

Lo screening neonatale metabolico allargato: uno strumento da usare con responsabilità

Monica Del Rizzo¹, Giulia Polo², Alberto Burlina^{1,2}

1. UOC di Malattie Metaboliche Ereditarie, Azienda Ospedaliera, Università di Padova

2. Centro Regionale Screening Neonatale Metabolico Allargato, Azienda Ospedaliera, Università di Padova

Screening in pediatria

Questo terzo appuntamento del *Forum* è dedicato allo screening metabolico nel neonato. Sono ormai trascorsi alcuni decenni da quando furono mossi i primi passi con lo screening per la fenilchetonuria e, successivamente, con quello per l'ipotiroidismo congenito. Le attuali metodiche di laboratorio consentono di diagnosticare contemporaneamente decine di malattie metaboliche, il che è allo stesso tempo un'opportunità e una sfida, non priva di trabocchetti e discutibili sicurezze. Si tratta, quindi, di un argomento molto "caldo". Gli Autori di questo contributo lavorano presso il Centro Screening di Padova dove, per la prima volta in Italia, fu avviato un programma pilota per lo screening allargato delle malattie metaboliche. Il Prof. Alberto Burlina, Direttore e Coordinatore del Centro, vanta numerosissimi lavori scientifici presenti in *PubMed*, è uno dei massimi esperti in Italia e nel mondo in questo campo e ha contribuito alla stesura delle raccomandazioni per lo screening neonatale delle malattie ereditarie.

Ricordiamo che chi volesse intervenire sugli aspetti oggetto di questo Forum può farlo scrivendo al direttore di *Quaderni* o a me personalmente.

Carlo Corchia - corchiacarlo@virgilio.it

È iniziata una nuova era per lo screening neonatale metabolico. Tutti gli attori che hanno come scopo la salute del bambino, in primo luogo i pediatri sia ospedalieri che di libera scelta, devono conoscere questa grande "rivoluzione"; essa è già in atto in alcune Regioni e rapidamente coinvolgerà tutto il Paese, dato il recente inserimento dello screening neonatale metabolico allargato nei LEA.

Premessa: da una malattia a un pannello di malattie

Lo screening è una modalità di indagine per evidenziare malattie e difetti che non sono ancora manifesti clinicamente e pertanto rientra nell'ambito della medicina preventiva e sociale.

Lo screening neonatale allargato per le malattie metaboliche ereditarie si basa sui seguenti criteri:

- la malattia (o difetto) oggetto dello screening è suscettibile di un qualche trattamento terapeutico;
- è indispensabile adoperare strumenti diagnostici soddisfacenti, anche se raramente attendibili al 100%;
- occorre identificare chiaramente la popolazione a rischio da esaminare;

- la malattia da evidenziare rappresenta un problema medico significativo (condizione che talora è la più difficile da soddisfare).

Su queste basi nasce, nei primi anni '60, lo screening neonatale per la fenilchetonuria (PKU).

Con il tempo, e grazie all'evoluzione tecnologica della strumentazione analitica, sono state messe a punto diverse metodiche per l'identificazione in epoca neonatale di altre patologie metaboliche: metodi radioimmunologici (per l'ipotiroidismo congenito, l'iperplasia surrenalica congenita da difetto di 21-idrossilasi, la fibrosi cistica), metodi fluorimetrici (per la galattosemia, il difetto di G6PD e il difetto di biotinidasi); questi metodi hanno sostituito nel tempo quelli di iniziazione batterica.

Attualmente, infine, con la tandem mass spettrometria (MS/MS), una tecnica che permette di identificare e quantificare le molecole in base alla loro massa, si è in grado di analizzare più metaboliti simultaneamente e quindi di indagare diverse patologie del metabolismo intermedio, quali aminoacidopatie, difetti del ciclo dell'urea, acidurie organiche, malattie mitocondriali, difetti della be-

ta-ossidazione degli acidi grassi, e anche molte patologie lisosomiali. Pertanto lo screening ci offre la possibilità di identificare precocemente i neonati affetti da numerose malattie metaboliche e di avviare una terapia adeguata prima della comparsa dei sintomi in forma acuta (scompenso metabolico acuto) o cronica.

Quali malattie vengono screenate e perché?

In ambito internazionale è tuttora aperto il dibattito sul pannello di patologie da sottoporre a screening neonatale.

Se, riferendosi ai criteri di Wilson e Jungner¹, uno dei principi cardine dello screening neonatale prima dell'utilizzo della spettrometria di massa prevedeva che la malattia sottoposta a screening avesse un'incidenza significativa, la disponibilità della nuova metodica ha aperto nuove prospettive; in particolare: perché non sottoporre a screening anche patologie molto rare, che tuttavia possono beneficiare di un trattamento precoce?

E, anche nel caso di patologie incurabili, perché non eseguire uno screening mirato a evitare possibili successivi costosi iter diagnostici e a fornire alla famiglia un *counselling* precoce per gli aspetti procreativi?

A iniziare dagli anni 2000 si è profilata l'opportunità di una revisione di questi criteri internazionali di screening, vista la crescente richiesta di salute della popolazione, una maggiore cultura della prevenzione e il miglioramento delle tecniche diagnostiche e delle possibilità terapeutiche.

Principi generali per l'applicazione dello screening neonatale metabolico allargato

Nel 2006 la Società americana di Genetica clinica ha per prima definito i criteri su cui basare lo screening e con cui fornire raccomandazioni². Tra questi:

- 1) Lo screening neonatale universale è

una responsabilità essenziale di salute pubblica fondamentale per migliorare la prognosi dei bambini affetti.

- 2) Lo sviluppo della politica di screening neonatale deve essere diretto soprattutto all'interesse di salute del neonato affetto e, secondariamente, agli interessi dei neonati non affetti, delle famiglie, dei professionisti sanitari e della popolazione in generale.
- 3) Eseguire lo screening neonatale significa molto di più che eseguire un test. Si tratta di una procedura coordinata e inserita in un sistema che deve prevedere formazione, screening, follow-up, diagnosi, trattamento e gestione, oltre alla valutazione dei risultati.
- 4) La comunicazione tra vari livelli sanitari deve essere semplice e continua in modo da assicurare una appropriata conferma di test patologici e l'adeguato follow-up dei casi identificati.
- 5) Le raccomandazioni fornite e l'appropriatezza delle condizioni scree-nate devono essere basate su evidenze scientifiche e opinioni di esperti.
- 6) Per essere inclusa nello screening, una condizione deve soddisfare i seguenti criteri minimi:
 - deve essere identificabile in una fase temporale (24-48 ore dopo la nascita) in cui non verrebbe diagnosticata clinicamente;
 - deve esistere un test di screening con appropriate sensibilità e specificità;
 - i benefici di una diagnosi precoce devono essere documentati, con interventi e terapie di dimostrata efficacia.

In base a questi e altri criteri, a ogni malattia è stato assegnato un punteggio e, in base al risultato ottenuto, le varie condizioni sono state suddivise in tre gruppi:

- a) Malattie per le quali la diagnosi precoce può prevenire un danno irreversibile attraverso interventi precoci: in questo gruppo rientrano molte malattie del metabolismo intermedio.
- b) Malattie per le quali i benefici di una diagnosi e di un trattamento precoci sono al momento meno evidenti: in questo gruppo possono essere incluse le malattie lisosomiali.
- c) Malattie in cui il danno non è mai prevenibile, anche a seguito di una diagnosi precoce.

Su queste basi sono state identificate 45 malattie metaboliche ereditarie suscettibili di screening mediante MS/MS, con rispettive indicazioni sulla "forza della

raccomandazione" per l'esecuzione dello screening e sul "grado di evidenza" del miglioramento della salute; per 25 di tali malattie la forza della raccomandazione è di grado elevato (**tabella 1**).

Ogni nazione può decidere quali di queste malattie inserire nello screening in base alla loro incidenza, alla possibilità di cure e alle condizioni organizzative. Per l'Italia le indicazioni si trovano in un documento redatto dalla Società Italiana per lo Studio delle Malattie Metaboliche Ereditarie e lo Screening Neonatale (SIMMESN)³.

Da un recente report di HTA (*Health Technology Assessment*)*, relativo all'uso di MS/MS per lo screening neonatale allargato, e da una revisione completa delle evidenze scientifiche in materia di screening neonatale del National Health Service britannico (*Expanded newborn screening: a review of the evidence*), emerge che al momento non vi è un pannello unico di malattie inserite nei programmi di screening di ogni nazione.

Il panorama italiano attuale

Dal 1992 in Italia è stato introdotto lo screening obbligatorio per tre patologie: fenilchetonuria, ipotiroidismo congenito e fibrosi cistica. Successivamente è stata data possibilità alle singole Regioni di adottare un pannello integrativo più ampio, per cui ogni Regione ha stabilito l'esecuzione di un pannello variabile, comprendente patologie quali galattosemia, leucinosi, iperplasia surrenalica congenita, deficit di biotinidasi.

Il primo progetto pilota di screening neonatale allargato mediante MS/MS risale al 1999, presso il Dipartimento di Pediatria dell'Azienda Ospedaliera di Padova, riguardante neonati di una ristretta area della Regione del Veneto per la durata di 18 mesi⁴. Successivamente nel 2004 la Toscana ha avviato per prima un programma regionale di screening allargato per le malattie metaboliche ereditarie. Altre Regioni si sono aggiunte nel corso degli anni: Campania (attualmente non vi è copertura completa del territorio), Emilia Romagna, Umbria, Sardegna, Lazio (attualmente non vi è copertura

completa del territorio), Liguria, Sicilia, Veneto.

A tutt'oggi non vi è una legge nazionale che regoli lo screening neonatale metabolico allargato; esistono solamente alcune delibere regionali che stabiliscono le modalità dello screening così come i pannelli di malattie adottati. Da quanto sopra descritto emerge un quadro di marcata disomogeneità nel territorio italiano per quel che riguarda le patologie oggetto di screening neonatale, le metodiche di laboratorio utilizzate nonché la gestione del successivo iter diagnostico-terapeutico.

Un aspetto fondamentale in questi tempi di scarse disponibilità finanziarie, aggravato dalla mancanza di un programma nazionale integrato per lo screening neonatale esteso, è quello della sostenibilità organizzativa ed economica.

Per favorire un adeguato risparmio in termini di utilizzo di strumentazioni, materiali di laboratorio e impiego di risorse umane, oltre che per garantire un'adeguata expertise da parte del personale impiegato nelle diverse fasi dello screening, è necessario che il numero di esami effettuati da ogni singolo centro non scenda al di sotto di un determinato volume minimo.

Secondo molta letteratura, la dimensione ottimale del bacino di utenza dovrebbe essere pari o superiore a 50.000 neonati/anno e comunque non inferiore a 35.000 neonati/anno. Viene inoltre raccomandato di "valorizzare le competenze e le esperienze esistenti e operare sui flussi di campioni, indirizzandoli verso le strutture già funzionanti". Data la natalità in Italia, pari a meno di 550.000 neonati/anno, è facile comprendere in che modo dovrebbe essere razionalizzato l'uso delle risorse da impiegare per i progetti di screening⁵.

L'esperienza di questi anni dimostra quanto queste raccomandazioni siano state in gran parte disattese, con la frammentazione e l'avvio di progetti di screening anche in centri con expertise non sempre ottimale, non solo per la parte iniziale laboratoristica ma anche per la gestione del follow-up clinico.

Ciò va a tradire l'obiettivo finale del pro-

* L'*Health Technology Assessment* è un approccio multidisciplinare per l'analisi delle implicazioni medico-cliniche, sociali, organizzative, economiche, etiche e legali di una tecnologia attraverso la valutazione di più dimensioni quali l'efficacia, la sicurezza, i costi, l'impatto sociale e organizzativo. L'obiettivo è quello di valutare gli effetti reali e/o potenziali della tecnologia, sia a priori che durante l'intero ciclo di vita, nonché le conseguenze che l'introduzione o l'esclusione di un intervento ha per il sistema sanitario, l'economia e la società.

tabella 1

Malattie metaboliche ereditarie suscettibili di screening con score ACMG (2006) e i criteri SIMMESN (2008)*

Gruppo	Malattia	Score ACMG	Criteri SIMMESN
AA	Fenilchetonuria	2,00	A 1
AA	Iperfenilalaninemia benigna	n/a	A 3
AA	Deficit biosintesi cofattore biopterina	2,00	A 2
AA	Deficit rigenerazione cofattore biopterina	2,50	A 2
FAO	Deficit dell'acil-CoA-deidrogenasi a catena media	1,63	A 1
OA	Acidemia glutarica tipo I	2,25	A 2
OA	Acidemia isovalerica	1,33	A 2
AA	Malattia delle urine a sciroppo d'acero	2,13	A 2
AA	Tirosinemia tipo I	1,94	A 2
FAO	Deficit del trasporto della carnitina	2,25	A 2
FAO	Deficit dell'idrossiacil-CoA-deidrogenasi a catena lunga	2,75	A 2
FAO	Deficit della proteina trifunzionale	3,50	A 2
FAO	Deficit dell'acil-CoA-deidrogenasi a catena molto lunga	2,58	A 2
OA	3-idrossi 3-metilglutarico aciduria	2,13	A 2
OA	Deficit del beta-chetotilasi	3,50	A 2
OA	Acidemia metilmalonica (A,B)	2,75	A 2
OA	Acidemia metilmalonica (Mut)	2,57	A 2
OA	Acidemia propionica	1,50	A 2
OA	Acidemia metilmalonica (Cbl C,D)	2,75	B 2
AA	Acidemia arginino-succinica	2,50	A 2
AA	Citrullinemia ASA	3,00	A 2
AA	Omocistinuria (CBS deficiency)	2,00	A 2
AA	Argininemia	3,50	B 4
AA	Citrullinemia tipo II	2,71	B 2
AA	Iper-metioninemia	1,75	B 4
AA	Tirosinemia tipo II	2,38	A 2
AA	Tirosinemia tipo III	3,63	B 2
FAO	Deficit di carnitina palmitoil-transferasi I	3,75	B 2
FAO	Deficit di carnitina palmitoil-transferasi II	3,38	A 2
FAO	Acidemia glutarica tipo II	3,38	A 2
FAO	Deficit dell'acil-CoA-deidrogenasi a catena corta	2,63	B 2
FAO	Deficit carnitina/acil- carnitina translocasi	2,58	B 2
OA	Deficit del 3-metil crotonil-CoA-carbossilasi	2,63	B 2
OA	Deficit multiplo delle carbossilasi	2,33	A 2
OA	Deficit del 2-metil butirril-CoA-deidrogenasi	2,00	B 2
OA	Aciduria 3-metil glucagonica	2,50	B 2
OA	Deficit di isobutiril-CoA-deidrogenasi	2,13	B 2
OA	Aciduria malonica	4,00	B 2
AA	Iperglicinemia non chetotica	n/a	I
AA	Deficit del piruvato-carbossilasi	n/a	I
FAO	Deficit del dienoil-reduttasi	4,00	I
FAO	Deficit del 3-OH acil-CoA-deidrogenasi a catena media/corta	4,00	I
FAO	Deficit del chetoacil-CoA-deidrogenasi a catena media	4,00	I
OA	Aciduria 2-Metil 3-idrossibutirrico	3,75	I
OA	Encefalopatia etilmalonica	n/a	I

getto di screening, che non è l'identificazione, ma il migliore outcome possibile dei neonati affetti, obiettivo raggiungibile solo con un'adeguata gestione del paziente nelle fasi di diagnosi e trattamento.

Ma lo screening non è diagnosi

L'impiego delle nuove tecnologie permette quindi di aumentare il numero e di affinare pannelli sempre più estesi di malattie diagnosticabili; devono però essere anche considerati i limiti e le peculiarità tecniche legate all'analisi⁶:

- è necessario stabilire con precisione i livelli di *cut-off* per ogni analita, in considerazione della popolazione esaminata, del tipo di campione e del valore predittivo positivo e tasso di falsi negativi per ogni patologia;
- la distribuzione della concentrazione di alcuni metaboliti nei soggetti affetti può essere in parte sovrapponibile a quella dei soggetti sani; dal momento che l'obiettivo dello screening è quello di limitare i casi mancati allo screening, spesso viene stabilito un *cut-off* basso, con conseguente aumento del numero di falsi positivi;
- i livelli di *cut-off* devono essere modificati per categorie quali neonati pretermine/di basso peso, neonati sottoposti a nutrizione parenterale o ad altri trattamenti farmacologici;
- lo stesso *marker* può essere coinvolto in diversi errori congeniti del metabolismo, alcuni dei quali non rientrano nemmeno nel pannello di patologie sottoposte a screening.

Per superare alcuni di questi limiti sono stati sviluppati i cosiddetti test di ripetizione (*Second-Tier Test*), effettuati sullo stesso campione di sangue, che misurano analiti o profili di analiti più specifici per la patologia oggetto dello screening.

In alcuni casi solo in presenza di un test di ripetizione positivo lo screening viene dato come positivo; in altri casi è indicata la ripetizione dello screening stesso (*re-testing*). Per le caratteristiche intrinseche delle metodiche dello screening, la positività non è sufficiente per porre una diagnosi di malattia metabolica ereditaria: una volta identificata una positività allo screening, è necessario che il paziente venga rapidamente indirizzato a un Centro in grado di eseguire i test diagnostici di conferma/esclusione della patologia e di avviare gli opportuni provvedimenti terapeutici⁷.

Le potenzialità dello screening tra benefici e criticità: un dibattito aperto

La domanda che dobbiamo porci è dunque: bisogna screenare tutto ciò che si può misurare o soltanto ciò che si conosce bene e si può efficacemente curare? Le opinioni in merito sono molto diverse, soprattutto a causa della mancanza di una "*evidence-base medicine*" nel campo delle malattie rare⁸. Mancano dati scientifici sicuri su molte malattie e ogni centro si avvale della propria esperienza basata sulla propria casistica.

Anche l'estrema variabilità delle malattie metaboliche ereditarie non aiuta in queste difficili decisioni: a parità di difetto enzimatico, alcuni pazienti presentano un decorso clinico molto grave, mentre altri molto più lieve; alcuni rispondono bene a una terapia dietetica o farmacologica, altri molto meno. È dunque molto difficile predire la prognosi del singolo paziente una volta diagnosticata la malattia con lo screening (diagnosi pre-sintomatica). Su larga scala ci si attende in generale un beneficio dallo screening neonatale allargato perché, aumentando i casi diagnosticati, sarà possibile cono-

scere e seguire nel tempo questi malati e poter apprendere da loro la storia naturale della malattia. A lungo termine dunque le conoscenze aumenteranno come anche le possibilità di cura. Poter agire sulla malattia in fase pre-sintomatica è inoltre la chiave della prevenzione dell'handicap, soprattutto neurologico, che deriva da queste malattie; ciò ha un innegabile valore per il singolo bambino affetto e per la società⁹.

Accanto a queste problematiche si profila naturalmente anche il problema etico. Ci si chiede, infatti, se sia etico diagnosticare una malattia metabolica in un neonato, annunciarla alla famiglia con l'ansia e il bisogno di informazione e di sostegno che ne deriva, senza poter offrire una prognosi chiara e soprattutto una terapia completamente efficace; e ancora, se sia etico "etichettare" un neonato come affetto da una malattia rara, con la medicalizzazione che ne consegue, senza sapere se effettivamente quell'individuo presenterà sintomi clinici. Un esempio di malattia per la quale si sta verificando questo tipo di problema è il deficit di beta-metilcrotonil-glicinuria: molti soggetti portatori del difetto sono asintomatici, poiché il rischio di una possibile acidosi metabolica è legato non solo alla malattia di per sé, ma anche a fattori intercorrenti e non prevedibili.

In simili circostanze le opinioni e gli atteggiamenti degli esperti, nonché delle famiglie, possono essere molto diversi.

Sul piano medico-scientifico, la diagnosi di una malattia, anche se al momento poco prevedibile e/o incurabile, fa verosimilmente avanzare le conoscenze e le possibilità di cura per il futuro.

Un altro aspetto etico dello screening è la necessità di ottenere un consenso informato prima di effettuare il test.

La maggior parte dei genitori è in genere d'accordo a effettuare un test per verificare "che tutto sia in ordine" nel loro bambino; in realtà, un'adeguata informazione sul test di screening e sulle possibili implicazioni per ogni patologia ricercata è difficilmente offerta dal personale sanitario che effettua o propone il test. Per salvaguardare questo aspetto etico dovrebbe essere intrapresa un'adeguata campagna di informazione prima di tutto nei confronti del personale sanitario (ostetriche, infermiere, personale medico); inoltre, un'esauriente informazione dovrebbe essere fornita ai genitori prima del test, cosa non sempre facilmente fattibile in considerazione dei

*Legenda tabella 1

AA: aminoacidopatie; OA: acidurie organiche; FAO: difetti della beta-ossidazione degli acidi grassi. ACMG score: punteggio riportato nel report ACMG 2006, calcolato dalla media dei punteggi di almeno due esperti nel settore, che hanno valutato su una scala da 1 a 4 le evidenze a favore o contro l'inserimento di una data condizione nel pannello considerando quattro elementi (malattia, test, diagnosi e trattamento).

Criteri SIMMESN. Forza della raccomandazione: A) Forte raccomandazione di adozione; B) Raccomandazione di adozione; C) Raccomandazione di non adozione; I) Evidenza insufficiente per fare una raccomandazione. Grado dell'evidenza: 1) derivante da studi ben progettati e ben condotti su popolazioni rappresentative; 2) sufficiente per determinare gli effetti, ma limitata dal numero, qualità o consistenza dei singoli studi; dalla generalizzabilità alla pratica routinaria; dalla natura indiretta delle evidenze; 3) insufficiente a determinare gli effetti per limiti nel numero e nel valore degli studi, per imperfezioni nel disegno o conduzione, per falle nella catena dell'evidenza; 4) eleggibile per ulteriori studi pilota.

tempi disponibili e della situazione emozionale dei genitori subito dopo la nascita del loro bambino. L'organizzazione eticamente corretta di un programma di screening neonatale esteso dovrebbe prevedere un'adeguata informazione ai genitori già in epoca prenatale, per una scelta consapevole di adesione. Considerato che in generale i futuri genitori sono attenti alle tematiche di salute riguardante il nascituro, ma propensi a pensare al proprio figlio come a un neonato sano, l'informazione dovrebbe essere chiara, corretta e precisa nello spiegare il rationale, la metodica e gli obiettivi dello screening, senza essere troppo articolata nei dettagli delle patologie.

Un altro momento delicato per la comunicazione è quello della positività dello screening, che necessita di essere gestito con professionalità ed esperienza. Sono state raccolte testimonianze e condotti diversi studi¹⁰ che dimostrano quanto possa essere negativo l'impatto a lungo termine sulle famiglie dei soggetti falsi positivi allo screening in termini di ansia nei confronti della salute del proprio figlio, che si esprime anche con un tasso di ospedalizzazione negli anni successivi tre volte maggiore in questi bambini rispetto ai coetanei. Altri studi non hanno confermato questi dati, in ragione probabilmente di una diversa qualità dell'informazione prenatale e di un migliore supporto sia nella fase di comunicazione della positività dello screening che durante la successiva fase diagnostica.

Quale ruolo per il pediatra?

L'applicazione dello screening metabolico esteso ha permesso di stimare un'incidenza complessiva di soggetti affetti di circa 1:3000 nati; ciò dimostra che queste malattie, singolarmente rare, complessivamente rappresentano un significativo gruppo di patologie su cui un sistema di prevenzione che permette diagnosi e trattamento precoci, quale lo screening, può avere un impatto fondamentale.

In un'area dove viene effettuato lo screening neonatale allargato, un errore che il pediatra deve assolutamente evitare è quello di non prendere in considerazione la possibilità di diagnosi di malattia metabolica di fronte a un bambino con sintomi compatibili con un errore congenito del metabolismo.

A questo proposito bisogna considerare che:

- esistono circa 400 malattie metaboliche ereditarie e lo screening permette al momento la diagnosi di circa il 10% di queste;
- per quanto precisa, qualsiasi strumentazione è suscettibile di errore analitico;
- è bene ricordare che alcune patologie a espressione particolarmente grave possono presentarsi nei primissimi giorni di vita quando ancora l'esito dello screening non è disponibile;
- alcune malattie del metabolismo intermedio non possono attualmente essere facilmente rilevate allo screening per la mancanza di metaboliti di riferimento.

Il pediatra e il neonatologo devono pertanto mantenere un elevato indice di sospetto di malattia metabolica ereditaria in tutte le occasioni in cui il quadro clinico possa essere compatibile con questa diagnosi, anche laddove viene effettuato lo screening.

Conclusioni

In questo forum abbiamo voluto discutere dei principali aspetti dello screening neonatale allargato, senza l'ambizione di farlo in maniera esaustiva, ma nell'ottica di favorire la consapevolezza delle potenzialità e delle criticità intrinseche allo screening stesso. Auspichiamo che questo strumento di prevenzione della salute pubblica così importante possa essere a breve equamente regolamentato e gestito dagli organi nazionali di sanità competenti.

Corrispondenza

alberto.burlina@unipd.it

1. Wilson JM, Jungner YG. Principles and practice of mass screening for disease. *Bol Oficina Sanit Panam* 1968;65:281-393.

2. American College of Medical Genetics. Newborn Screening Expert Group. Newborn screening: toward a uniform screening panel and system. *Genet Med* 2006;8:1S-11S.

3. Società Italiana per lo Studio delle Malattie Metaboliche Ereditarie e lo Screening Neonatale. Linee guida per lo screening neonatale esteso e la conferma diagnostica, 2008. <http://www.simmesn.it/it/documents/glexpnbs2008.pdf>.

4. Burlina AB, Giordano G, Catuogno S, Zacchello F. The role of tandem mass spectrometry in the diagnosis of metabolic disease: the experience in the Veneto area. *Ital J Pediatr* 2001;27:766-73.

5. Carbone P, Sanseverino A, Granata O, Polizzi A, Taruscio D. Lo screening neonatale esteso: un modello operativo per la prevenzione delle malattie metaboliche congenite (MMC). *Not Ist Super Sanità* 2013;26(Suppl 1):6-9.

6. Sutton VR, Graham BH. Newborn Screening for Inborn Errors of Metabolism – Introduction and approaches for confirmation. *Inborn Errors of Metabolism: From Neonatal Screening to Metabolic Pathways*. Oxford University Press, 2014.

7. Sparks SE. Update on newborn screening. *N C Med J* 2013;74:514-7.

8. Bonham JR. Impact of new screening technologies: should we screen and does phenotype influence this decision? *J Inher Metab Dis* 2013;36:681-6.

9. Cornel MC, Rigtter T, Weinreich SS, et al. A framework to start the debate on neonatal screening policies in the EU: an Expert Opinion Document. *Eur J Hum Genet* 2014;22:12-7.

10. Timmermans S, Buchbinder M. *Saving babies? Chicago: The consequences of newborn genetic screening*. The University of Chicago Press, 2013.