sarà eseguito un prelievo di saliva ai genitori ed al figlio per l'analisi genomica e delle alterazioni del DNA.

Risultati e discussione - Le schisi oro-facciali sono una patologia che presenta una frequenza media di 1:1.000. La popolazione Asiatica presenta il più alto tasso di incidenza mentre la popolazione Africana la più bassa. Numerosi studi hanno dimostrato l'associazione delle schisi con il sesso, il gruppo etnico, l'area geografica e con le condizioni socio-economiche. Altri studi hanno suggerito che l'esposizione della madre durante la gravidanza a fattori come fumo e assunzione di alcuni farmaci possa giocare un ruolo nella etiopatogenesi della schisi. Quello che si intende dimostrare con questo studio è che un certo corredo genomico in associazione con una certa esposizione a fattori esterni possa aumentare l'incidenza di schisi facciali. La comprensione delle relazioni esistenti tra genoma, ambiente e fenotipo consentirà di migliorare la prevenzione della patologia malformativa nei paesi in via di sviluppo e nelle coppie con determinati corredi genomici. Inoltre questo studio apre la strada ad altri studi futuri sulla presenza di altri marcatori genetici e geni che causano schisi.

UTILIZZO DI SOSTANZE D'ABUSO E DI FARMACI AD AZIONE SUL SNC IN GRAVIDANZA: EFFETTI SUL NASCITURO E RISVOLTI MEDICO LEGALI

Sini Silvia, Sotgiu Stefano, Zoroddu Francesco, Serra Gigliola, Pastorino Myriam
Istituto di Neuropsichiatria Infantile, Azienda Ospedaliero Universitaria, Sassari

Introduzione - Numerose sostanze neuroattive, possono determinare effetti teratogeni, e/o dipendenza passiva. Effetti teratogeni si osservano in relazione all'assunzione di farmaci anticonvulsivanti, tabacco, fumo alcol. Dipendenza passiva è stata osservata in associazione ad alcol e sostanze narcotico-analgesciche: eroina, metadone, barbiturici, sedativi, ansiolitici, antidepressivi triciclici, analgesici in mono o polisomministrazione.

Materiali e metodi - Allo scopo di valutare quale fosse l'impatto sul carico assistenziale dell'uso di sostanze neuro-attive in gravidanza nel Nord-Sardegna e le conseguenze in termini di teratogenità e dipendenza passiva, abbiamo condotto uno studio di tipo osservazionale, retrospettivo. Sono state analizzate le cartelle cliniche di tutti i pazienti afferiti dal gennaio 2007 al dicembre 2012 all'Istituto di Neuropsichiatria Infantile dell'AOU di Sassari che raccoglie il bacino d'utenza di tutto il nord Sardegna. Sono stati selezionati i pazienti con storia gravidica positiva per esposizione a una o più sostanze d'abuso e/o farmaci attivi sul SNC. Per tutti abbiamo valutato la presenza di segni clinici correlati in letteratura alla teratogenicità, alla tossicità neonatale, alle alterazioni cognitive e comportamentali a lungo termine: su tutti i pazienti sono stati valutati la presenza o meno di prematurità, IUGR, sindrome da astinenza neonatale, disturbi nell'accrescimento e, al momento dell'osservazione, il fenotipo cognitivo-comportamentale, l'esame dismorfologico e, quando possibile l'inquadramento sindromico.

Risultati e discussione - Sono state analizzate 1.917 cartelle cliniche 1.028 maschi e 889 femmine tra 0 e 18 anni. Sono risultati positivi per esposizione a sostanze farmacologiche o d'abuso nel corso della gestazione 129 pazienti. Nella maggior parte dei casi è emersa l'esposizione a politerapie, e/o a più sostanze d'abuso contemporaneamente. Pertanto per ciascuna classe di sostanze è stato valutato l'uso singolo o in associazione (IA). Tra i 129 pazienti analizzati, 99 sono stati esposti a Tabacco, 11 a sostanze stupefacenti (IA), 8 ad antidepressivi SSRI, (4 IA); 7 a benzodiazepine (4 IA), 7 a farmaci anticonvulsivanti (3 IA), 6 ad alcool (IA), 2 a antipsicotici (IA), 1 a Litio. Nel lavoro vengono riportate, per ogni sostanza assunta, in associazione o isolatamente, le alterazioni riscontrate rappresentate più frequentemente da disturbi cognitivo comportamentali, sindrome da astinenza neonatale e meno frequentemente dimorfismi e sindromi definite. Conclusioni: Dal nostro lavoro è emerso che l'entità del fenomeno di esposizione durante la gestazione a sostanze neuro-attive, è tutt'altro che trascurabile: il 14% circa dei pazienti ricoverati sono stati esposti durante la vita embrionale e/o fetale a sostanze potenzialmente teratogene o causative dipendenza passiva con possibili ripercussioni prevalentemente sul piano cognitivo-comportamentale. Pertanto se pure esistono difficoltà nell'analisi e interpretazione dei risultati, correlabili al tipo di studio (retrospettivo), alla contemporanea assunzione di più sostanze e alla presenza di comorbidità e alla variabilità delle condizioni

sociali, trovano tuttavia conferma i dati che denunciano negli ultimi anni un aumento delle segnalazioni di alterazioni patologiche nei bambini nati da madri tossicodipendenti o facenti uso di sostanze neuro-attive. È stata pertanto evidenziata anche nel nostro territorio, la presenza di un allarmante problema socio-sanitario, con ripercussioni sul piano etico-giuridico. Riteniamo quindi indispensabile l'avvio di un programma di prevenzione primaria con coinvolgimento dei servizi socio-educativi, ASL, consultori, punti nascita, società scientifiche dei ginecologi e ostetrici.

SCREENING NEONATALE METABOLICO ALLARGATO IN SICILIA ORIENTALE

Sorge Giovanni, Messina Marianna, Muccilli Vera, Meli Concetta, Pittalá Annarita;
Fiumara Agata

Centro di Riferimento Regionale per la Prevenzione, Diagnosi e Cura delle Malattie Metaboliche Ereditarie dell'Infanzia, Unità Operativa-Clinica Pediatrica, Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico Vittorio Emanuele, Catania

Introduzione - Lo *screening* neonatale metabolico allargato rappresenta attualmente lo strumento principale per la diagnosi precoce delle malattie metaboliche congenite e viene regolarmente eseguito la spettrometria di massa. Tale *screening* inizia in Sicilia nel 2011 come progetto pilota finanziato dalla Regione Siciliana, con lo scopo di sottoporre a *screening* circa 50.000 nati l'anno.

Materiali e metodi - I neonati vengono sottoposti a *screening* per i difetti del ciclo dell'urea, aminoacidopatie, difetti della β -ossidazione degli acidi grassi e acidurie organiche. La raccolta dei campioni viene effettuata fra le 48 e le 72 ore di vita e gli spots di sangue essiccati su carta bibula vengono inviati in laboratorio tramite corriere. Gli analiti da analizzare vengono estratti dallo spot di sangue con una soluzione contenente standard interni marcati isotopicamente e successivamente analizzati mediante spettrometria di massa.

Risultati e discussione - L'incidenza delle malattie metaboliche ereditarie è di 1:5000 nati vivi. I pazienti affetti sono ad alto rischio di scompenso metabolico ma suscettibili di un rilevante miglioramento della prognosi se trattati precocemente. Infatti, la diagnosi precoce è essenziale per la prevenzione della disabilità neurologica permanente e quod vitam. Nella Sicilia Orientale, durante il progetto pilota, sono stati stabiliti i valori di *cut-off* per tutti gli analiti analizzando una popolazione di circa 5.000 nati a termine, sani. Fino ad ora sono stati analizzati circa 22.000 neonati ed effettuati 51 richiami. Sono state diagnosticate le seguenti patologie metaboliche: una ipermetioninemia, una citrullinemia tipo I, due acidurie metilmalonico con omocistinuria e sei casi di fenilchetonuria. Inoltre è stato diagnosticato un *deficit* di metilcrotonil-CoA carbossilasi materna. I neonati diagnosticati vengono seguiti presso il Centro di Riferimento Regionale per la prevenzione, diagnosi e cura delle malattie metaboliche ereditarie dell'infanzia, UO-Clinica Pediatrica di Catania.

GESTIONE SCREENING NEONATALE ESTESO PER LE MALATTIE METABOLICHE EREDITARIE. UN PROBLEMA DI POLITICA SANITARIA: L'ESPERIENZA DEL PIEMONTE

Spada Marco (a), Lala Roberto (b), Roccatello Dario (c)

(a) *Struttura Semplice Malattie Metaboliche, Ospedale Infantile Regina Margherita, Città della Salute e della Scienza, Torino*

(b) *Struttura Semplice Endocrinologia, Ospedale Infantile Regina Margherita, Città della Salute e della Scienza, Torino*

(c) *Centro di Ricerche di Immunopatologia e Documentazione su Malattie Rare, di Coordinamento della Rete Interregionale per le Malattie Rare del Piemonte e della Valle d'Aosta, CMID, Torino*

Introduzione - Le malattie metaboliche ereditarie rappresentano un capitolo vasto e complesso. A oggi sono note più di 300 patologie umane causate difetto metabolico geneticamente determinato. Questo numero è destinato a crescere poiché i progressi della tecnologia permettono di identificare continuamente nuove malattie. Benchè molte di queste condizioni siano singolarmente rare, è stato dimostrato che la frequenza generale delle malattie metaboliche ereditarie è dell'ordine di un caso ogni mille nascite, dato epidemiologico che sta generando nuove esigenze assistenziali in medicina.

Materiali e metodi - Attualmente sono seguiti in *follow-up* attivo circa 500 pazienti affetti da patologia ereditaria del metabolismo, molti dei quali inviati da Centri extraregionali. Oltre a pazienti in età pediatrica, vengono inviati presso questa Struttura da tutte le Aziende Ospedaliere della Regione anche i pazienti in età adulta che necessitano sia della diagnosi di malattia metabolica ereditaria che dello specifico ed altamente specializzato *follow-up* terapeutico. Attualmente circa il 30% dei pazienti seguiti ha una età superiore ai 18 anni. Tutti i pazienti afferiscono al Registro Interregionale per il Piemonte e la Valle d'Aosta delle Malattie Rare. Nel contesto di questa attività sono state avviate ed implementate varie sinergie con Strutture Cliniche di eccellenza della Medicina dell'adulto sia afferenti alla AO Città della Salute sia presso altre AO della Regione: 1) Programma di trapianto di fegato in età precoce nelle malattie metaboliche ereditarie in collaborazione con il Centro Trapianti di Fegato dell'Ospedale Molinette; 2) Approccio clinico condiviso e razionalizzazione delle risorse diagnostiche per lo *screening*, diagnosi e terapia della malattia di Pompe e delle altre glicogenosi muscolari; 3) Approccio clinico condiviso e razionalizzazione delle risorse diagnostiche per lo *screening*, diagnosi e terapia della malattia di Fabry; 4) Approccio clinico condiviso e razionalizzazione delle risorse diagnostiche per lo *screening*, diagnosi e terapia della malattia di Gaucher; 5) Coordinamento del consorzio regionale delle malattie lisosomiali da accumulo nell'ambito del Centro di Coordinamento delle Malattie Rare istituito dalla Regione Piemonte. Presso la SS "Malattie Metaboliche" avviene il *follow-up* dei neonati positivi al programma ufficiale di *screening* neonatale di massa delle malattie metaboliche, istituito nel 1982 dall'Assessorato alla Sanità della Regione Piemonte. Nell'attuale programma regionale è previsto lo *screening* neonatale per 6 condizioni:

l'iperfenilalaninemia, la galattosemia, il difetto di biotinidasi, la sindrome adreno-genitale, l'ipotiroidismo e la fibrosi cistica. L'implementazione dei programmi di *screening* neonatale con l'allargamento a molte altre malattie metaboliche oggi curabili rappresenta uno dei compiti principali della sanità pubblica. È stata istituita una Commissione Regionale per gli *Screening* neonatali presso l'ARESS-Piemonte con il fine di predisporre un progetto per l'allargamento degli *screening*.

Risultati e discussione - Come ampiamente delineato, l'AO Città della Salute e della Scienza di Torino e in generale il sistema Malattie Rare della Regione Piemonte può contare su un *background* scientifico e clinico per affrontare le nuove sfide assistenziali delle malattie metaboliche ereditarie e in particolare l'implementazione degli *screening* metabolici neonatali. Dal punto di vista biologico-laboratoristico presso l'AO è stata effettuata una centralizzazione delle attività di *screening* neonatale, *screening* pre-natale e delle attività di diagnostica biochimica di secondo livello, consentendo una efficace sinergia sia del personale dirigente che del personale tecnico. Inoltre è già disponibile presso l'AO la tecnologia per le analisi mediante Tandem Massa Spettrometria. La principale criticità nell'ambito del progetto di implementazione degli *screening* neonatali è attualmente rappresentata dalla rilevante carenza di medici strutturati, dedicati alla complessa gestione delle attività di *screening*, diagnosi, terapia, *follow-up*, consiglio genetico. A fronte della disponibilità di numerosi giovani medici che nel corso degli ultimi anni hanno completato una formazione specialista nell'ambito delle malattie genetico-metaboliche sia presso le nostre strutture sia presso Istituzioni straniere, l'assenza di una strategia nazionale e regionale che preveda, programmi, destini risorse da impiegare in via definitiva in queste attività clinico-assistenziali e scientifiche rimane il principale ostacolo per rendere operativa questa azione fondamentale di salute pubblica e di prevenzione.

PREVALENZA DELLE TRE MUTAZIONI DEL GENE HFE (H63D,C282Y,S65C) IN SOGGETTI CON SOVRACCARICO DI FERRO DELLA PROVINCIA DI BOLOGNA

Turi Rosa, Ceres Antonetta, Corvo Laura, Sitta Barbara, Capone Gabriella, Motta Roberto
Laboratorio Analisi, Ospedale Maggiore, AUSL, Bologna

Introduzione - L'Emocromatosi Ereditaria (EE) è una malattia a trasmissione autosomica recessiva caratterizzata da un progressivo accumulo di ferro, nei tessuti. Le mutazioni più frequenti, coinvolgono un gene denominato HFE (OMIM #235200) e sono: C282Y, H63D e S65C. Lo studio valuta la prevalenza delle mutazioni, in soggetti a noi pervenuti.

Materiali e metodi - È stata fatta un'indagine epidemiologica retrospettiva, da febbraio 2001 a settembre 2013, in 376 soggetti emiliani con un'età media di 40 anni, pervenuti per iperferritinemia e/o sospetta familiarità per l'EE, presso il Laboratorio Analisi della nostra Azienda. Per l'indagine molecolare abbiamo utilizzato il kit VIENNA LAB Haemocromatosis Strip Assay® Nuclear Laser Medicine. È stato effettuato un prelievo di sangue periferico in EDTA e dai linfociti è stato estratto il DNA con procedura manuale. Con una Multiplex PCR sono state amplificate specifiche regioni *target* nei geni HFE, TfR2 ed FPN1. Gli amplificati biotinilati sono stati ibridati su strisce di nitrocellulosa con adese sonde allele-specifiche. Gli ibridi biotinilati sono stati rivelati mediante metodo colorimetrico utilizzando streptavidina coniugata con fosfatasi alcalina.

Risultati e discussione - Il nostro studio è stato condotto su 376 soggetti provenienti dalla provincia di Bologna, 275 maschi (73%) e 101 femmine (27%), suddivisi in base al sesso. Abbiamo identificato 152 pazienti con mutazioni del gene HFE; i soggetti omozigoti per la mutazione C282Y sono il 2% (7/376), mentre i soggetti eterozigoti sono il 4% (17/376). L'omozigosità e l'eterozigosità per la mutazione H63D sono del 4% (16/376) e 25% (96/376) rispettivamente. Lo studio ha evidenziato l'1% (4/376) di pazienti con genotipo eterozigote per la mutazione S65C. Solo il 3% (10/376) dei pazienti esaminati ha un genotipo eterozigote composto per le mutazioni H63D e C282Y, mentre lo 0,5% (2/376) presenta un genotipo eterozigote composto per le mutazioni H63D e S65C.

Discussione: Dal nostro studio emerge una minore prevalenza dei genotipi in forma eterozigote per le mutazioni S65C e le mutazioni composte H63D e S65C e C282Y sia in forma eterozigote che omozigote e una maggiore prevalenza dei genotipi in forma eterozigote per la mutazione H63D. Diversi fattori ambientali e genetici possono influenzare l'espressione clinica della malattia. Esiti temibili della malattia sono costituiti dalla cirrosi e dalla fibrosi epatica, insieme alle disfunzioni endocrine. La diagnosi precoce o presintomatica permette la prevenzione del danno sistemico da iperaccumulo marziale. Lo *screening* molecolare delle mutazioni più frequenti dei geni coinvolti con l'espressione fenotipica della patologia, potrebbe essere un valido strumento ai fini della scelta di chi sottoporre a biopsia fra i soggetti con segnali biochimici da sovraccarico di ferro.

PROTEGGILO, CON LO SCREENING NEONATALE METABOLICO

Vaccarotto Manuela

Associazione Italiana Sostegno Malattie Metaboliche Ereditarie Onlus, AISMME, Padova

Introduzione - Dal silenzio assoluto al rumore assordante. Dalla completa indifferenza sulla questione dello *screening* neonatale allargato prima, alle conseguenze a cascata delle campagne informative promosse da Aismme e dalle altre associazioni che gravitano intorno al mondo delle malattie rare.

Materiali e metodi - Prima del 2006 tre sole Regioni in Italia effettuavano lo *screening* neonatale allargato su tutti i nuovi nati: il Lazio, la Toscana e la Liguria. Questo mentre l'Europa cominciava a discuterne e il resto del mondo, Stati Uniti in testa, lo poneva al centro dei programmi sanitari. Nell'indifferenza generale Aismme avvia nel 2006 la prima campagna nazionale sulla necessità di introdurre questo importante test su tutto il territorio italiano. Si registrano da subito ricadute importanti. Sulla gente, che per la prima volta sente parlare della possibilità di intervenire alla nascita su malattie gravissime prima che queste abbiano sviluppato danni sul neonato; sui mass media, che dimostrano una immediata sensibilità: gli spot video e radio prodotti da Aismme vanno in onda sui diversi canali nazionali e locali e appaiono articoli di denuncia e informazione su moltissimi quotidiani e riviste.

Risultati e discussione - Una sensibilizzazione che non può lasciare indifferente il mondo della politica, sin da subito sollecitato da Aismme con lettere aperte ai Ministri e agli Assessori alla Sanità delle Regioni. Arrivano così i primi finanziamenti: tre milioni di Euro con la Ministro Turco per acquistare i macchinari. Parlamentari di ogni schieramento presentano progetti di legge e comincia la presa in carico del problema su diversi tavoli. Parole, inizialmente, ma che presto sfociano, con il Ministro Balduzzi, nell'inserimento dello *screening* allargato nel Piano Nazionale sulle malattie Rare e nell'istituzione di un Gruppo di Lavoro voluto dall'istituto Superiore della Sanità proprio sull'applicazione del test. Risulta ormai evidente a tutti lo squilibrio tra i bassissimi costi del test e gli altissimi costi sociali e medici che comporta il non applicarlo. Intanto Aismme continua il lavoro a tutto campo: il tema è diventato ormai di peso e il mondo medico nel 2008 si muove per approvare le linee guida per l'applicazione del test. Anche le Regioni, pur con la lentezza tipica della politica e della burocrazia, cominciano a muoversi. Sicilia, Sardegna, Puglia, Emilia-Romagna approvano le relative delibere. Fioriscono anche i Centri *Screening*, ad oggi una quarantina. Purtroppo sono pochissimi quelli forniti di personale e attrezzatura per l'allargato e si giunge a screenare soltanto il 25% dei nuovi nati in Italia. Ma la macchina si è ormai messa in moto. A gennaio 2014 tutti i nuovi nati di Veneto, Marche, Basilicata saranno sottoposti al test e questo porterà le percentuali a salire. Rendendo sempre più necessaria, come Aismme chiede a gran voce, la realizzazione di un coordinamento nazionale per appianare le disuguaglianze tra Regioni. Un'accelerazione impensabile fino a pochi anni fa su una questione che però richiederebbe tempi ancor più rapidi. I bambini continuano a nascere, sani o malati, e le loro famiglie si trovano a dover affrontare problemi insormontabili. Così Aismme è di nuovo in prima linea, al fianco di malati e famiglie.

Offerto un supporto ai genitori nella realizzazione dello *screening* allargato fornendo direttamente il servizio, mette a disposizione un numero verde cui risponde il Centro di aiuto-ascolto. Consapevole che le emergenze non si fermano all'introduzione del test. Aismme guarda in prospettiva e chiede l'inclusione del test nei LEA, l'inserimento nei panel di malattie screenabili di tutte le patologie, comprese quelle benigne e ad esordio tardivo, e, soprattutto, sollecita l'attivazione di un percorso completo oltre allo *screening*, con il *follow-up*, la presa in carico, il trattamento e la rivalutazione.

INDICE DEGLI AUTORI

Aceti, T.; 39
Aguzzi, A.; 10
Alfei, A.; 12
Amicosante, A.M.V.; 16
Andreassi, M.G.; 30
Angeloni, A.; 19
Antonozzi, I.; 24
Arangio, P.; 49
Baioni, A.; 32
Bal, M.O.; 3; 9; 22
Barba, M.; 4
Barbon Galluppi, R.; 6; 24
Baronio, F.; 8; 9; 22
Bernardini, C.; 4
Bettocchi, I.; 3; 8; 9; 22
Biasucci, G.; 22
Bochicchio, M.; 35
Boenzi, S.; 24
Bruni, A.; 30
Bukvic, N.; 4
Buonocore, P.; 10
Calcaterra, V.; 12
Cantasano, A.; 3; 9
Capone, G.; 55
Caputo, A.; 14
Carata, L.; 44
Carbone, P.; 16
Carducci, Ca.; 19
Carducci, Cl.; 19; 24
Camevale, C.; 49
Caruso, U.; 16
Cassina, M.; 21
Cassio, A.; 3; 8; 9; 22
Castana, C.; 24
Castiglione, D.; 27
Cavicchi, C.; 42
Cena, H.; 12
Cerbo, M.; 16
Ceres, A.; 55
Cerone, R.; 16; 24
Cervino, M.; 30
Chessa, L.; 16
Cipriani, O.; 49
Clementi, M.; 21
Congiu, M.E.; 16
Conti, M.; 22
Corvo, L.; 55
Cotugno, G.; 24
Cristofori, P.; 19
Declich, S.; 26
Di Curzio, P.; 49
Di Gianantonio, E.; 21
Di Rocco, C.; 4
Dionisi Vici, C.; 16; 24
Donà, M.; 21
Donati, M.A.; 41; 42
Facchin, P.; 16
Filia, A.; 26
Fiumara, A.; 27; 52
Frazzoli, C.; 46
Funghini, S.; 42
Fusillo, M.; 12
Galante, D.; 28
Gamba, P.; 21
Gaviano, F.; 37
Giacomini, S.; 32
Giambi, C.; 26
Gianicolo, E.A.L.; 30
Giovanniello, T.; 19
Gnoli, M.; 32
Granata, O.; 16
Greggi, T.; 32
Ierullo, A.M.; 12
Incorvaia, L.; 8
La Marca, G.; 41; 42
Lala, R.; 53
Larizza, L.; 16
Latini, G.; 30
Lattanzi, W.; 4
Lelli, A.; 24
Leoncini, E.; 44
Leuzzi, V.; 19; 24
Lilliu, F.; 37
Lisciani, S.; 10

Lolli, F.; 32
 Lorenzetti, S.; 33
 Malvagia, S.; 42
 Mangia, C.; 30
 Mannella, G.; 39
 Mantovani, A.; 33; 46
 Marcoccia, D.; 33
 Maredi, E.; 32
 Marra, M.; 35
 Marrocchi, A.; 9
 Marrocco, S.; 49
 Martikos, K.; 32
 Martini, A.; 3; 8
 Massimi, L.; 4
 Mastroiacovo, P.; 44
 Mazzanti, L.; 22
 Mazzucato, M.; 16
 Meli, C.; 24; 27; 52
 Messina, M.; 27; 52
 Micaglio, E.; 21
 Michetti, F.; 4
 Monacelli, G.; 36
 Monacelli, G.L.; 36
 Monaco, F.; 24
 Morazzano, S.; 44
 Morrone, A.; 41; 42
 Motta, R.; 22; 55
 Muccilli, V.; 27; 52
 Mura, M.; 37
 Nakib, G.; 12
 Nardi, S.; 39
 Orsini, R.; 49
 Pasquini, E.; 41; 42
 Passeretti, F.; 44
 Pastorino, M.; 50
 Pelizzo, G.; 12
 Pergola, M.S.; 44
 Pession, A.; 22
 Pillai, S.; 37
 Pittalá, A.; 27; 52
 Polizzi, A.R.M.; 16
 Privitera, M.G.; 16
 Procopio, E.; 42
 Proietti, I.; 46
 Righetti, F.; 8; 9; 22
 Rizzo, C.; 24
 Rizzo, G.; 16
 Roccatello, D.; 53
 Rota, M.C.; 26
 Rozzi, E.; 22
 Ruggeri, S.; 10; 48
 Saccavino, O.; 19
 Sacchini, M.; 42
 Sangiorgi, L.; 32
 Sanna, G.; 37
 Sanseverino, A.; 16
 Santagata, S.; 19
 Scopelliti, D.; 49
 Serra, G.; 50
 Sini, S.; 50
 Sitta, B.; 55
 Sorge, G.; 27; 52
 Sotgiu, S.; 50
 Spada, M.; 53
 Stoppioni, V.; 24
 Tamburrini, G.; 4
 Taragnoloni, L.; 36
 Taruscio, D.; 16
 Tremosini, M.; 32
 Turi, R.; 55
 Vaccarotto, M.; 56
 Vitale, M.; 39
 Vitali, A.; 22
 Volta, M.; 22
 Vommaro, F.; 32
 Zoroddu, F.; 50

*Stampato da Tipografia Facciotti srl
Vicolo Pian Due Torri 74, 00146 Roma*

Roma, ottobre-dicembre 2013 (n.4) 14° Suppl.