

**GENERALITA' SULLE MAL.
CONGENITE ED APPROCCIO
CLINICO DIAGNOSTICO AL
BAMBINO CON PATOLOGIA
CONGENITA**

www.fisiokinesiterapia.biz

LE MALATTIE GENETICHE

Non è più accettabile considerare le malattie genetiche come rare.

Non esiste branca della medicina che non sia interessata in qualche modo dalle malattie congenite.

Non esiste specializzazione medica o chirurgica che non si confronti quotidianamente con patologie su base genetica la cui frequenza rende consapevoli che non siamo di fronte ad un problema limitato ad un singolo individuo ma esteso all'intera società.

I promettenti successi ottenuti sia nel campo preventivo che diagnostico che terapeutico in queste malattie, fanno sperare in un futuro molto promettente che porterà sicuramente ad una maggiore consapevolezza ed efficacia nell'affrontare questa patologia.

Anche se questa speranza riguarda principalmente le malattie congenite più gravi, va sottolineato come la numerosità di queste renda il cammino molto lungo e difficile.

MALATTIE CONGENITE

- **INTERESSE MONDO SCIENTIFICO:**

- Problema di sanità pubblica
- Nuove tecnologie diagnostiche

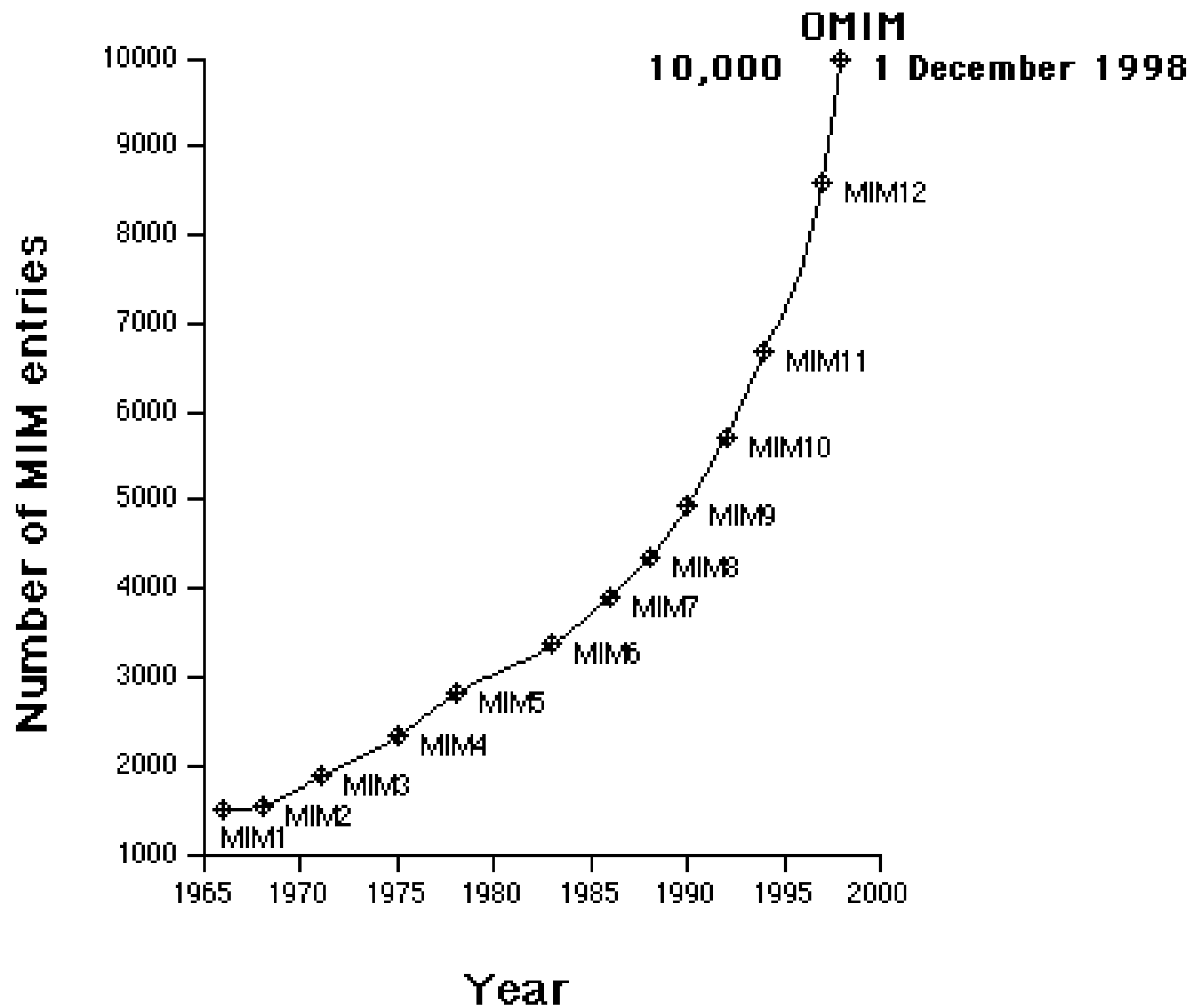
- **RUOLO DEL PEDIATRA:**

- Acquisire competenze
- Ruolo di “ filtro ” diagnostico
- Presenza in carico assistenziale

Forte attrattiva della genetica

- possibilità finalmente di attribuire una causa ad una malattia;
- possibilità finalmente di comprendere i meccanismi patogenetici;
- possibilità di applicare correttamente nuove possibilità diagnostiche e terapeutiche.

Number of Entries in *Mendelian Inheritance in Man*



OMIM: STATISTICHE (aggiornato al 27/09/2004)

AUTOSOMICHE	14637
X-LINKED	868
Y-LINKED	54
MITOCONDRIALI	62
<hr/>	
TOTALE	15621

OMIM Statistics for October 18, 2003

All Entries : 14835

Established Gene Locus (*) : 11030

Phenotype Descriptions (#) : 1414

Other Entries () : 2391

Autosomal Entries : 13909

Established Gene Locus (*) : 10389

Phenotype Descriptions (#) : 1287

Other Entries () : 2233

X-Linked Entries : 823

Established Gene Locus (*) : 563

Phenotype Descriptions (#) : 104

Other Entries () : 156

Y-Linked Entries : 43

Established Gene Locus (*) : 41

Phenotype Descriptions (#) : 0

Other Entries () : 2

Mitochondrial Entries : 60

Established Gene Locus (*) : 37

Phenotype Descriptions (#) : 23

Total gene map loci: 8784

chromosome 1 : 835

chromosome 2 : 549

chromosome 3 : 466

chromosome 4 : 337

chromosome 5 : 420

chromosome 6 : 538

chromosome 7 : 400

chromosome 8 : 312

chromosome 9 : 318

chromosome 10 : 297

chromosome 11 : 553

chromosome 12 : 451

chromosome 13 : 155

chromosome 14 : 264

chromosome 15 : 250

chromosome 16 : 328

chromosome 17 : 508

chromosome 18 : 136

chromosome 19 : 578

chromosome 20 : 200

chromosome 21 : 117

chromosome 22 : 219

chromosome X : 518

chromosome Y : 35

STATISTICHE OMIM

aggiornato al 1/10/04

Geni a sequenza nota	9841
Geni con sequenza e fenotipo noti	392
Descrizione fenotipo, basi molecolari note	1629
Fenotipo mendeliano, basi molecolari non no	1421
Altro, fenotipi con sospetto di base mendeliana	2338
TOTALE	15621



OMIM Update List

The following is a list of all Updates to NCBI OMIM since the creation of the database in December, 1995.

[October 2003](#) (35 New Entries, 306 Changed)

[September 2003](#) (76 New Entries, 618 Changed)

[August 2003](#) (70 New Entries, 548 Changed)

[July 2003](#) (72 New Entries, 650 Changed)

[June 2003](#) (100 New Entries, 605 Changed)

[May 2003](#) (107 New Entries, 809 Changed)

[April 2003](#) (77 New Entries, 816 Changed)

[March 2003](#) (78 New Entries, 708 Changed)

[February 2003](#) (62 New Entries, 745 Changed)

[January 2003](#) (85 New Entries, 752 Changed)

[December 2002](#) (66 New Entries, 526 Changed)

[November 2002](#) (63 New Entries, 697 Changed)

[October 2002](#) (74 New Entries, 765 Changed)

[September 2002](#) (72 New Entries, 712 Changed)

[August 2002](#) (66 New Entries, 575 Changed)

[July 2002](#) (45 New Entries, 578 Changed)

[June 2002](#) (86 New Entries, 639 Changed)

[May 2002](#) (111 New Entries, 614 Changed)

Ruolo di “filtro” diagnostico

- Conoscere per “riconoscere”
- Porre un corretto sospetto clinico
- Impostare in modo corretto un iter diagnostico

Contributo delle malattie Mendeliane al management di alcune malattie croniche

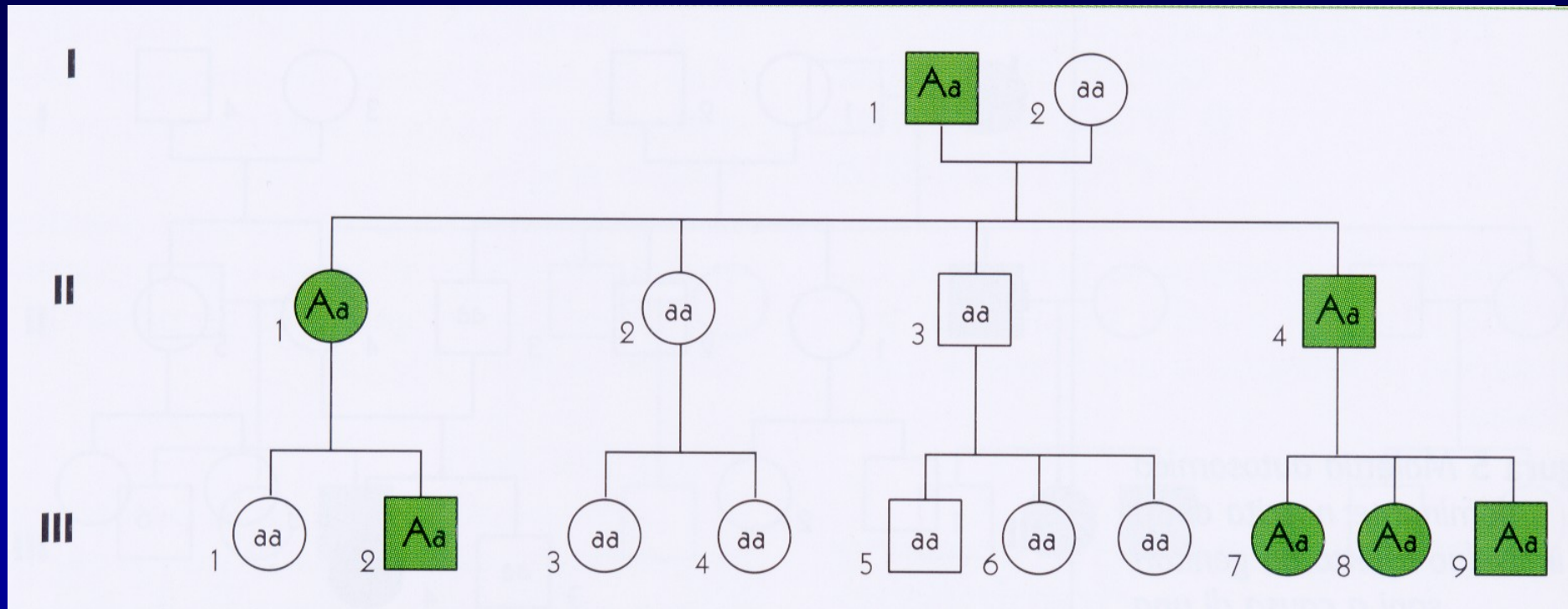
- **Il riconoscimento della natura ereditaria di alcune malattie croniche permette di effettuare un miglioramento della “health care”.**
- **Alcune di esse sono rappresentate da disordini cardiovascolari, altre da cancro comuni, etc. e sono per lo più a trasmissione AD (67,7%) ed il test genetico è disponibile nel 55% di esse.**
- **L'individuazione di una trasmissione ereditaria permette di sospettare la malattia prima ancora che si manifesti**
- **Ciò comporta la possibilità di definire strategie volte alla prevenzione ed al management delle malattie.**

Presa in carico assistenziale

- Sostenere il paziente e la sua famiglia;
- Programmare follow up
- Identificare iter riabilitativo

CLASSIFICAZIONE: classi eziologiche

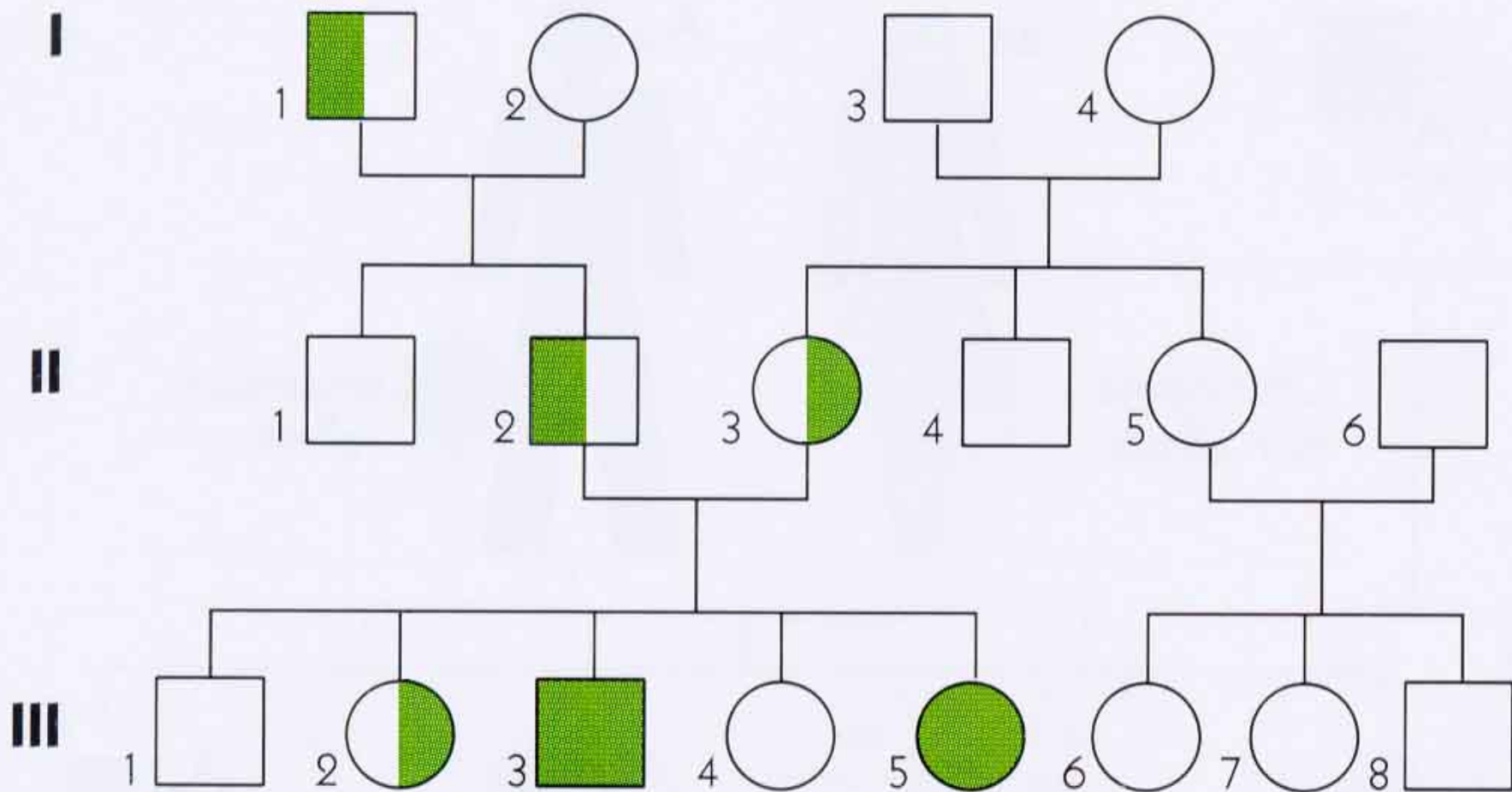
- **GENICHE (MENDELIANE):**
 - Autosomiche (dominanti recessive)
 - X-Linked (dominanti – recessive)
 - Y-Linked
- **CROMOSOMICHE:**
 - Anomalie numeriche
 - Anomalie strutturali
 - Mosaicismi
- **MITOCONDRIALI**
- **MULTIFATTORIALI**
- **TERATOGENI:**
 - Fisici
 - Chimici
 - Infettivi
 - Malattie materne



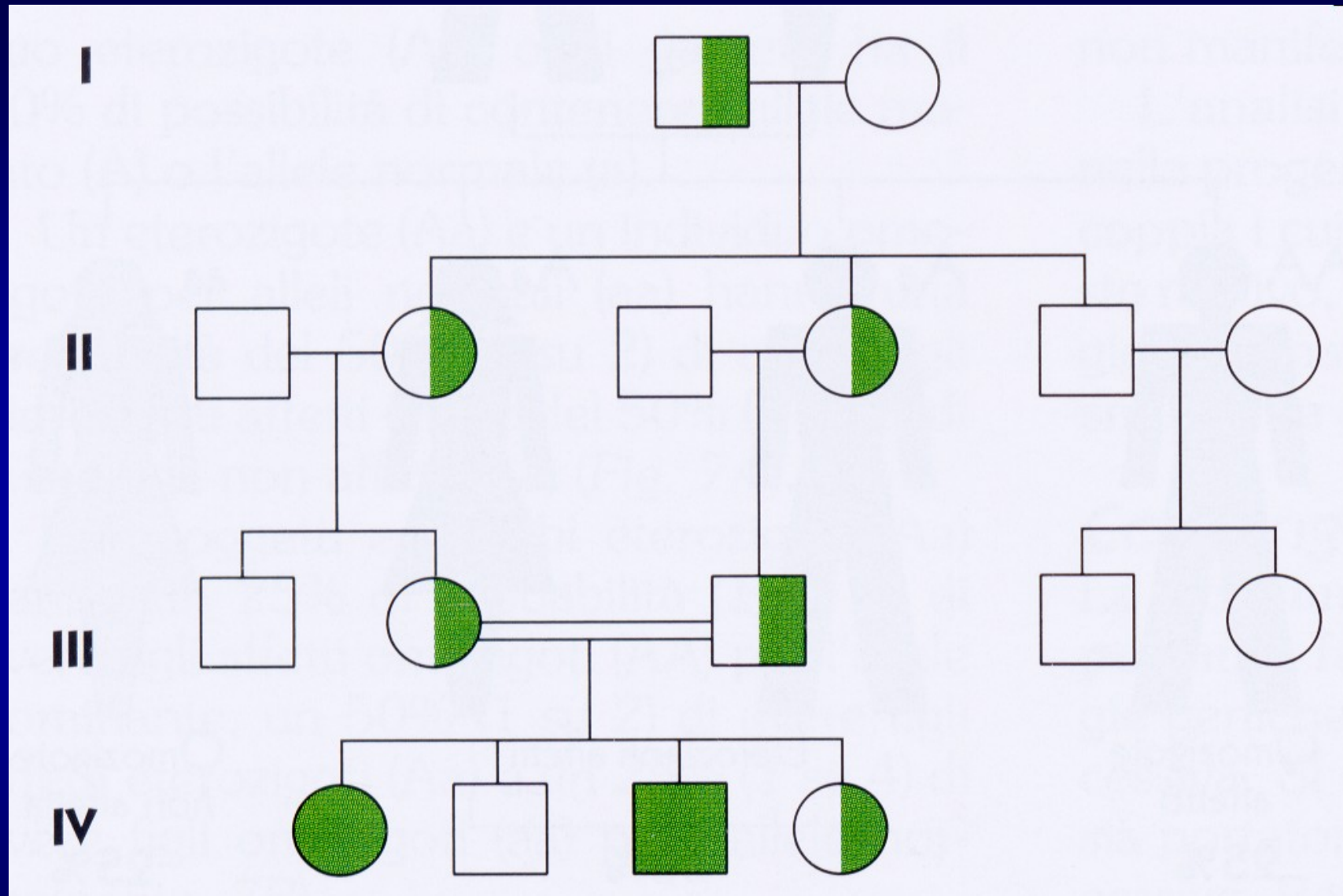
*esempio di trasmissione di malattia autosomica **dominante***

ESEMPI DI MALATTIE A TRASMISSIONE AUTOSOMICA DOMINANTE

- **ACONDROPLASIA**
- **SFEROCITOSI**
- **RENE POLICISTICO TIPO 1 ADULTO AUTOSOMICO DOMINANTE**
- **DISTROFIA MIOTONICA**
- **BRCA-1-2-3**
- **RETINOBLASTOMA**
- **SCLEROSI TUBEROSA**
- **SINDROME DI MARFAN**
- **NEUROFIBROMATOSI**



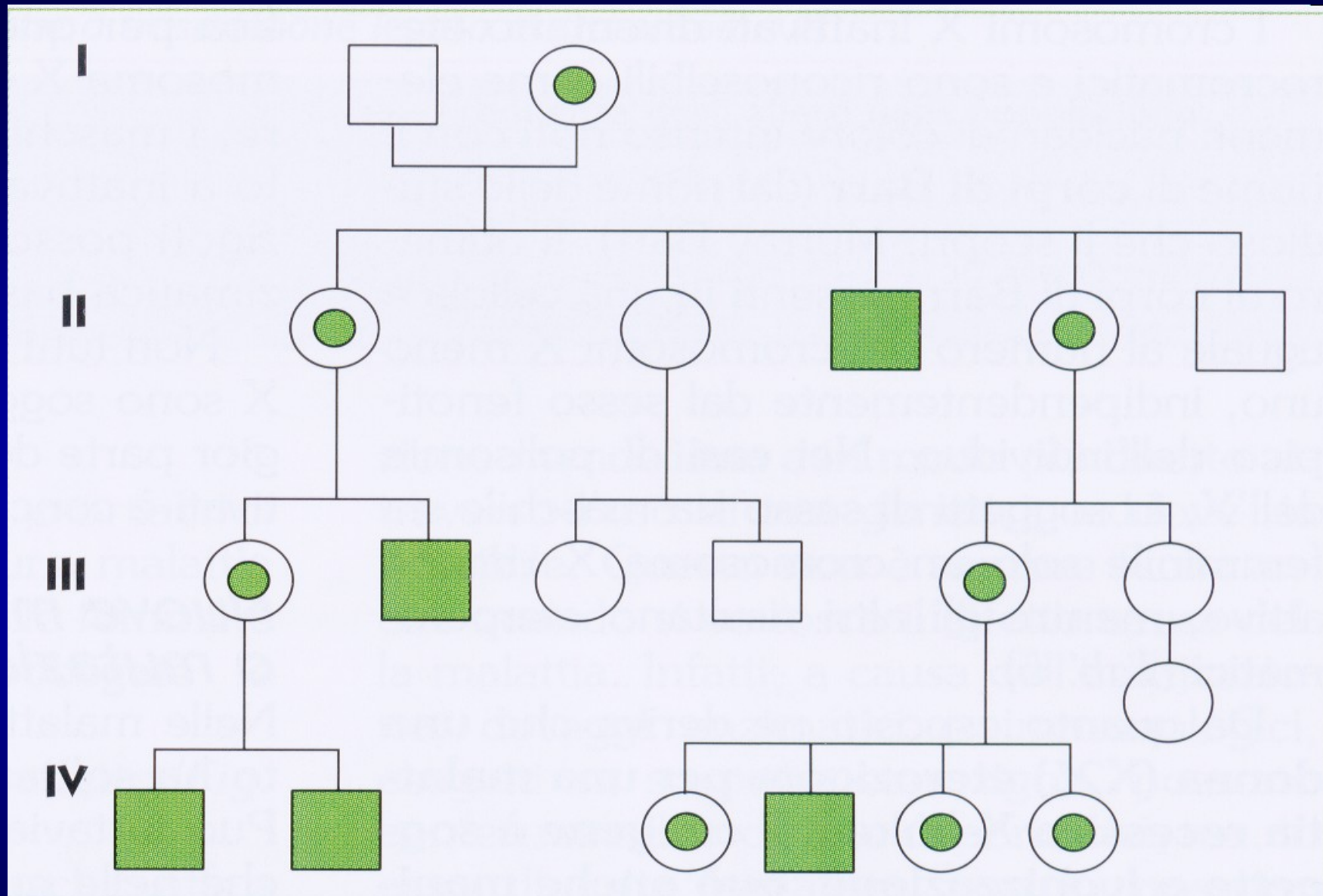
*esempio di trasmissione di malattia autosomica **recessiva***



*esempio di trasmissione di malattia autosomica **recessiva** (consanguineità)*

ESEMPI DI MALATTIE A TRASMISSIONE AUTOSOMICA RECESSIVA

- **FENILCHETONURIA**
- **GALATTOSEMIA**
- **BETA-TALASSEMIA**
- **FIBROSI CISTICA**
- **MALATTIA DI TAY-SACHS**
- **MALATTIA DI NIEMANN-PICK**
- **ADRENOLEUCODISTROFIA NEONATALE**
- **RENE POLICISTICO TIPO II AUTOSOMICO RECESSIVO**
- **DEFICIT DI ALFA-1-ANTITRIPSINA**
- **MALATTIA DI WILSON**
- **ALCUNE MUCOPOLISACCARIDOSI (HURLER, SANFILIPPO, MAROTEAUX-LAMY)**



*esempio di trasmissione di malattia **X-linked** recessiva*

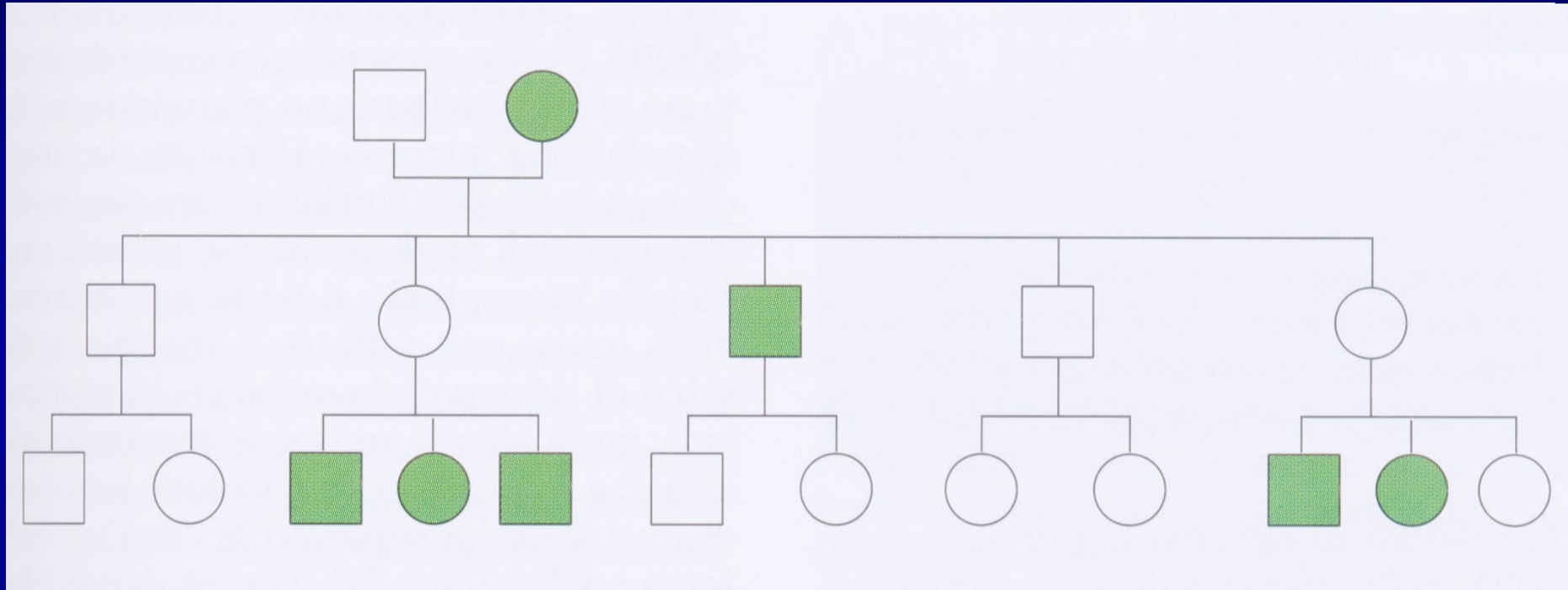
MALATTIE AD EREDITARIETA' RECESSIVA LEGATA ALLA X

- **DISTROFIA MUSCOLARE PROGRESSIVA DI DUCHENNE**
- **EMOFILIA A e B**
- **SINDROME DI MARTIN-BELL o della X fragile**
- **ITTIOSI DA DEFICIT DI STEROIDOSULFATASI**
- **ADRENOLEUCODISTROFIA TIPO ADULTO**
- **AGAMMAGLOBULINEMIA DI BRUTON**
- **SINDROME OCULOCEREBRORENALE DI LOWE**
- **ALBINISMO ASSOCIATO A SORDITA'**
- **FIBROELASTOSI ENDOCARDICA (SINDROME DI BARTH)**
- **SINDROME DI MENKES**
- **MUCOPOLISACCARIDOSI TIPO HUNTER**

ANOMALIE CROMOSOMICHE

- **ANOMALIE NUMERICHE:** trisomie, monosomie, triploidie, tetraploidie
- **ANOMALIE STRUTTURALI:** delezioni, duplicazioni, inversioni, traslocazioni
- **MOSAICISMI**

MALATTIE MITOCONDRIALI



*esempio di trasmissione di malattia **mitocondriale***

MALATTIE MITOCONDRIALI

“LA PATOLOGIA MITOCONDRIALE E’ :”

- **SICURA** *quando si trova una mutazione patogenetica*
- **MOLTO PROBABILE** *quando è ereditata dalla madre*
- **PROBABILE** *in presenza di fenotipo tipico*
- **POSSIBILE** *quando le caratteristiche cliniche sono “mitocondriali” o quando è presente un insieme inusuale di sintomi quali:*
 - *encefalopatia progressiva*
 - *mioclonie*
 - *retinite pigmentosa*
 - *atrofia ottica*
 - *perdita dell’udito*
 - *acidosi lattica*
 - *stroke*
 - *ptosi palpebrale*
 - *intolleranza all’esercizio fisico*

MALATTIE MITOCONDRIALI: QUADRI CLINICI

- **Myoclonus Epilessia Ragged Red Fiber** (a questi si possono associare lipomi, atassiacerebellare, spasticità, demenza, atrofia ottica)
- **Mitochondrial Encefalopatia Lactic Acidosis Stroke-like** (può essere associata a demenza, cefalea episodica, sordità)

MALATTIE MULTIFATTORIALI

- **MALFORMAZIONI ISOLATE:** *CARDIOPATIE, DIFETTI DEL TUBO NEURALE, LPS, ESTROFIA DELLA VESCICA, PIEDE TORTO, DISPLASIA CONGENITA DELL'ANCA etc.*
- **IPERTENSIONE**
- **ULCERA GASTRICA**
- **SUSCETTIBILITA' AI TUMORI**
- **NUMEROSE FORME DI MALATTIE PSICHIATRICHE**

Epidemiologia: “Rare, ma quanto?”

- La patologia congenita nel suo insieme colpisce circa il **3-5%** di tutti i nati (forme gravi e lievi).
- 30% diagnosi di ammissione nei reparti pediatrici
- Sono la causa di circa il 20-25% della natimortalità e del 45% della mortalità perinatale.
- Sono la causa di circa la metà di tutti i ritardi mentali.

Epidemiologia: probabile sottostima

- Capacità di accertamento diagnostico
- Criteri operativi di inclusione ed esclusione dei casi considerati
- Indagini basate sui casi rilevati tra i nati in ospedale
- Età di rilevamento (MC renali, cardiache)
- Linea di demarcazione tra normalità morfologica e dismorfismo congenito

Epidemiologia: frequenza

- La frequenza delle Malattie Congenite, se considerate **singolarmente**, varia da:
 - un caso su 125 per le cardiopatie
 - un caso su 700 per la s. di Down
 - un caso su 3.000 per la s. di Duchenne
 - un caso ogni 3.000-5.000 nati per l'ernia diaframmatica e l'agenesia renale
 - un caso ogni 20.000 nati per la gastroschisi
 - meno di un caso ogni 100.000 nelle forme più rare (p.es. albinismo)

Epidemiologia: numerosita'

- Ma se considerate nel **loro insieme** vengono stimate:
 - **GENICHE:** oltre **15.000***
 - **CROMOSOMICHE:** potenzialmente **infinite**

(*esattamente 15.621 raccolte nel catalogo Victor McKusik
“Mendelian Inheritance in Man” al 1 ottobre 2004)

	2003 *	2004**
• MENDELIANE	13791	14637
• X-LINKED	820	868
• Y-LINKED	43	54
• MITOCHONDRIAL	60	62
• MULTIFATTORIALI	non quantizzabili	

*OMIM STATISTICS 25 ago. 2003

** OMIM STATISTICS 27 sett. 2004

Epidemiologia: cause delle malattie congenite

- **CAUSE NOTE: 70 %**

- Anomalie cromosomiche 2,3 %
- Anomalie geniche 4,5 %
- Ez.Multifattoriale 58,4 %
- Teratogeni 8 %

- **CAUSE SCONOSCIUTE: 30 %**

Epidemiologia: frequenza

- GENICHE 1 : 100
- CROMOSOMICHE 1 : 200
- MULTIFATTORIALI 3-4 : 100

CURIOSITA' SUI GENI

- **GENI RECETTORI DELLA DOPAMINA. DRD1 – DRD2**
 - Coinvolti nella suscettibilità alla tossicodipendenza
 - Coinvolti nel determinismo del primo rapporto sessuale
- **GENI CHE REGOLANO IL MET. DELLA DOPAMINA D4DR**
 - Associati a:
 - *voglia di novità
 - *estroversione
 - *emozionalità positiva

**La dopamina è il mediatore chimico della sensazione del piacere
SE IL RECETTORE E' PIU' LUNGO, MAGGIORE E' L'INTENSITA' DEI
CARATTERI POSITIVI**

CURIOSITA' SUI GENI

- GENI CHE REGOLANO IL METABOLISMO DELLA SEROTONINA
- Associati a:
 - desiderio di suicidio
 - visione negativa della vita
 - depressione

MEZZI PREVENTIVI DELLE MALATTIE CONGENITE

Screenings neonatali

Screenings di popolazione

Consulenza genetica

Diagnosi prenatale

Indagini prenatali su siero materno

Fecondazione artificiale

CONSULTORIO GENETICO

- **CORRETTA DETERMINAZIONE DEL RISCHIO:**
 - Rischio di occorrenza
 - Rischio di ricorrenza
- **COMPRESIONE NATURA, STORIA CLINICA DELLA PATOLOGIA:**
 - Prognosi
 - Complicanze
 - Eventuali terapie

LIMITI:

- Basso successo diagnosi
- Sovrapposizione dei quadri
- Capacità specifiche (Occhio clinico)
- Variabilità del quadro con il tempo

SINDROME DI PRADER-WILLI

- **ETA' NEONATALE**

- **ipotonia**
- pianto debole
- difficoltà di adattamento
- **insufficiente incremento ponderale (failure to thrive)**
- **ipotermia**
- ipogenitalismo

SINDROME DI PRADER-WILLI

- **DOPO 1 ANNO DI VITA**

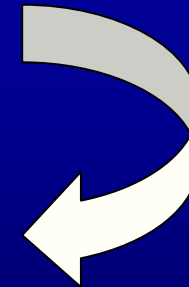
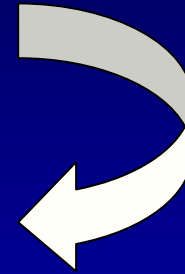
- ritardo mentale globale
- **bulimia**
- **obesità**
- acromicria
- tendenza alla sonnolenza
- **febbre sine materia**
- problemi dentari

- **SINDOMI MALFORMATIVE**

- **ANOMALIE CROMOSOMICHE**

- **MALATTIE DEL METABOLISMO**

- **FENOTIPO NORMALE**



ECCEZIONI

- **sindromi cromosomiche con quadro clinico relativamente normale: S. Klynefelter, (47,XXY, XYY, Tripla X, etc.**
- **Patologie da anomalie dei perossisomi con quadro clinico alterato: condrodistrofia punctata tipo rizomelico, sindrome di Smith-Lemli-Opitz**

***APPROCCIO CLINICO AL
BAMBINO CON
SOSPETTA MALATTIA
CONGENITA***

ANAMNESI: gestazionale

- Malattie croniche materne
- Esposizione teratogeni
- Movimenti fetali attivi
- Liquido amniotico
- Età gestazionale
- Modalità del parto
- Età materna
- Attività lavorative rischiose

ANAMNESI: familiare

- Consanguineità
- Malattie croniche
- Cause di morte
- Abortività multipla
- Mortalità perinatale
- Soggetti con malformazioni congenite
- Ritardo psichico
- Deficit sensoriali
- Malattie neurologiche invalidanti progressive

ANAMNESI: personale

- Storia neonatale
- Status neonatale
- Decorso neonatale
- Accrescimento
- Sviluppo psicomotorio
- Stato di salute in generale

ESAME FISICO ACCURATO

- **Parametri auxologici**
- Ricerca malformazioni maggiori
- Ricerca dismorfismi:
 - anomalie minori
 - varianti morfogenetiche
- Valutazione dei sintomi

SINDROMI DA OVERGROWTH

- **Sindrome di Sotos**
- **Sindrome di Beckwith- Wiedemann**
- **Sindrome di Proteus**
- **Sindrome di Weaver**
- **Sindrome di Bannayan-Riley-Ruvalcaba**
- **Sindrome di Marshall- Smith**
- **Sindrome di Elejalde**
- **Neurofibromatosi**
- **Sindrome MORFAN (Mental retardation, Overgrowth, Remarkable Facies, Achantosis Nigricans)**

ESAME FISICO ACCURATO

- Parametri auxologici
- **Ricerca malformazioni maggiori**
- Ricerca dismorfismi:
 - anomalie minori
 - varianti morfogenetiche
- Valutazione dei sintomi

ESEMPI DI MALFORMAZIONI MAGGIORI ISOLATE

- Anencefalia
- Labio-palatoschisi
- Cardiopatie congenite
- Difetti del tubo neurale
- Lussazione congenita dell'anca
- Piede torto
- Stenosi del piloro

**(Nelson Textbook of Pediatrics)*

ESAME FISICO ACCURATO

- Parametri auxologici
- Ricerca malformazioni maggiori
- **Ricerca dismorfismi:**
 - **anomalie minori**
 - **varianti morfogenetiche**
- Valutazione dei sintomi

ANOMALIE MINORI

“ tutte quelle caratteristiche somatiche che cadono al di FUORI dello spettro di variabilità considerato normale”

ANOMALIE MINORI

- **ISOLATE:**

- 4-5 % della popolaz.generale
- Familiarità
- 14% dei neonati

- **ASSOCIATE:**

- 0,8% neonati ha due anomalie minori

ANOMALIE MINORI

- **DUE anomalie minori:** rischio di difetti maggiori è cinque volte superiore alla popolazione normale
- **TRE o più anomalie minori:** rischio di associazione con una malformazione maggiore è del 90%

ESEMPI DI ANOMALIE MINORI PIU' COMUNI

- **Epicanto**
- **Appendici o fossette pre-auricolari**
- **Solco palmare unico (“Simian crease”)**
- **Occipite piatto**
- **Ipertelorismo**
- **Fissure palpebrali oblique**
- **Sterno corto**
- **Clinodattilia**
- **Dita affusolate (“Tapering fingers”)**
- **Emangioma**
- **Alopecia**
- **Ernia ombelicale**
- **Fovea sacrale**

ESEMPI DI ANOMALIE MINORI COMUNI

CRANIO

- Sporgenza dei parietali
- Fronte prominente

ORECCHIO:

- Fossette (pits) - appendici preauricolari (tags)
- Anomalie della cartilagine auricolare

OCCHIO:

- Eterocromia – coloboma dell'iride

NASO:

- Ponte nasale depresso
- Punta del naso bulbosa

ESEMPI DI ANOMALIE MINORI COMUNI

REGIONE PERIORALE:

- Filtro semplice
- Labbro sottile
- Fossette angoli della bocca

BOCCA:

- Fovea del palato
- Ipoplasia degli incisivi laterali
- Frenulo linguale corto

COLLO:

- Residui degli archi branchiali

TORACE:

- Capezzoli accessori

ESEMPI DI ANOMALIE MINORI COMUNI

ADDOME:

- Arteria ombelicale singola
- Ernia ombelicale

GENITALI:

- Adesioni labiali
- idrocele
- Ipospadi a I° grado
- criptorchidismo

REGIONE PERIANALE:

- Appendici peri-anali
- Stenosi anale

REGIONE LOMBO-SACRALE:

- Fossetta sacrale

ESEMPI DI ANOMALIE MINORI COMUNI

CUTE:

- Nevi pigmentari isolati
- Angiomi
- Fovee sovrapposte a prominenze ossee

CAPELLI:

- Basso impianto dei capelli
- Spirale
- Capelli crespi
- Ciuffo frontale bianco

UNGHIE:

- Unghie a “cucchiaio”
- Solchi ungueali

ESEMPI DI ANOMALIE MINORI COMUNI

MANI:

- Clinodattilia del V dito
- Solco palmare unico

PIEDI:

- Sindattilia del II e III dito
- IV metatarso corto

VARIANTI MORFOGENETICHE

*“caratteristiche somatiche che rientrano
ENTRO gli estremi di uno spettro di
normalità”*

VARIABILI MORFOGENETICHE

CRANIO - FACCIA:

- circonferenza cranica
- fontanella bregmatica
- lunghezza faccia
- ampiezza fronte

OCCHI:

- distanza intercantale (interna/esterna)
- lunghezza orientamento fessure palpebrali

VARIABILI MORFOGENETICHE

NASO:

- lunghezza filtro

BOCCA:

- larghezza

ARTI:

- lunghezza della mano
- rapporto tra palmo e dita
- rapporto mano e dita
- angolo del gomito

ESAME FISICO ACCURATO

- Parametri auxologici
- Ricerca malformazioni maggiori
- Ricerca dismorfismi:
 - anomalie minori
 - varianti morfogenetiche
- **Valutazione dei sintomi**

***SINTOMI* DI ALLARME PER MALATTIA METABOLICA**

- Se protratto: **ittero**
- Se insensibile alla terapia:
(**convulsioni, acidosi metabolica, diarrea**)
- Se peggiorano progressivamente:
(**ipotonia, letargia, difficoltà di
adattamento, ritardo mentale**)

***SINTOMI* DI ALLARME PER MALATTIA METABOLICA**

- Failure to thrive
- Ipo/ipertonia
- Sonnolenza (letargia/coma)
- Vomito/diarrea
- Distress respiratorio/apnea
- Convulsioni
- Epatopatosplenomegalia o visceromegalia
- Ittero protratto

***SEGNI* DI ALLARME PER MALATTIA METABOLICA**

- Anomalie multiple minori
- Anomalie oculari (cataratta, lussaz.cristal)
- Facies grossolana
- Macroglossia
- Anomalie capelli, cute, annessi
- Odore urine

MALATTIE CONGENITE DEL METABOLISMO

- Disordini del metabolismo aminoacidico (es: tirosinemia, fenilchetonuria, omocistinuria..)
- Disordini del metabolismo lipidico (M. Wolman, M. Niemann-Pick, M. Gaucher)
- Disordini del metabolismo glicidico (galattosemia, fruttosemia, glicogenosi)
- Mucopolisaccaridosi (M. Hurler, M. Hunter...)
- Deficit enzimatici (d. di alfa 1 antitripsina)
- Deficit di acil CoA deidrogenasi
- Porfirie

VALUTAZIONE PSICOMOTORIA

- RITARDO MENTALE

- Espressione verbale
- Sviluppo motorio

Malattie metaboliche: epoca di manifestazione del ritardo mentale

- FENILCHETONURIA > 3° mese
- MPS I AR (malattia di Hurler) > 6° mese
- MPS II XL (malattia di Hunter) > 6°-12° mese
- MPS III AR (Sanfilippo) > 6° mese
- GALATTOSEMIA AR alla nascita
- Sindrome di LESH-NYAN > 6°-8° mese
- OMOCISTINURIA AR (fenotipo completo) >10° anno
- ARGINOSUCCINICACIDURIA AR (fenotipo completo)
>12° mese

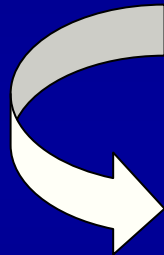
DIAGNOSI

- Fase di “selezione” (clinica-consultiva)
- Fase di approfondimento laboratoristico e strumentale
- Fase di “conferma” (test genetici)

DIAGNOSI

CLINICA:

-selezione delle possibili patologie
e
diagnosi differenziale



-consultazione di test specialistici
e /o
uso di programmi di software



-individuazione della diagnosi più probabile

PROGRAMMI COMPUTERIZZATI

- **POSSUM:**

Pictures of Standard Syndromes and
Undiagnosed Malformations

- **LDDB:**

London Dysmorphology Database

- **LNDB:**

London Neurology Database

- **SYNDROC**

PROGRAMMI DIAGNOSTICI COMPUTERIZZATI

- **INPUT:**

Ritardo Mentale	768 sindromi
Anomalie pigmentaz. retinica	45 sindromi
Sordità neurosensoriale	15 sindromi
Atassia <i>(Usher; Refsum infantile; Cockayne; Flinn-Aird; Kearn-Sayre)</i>	5 sindromi
Anomalie caratteriali / iperattività <i>(Usher; Refsum infantile)</i>	2 sindromi

DIAGNOSI

- **STRUMENTALE:**

- IMAGING (radiologiche, TAC, RMN Ecografia)

- POTENZIALI EVOCATI

- EEG EMG ECG

DIAGNOSI

- **INDAGINI DI LABORATORIO MIRATE:**

- Indagini biochimiche: (malattie metaboliche)

- Indagini citogenetiche: (dismorfismi, malformazioni)

- Analisi del DNA: (difetto singolo o patologia mendeliana)