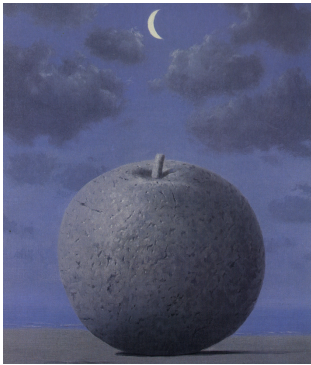




DIARREA ACUTA E DEPRESSIONE MATERNA

Nella popolazione povera del Pakistan, come in genere in tutti i Paesi poveri, la diarrea acuta è un disturbo almeno altrettanto frequente quanto le infezioni respiratorie. Come queste ultime (da noi) anche la diarrea acuta (nei Paesi poveri) appare più o meno stranamente associata alla depressione materna (+30% nei figli di madre depressa, rischio 2,3 di avere almeno 5 episodi/anno)¹.

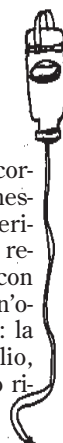
DIARREA ACUTA E PROBIOTICI

L'associazione alla reidratazione del trattamento con probiotici (*Saccharomyces boulardii*) abbrevia (di circa un giorno) la durata della diarrea ($p < 0,001$), riduce il rischio di una diarrea che si prolunga oltre la prima settimana (RR 0,25), e azzerà il rischio di una enteropatia post-enterica di durata maggiore di due settimane².

Ma (ovvio) non tutti i probiotici in commercio hanno la stessa efficacia: un confronto tra 5 probiotici, a base rispettivamente di *Lactobacillus rhamnosus* GG, *Saccharomyces boulardii*, *Enterococcus fecis*, *Bacillus chersi*, ha dimostrato un effetto pronto sulla numerosità delle scariche solo per le prime due preparazioni³.

REIDrataZIONE CON SOLUZIONE ISOTONICA O IPOTONICA Capitolo chiuso?

Argomento già affrontato l'anno scorso; ci si ritorna su per rinforzare il messaggio, con due contributi: una sperimentazione clinica controllata⁴ e una revisione sistematica della letteratura con metanalisi⁵. Entrambe confermano un'opinione già abbastanza consolidata: la soluzione isotonica (salina) è meglio, più razionale, più efficace, con meno rischi di effetti indesiderati.



Nel primo lavoro è stato confrontato l'effetto di una soluzione salina (NS) con 0,9% di NaCl+2,5% di destrosio; nella seconda l'effetto di una soluzione half/half, N/2 con 0,45% di NaCl+2,5% di destrosio. Dopo 4 ore di infusione con NS, il livello di sodio si era corretto nei bambini iponatremici ed era rimasto invariato nei bambini normonatremici; nei soggetti reidratati con N/2 non si era corretto il difetto di sali negli iponatremici, e si era abbassato nei normonatremici. Nei casi in cui l'infusione era mantenuta per 24 ore 3/8 bambini reidratati con N/2 e 0/8 dei bambini reidratati con NS erano iponatremici.

Il secondo studio giunge ad analoghe conclusioni. Il rischio di sviluppare un'iponatremia è molto più alto con l'uso di soluzioni iposaline (OR 17,22) e comporta una più elevata morbidità; l'uso di soluzioni normosaline si conferma come la scelta più sicura sia nel periodo peri-operatorio che in corso di malattie acute.

TRATTAMENTO DELL'INSUFFICIENZA INTESTINALE: UNA RASSEGNA

La possibilità di protrarre per tempi lunghissimi la nutrizione parenterale ha trasformato la prognosi dei bambini con insufficienza intestinale irreversibile. Tuttavia, nei lunghi tempi, si affacciano le complicanze che rendono impossibile proseguire: accessi venosi inaccessibili, sepsi da catetere ripetute, insufficienza epatica.

Oggi il trapianto di intestino rappresenta una soluzione percorribile (50% di sopravvivenza del trapianto a 5 anni, apparentemente stabile), assieme ad altri interventi chirurgici, sufficienti, se l'intestino è lungo almeno 40 cm (allungamento dell'intestino secondo Bianchi, *Serial Transverse Enteroplastic Procedure*, STEP)⁶.

DAR: NON FATE ESAMI Capitolo chiuso?

Se il bambino con DAR risponde ai requisiti di Apley, età tra 6 e 13 anni e assenza di segni di allarme (episodi notturni con risveglio, crisi protratte con sudorazione e brivido, ematemesi, enterorragia, ematuria, massa addominale, ittero, malattia nota, perdita di peso), la richiesta di esami quali la VES, la PCR, l'emocromo, la ricerca di parassiti (come d'altronde, lo si è visto spesso, la ricerca dell'*Helicobacter pylori*) ha la stessa probabilità di dare esito positivo che nel bambino sano, asintomatico⁷.

IL DAR (E L'INTESTINO IRRITABILE) NON È PIÙ UNA MALATTIA DELL'INTESTINO?

La sindrome dell'intestino irritabile colpisce 4 volte più le donne degli uomini (F/M=4/1) (criteri di Roma II); 62% di queste sono depresse (DSM-IV), 58% presentano disturbo ansioso (score di Hamilton). A loro volta le madri con depressione, ansietà, disturbo somato-morfo, costituiscono un fattore di rischio di disturbo psicosociale (e di dolore addominale) nei figli⁸.

IL CONTATTO CON ANIMALI DI FATTORIA PROTEGGE, OLTRE CHE VERSO L'ATOPIA, ANCHE VERSO LA MICI

Succede per il Crohn e per la colite ulcerosa quanto si dice accada per l'asma e le malattie atopiche in generale: si dimostra l'esistenza un effetto protettivo, verosimilmente il contatto con endotossina batterica, esercitato dalla frequentazione di stalle o in genere di animali di fattoria nel primo anno di vita, frequentazione che risulta, a posteriori, associata a una minore incidenza di entrambe le malattie. È verosimile che il contatto col lipopolisaccaride dell'endotossina in qualche modo "educi" o "condizioni" la risposta immune. La ricerca riguarda 444 casi di malattia di Crohn (significativamente associati a rinite allergica), 304 casi di colite ulcerosa (non associata a rinite) e 1481 controlli⁹.

INTESTINO IRRITABILE E PSICOTERAPIA

La sindrome dell'intestino irritabile è considerata essere il risultato di fattori diversi, sia biologici che psicologici o psico-sociali. Malgrado questa indefinità eziologica, la diagnosi non è di esclusione, ma deve essere posta in termini positivi. Peralto, ogni trattamento medico è risultato sinora insoddisfacente; e, se è vero che la sindrome ha un significativo substrato psicologico, un trattamento orientato in questo senso potrebbe avere un risultato misurabile. In realtà, risultati molto significativi si ottengono sia con gli antidepressivi sia con una terapia cognitivo-comportamentale sia con una ipnoterapia "gut-oriented".

Così la parte biologica del mal di pancia tende a sciogliersi come una bolla di sapone¹⁰.

ESOFAGITE EOSINOFILA

L'argomento non è nuovissimo, ma in un modo o nell'altro non era stato finora catalogato tra le Novità di questa rubrica annuale. Invero, novità recenti non ce ne sono. È una patologia ancora un po' misteriosa: se ne conoscono la clinica (disfagia per cibi solidi), il quadro esofagoscopico e istologico di infiltrazione eosinofila (diagnostico), la terapia (steroidi topici), che risolve i sintomi, ma non l'istologia. Non se ne conosce bene l'eziopatogenesi, probabilmente da pneumo e/o trofo-allergenici, da contatto. È spesso asintomatica¹¹.

PANCREATITE ACUTA E RICORRENTE: CLINICA E FATTORI DI RISCHIO

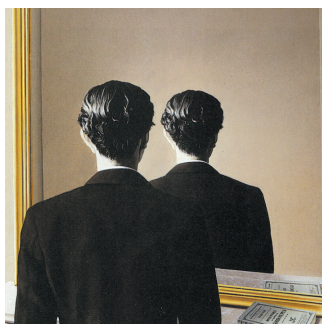
Sono stati presi in considerazione 36 casi di pancreatite acuta e 19 di pancrea-

tite ricorrente. In entrambi i gruppi i sintomi sono rappresentati da dolore, ileo, vomito. I fattori di rischio per la pancreatite acuta sono l'epatite A e il trauma addominale; quelli per la forma ricorrente sono il pancreas divisum, una elevata trigliceridemia e la presenza della mutazione DeltaF508¹².

Bibliografia

1. Rahman A, Bunn J, Lavel H, Creed F. Maternal depression increases infant risk of diarrheal illness: a cohort study. *Arch Dis Child* 2007;92:24-8.
2. Villaruel G, Martinez Rubio D, Lopez F, et al. *Saccharomyces boulardii* in acute childhood diarrhoea: a randomized placebo-controlled study. *Acta Paediatr* 2007;96:538-41.
3. Berni Canani R, Cirillo P, Terrin GL, et al. Probiotics for treatment of acute diarrhoea in children: randomised clinical trial of five different preparations. *BMJ* 2007;335:340.
4. Neville KA, Verge CF, Rosenberg AR, et al. Isotonic is better than hypotonic saline for intravenous rehydration of children with gastroenteritis: a prospective randomised study. *Arch Dis Child* 2006; 91:226-32.

5. Choong K, Kho ME, Menon K, Bohn D. Hypotonic versus isotonic saline in hospitalised children. A systematic review. *Arch Dis Child* 2006;91:828-35.
6. Gupte GL, Beath SV, Kelly DA, et al. Current issues in the management of intestinal failure. *Arch Dis Child* 2006;91:259-64.
7. Soon GS, Saunders N, Ipp M, Sherman PM, MacArthur C. Community-based case-control study of childhood chronic abdominal pain: role of selected laboratory investigations. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2007;44(4):524-6.
8. Cruz Ruiz MA, Ortiz Herrera RB, Muniz Jurado D, Padierna Luna JL. Association of depression and anxiety in patients with irritable bowel syndrome. *Rev Gastroenterol Mex* 2007;72:29-33.
9. Radon K, Windstetter D, Poluda AL, et al. Contact with farm animals in early life and juvenile inflammatory bowel disease: a case control study. *Pediatrics* 2007;120:354-61.
10. Bu'Hussain H. Psychological approach to managing irritable bowel syndrome. *BMJ* 2007;334: 1105.
11. Ronkainen J, Talley NJ, Aro P, et al. Prevalence of oesophageal eosinophils and eosinophilic oesophagitis in adults: the population-based Kalixanda study. *Gut* 2007;56(5):615-20.
12. Sanchez-Ramirez CA, Larrosa-Haro A, Flores-Martinez S, et al. Acute and recurrent pancreatitis in children: aetiological factors. *Acta Paediatr* 2007; 96:534-7.



GENETICA

Questo capitolo di novità è sempre stato fonte di imbarazzo per il suo compilatore. Da una parte è il capitolo più "in fuga" di tutti, più ricco di novità, tanto da non poter essere oggetto di una revisione degna di questo nome, e nemmeno di una seppur vaga completezza; dall'altra parte è anche il capitolo più lontano di tutti dalla "pratica". Comprende notizie di avanguardia per malattie rare o rarissime, e progressi conoscitivi adatti a review piuttosto che ad appunti. Il risultato, su queste pagine, è di un insoddisfatto "misiotto". Non resta che accontentarsi.

SUSCETTIBILITÀ GENETICA ALLE INFEZIONI

Cominciamo con la segnalazione di una review¹. L'epidemiologia genetica, e

in particolare lo studio dei gemelli, ci fornisce robuste evidenze sulla variabilità dell'uomo, e sulla suscettibilità di questo e di quello a malattie infettive e non infettive, e sui perché di queste diversità.

Gli studi su gemelli ci fanno sapere che la TB, la sinusite, l'otite (acuta e cronica), la lebbra, la risposta immunitaria all'*Helicobacter pylori*, la risposta ai vaccini, la condizione di portatore per l'epatite B, il tipo di patologia indotta da *Schistosoma mansoni*, la risposta febbrile al *Plasmodium falciparum*, sono tutti eventi, per una via o per l'altra, geneticamente controllati.

Geni candidati come responsabili della varietà di risposta dell'immunità innata o primaria, per esempio all'infezione da HIV, all'epatite B, al papillomavirus, al tifo, alla meningite meningococcica, alla TB, alla malaria, alla leishmaniosi, all'*Helicobacter pylori*, all'infezione pneumococcica, all'EBV, sono alcuni geni codificanti per citochine infiammatorie (TNF, IL-1a, IL-1B) o antinfiammatorie (IL-10).

Geni candidati come responsabili della risposta alla febbre reumatica, alla parodontite, ancora alla malaria, alla meningite, all'otite, sono geni che codificano per la sintesi dell'acido nitrico (NOS2A) o per recettori del

frammento FC up-regolatori o down-regolatori della risposta infiammatoria.

Le leptine leganti il mannosio MBP (MBL) incidono sull'epatite B, sulla malaria, sulla malattia di Kawasaki, sull'infezione da *Chlamydia*, da *Candida*, da *Aspergillus*, da TB. Altri geni implicati nel controllo dell'evoluzione di molte di queste e di altre malattie codificano per il trasportatore di cationi bivalenti con effetto pleiotropico sui macrofagi SLC11A1, e per i toll-receptor 2 e 4 per il riconoscimento di lipopolisaccaridi e lipoproteine batteriche TLR2/TLR4.

Geni candidati a regolare la risposta immunitaria acquisita o secondaria verso queste stesse e altre malattie sono i geni HLA, i geni per le citochine prodotte da T-helper 2, IL-4/IL-13 o T-helper 1, IFNG, o per i recettori di questo IFNG-R1.

Altri effetti sono legati all'interazione gene-con-gene (l'associazione di alleli HLA col gene KIR per i natural killer e per l'infezione da HIV) o all'interazione gene-ambiente (TNFR e vaginosi sul parto pretermine).

TELOMERI E TELOMERASI

I pediatri conoscono i telomeri, le estremità del DNA in ciascun cromosoma, perché variazioni telomeriche



sono associate a sindromi polimalformative "non specifiche". In realtà i telomeri giocano ruoli complessi nel corso della vita. Si accorciano a ogni duplicazione, e a questo accorciamento si associa la suscettibilità alla principale patologia mortale del vecchio, il tumore e la cardiopatia². Ma il ruolo dei telomeri, e degli



enzimi che ne controllano l'integrità nelle replicazioni (la telomerasi-trascriptasi inversa, TERT, e la telomerasi RNA-componente, TERC), è più complesso, e si manifesta fin dal concepimento³.

Mutazioni sia di TERT che di TERC sono causa di diskieratosi congenita (una sindrome caratterizzata da anemia aplastica, distrofia ungueale, leucoplachia, pigmentazione cutanea anomala), ma anche di anemie aplastiche senza altre caratterizzazioni. Più in generale, sembra di poter dire che le modificazioni dimensionali dei telomeri hanno a che fare con tutti i processi di invecchiamento e di ridotta capacità di rigenerazione, dalla nascita in poi. Nel topo knockout per le telomerasi viene alterata la capacità di rigenerazione tissutale e vengono esaltati i fenomeni di morte programmata.

EPIGENETICA

Comprendere la genetica diventa sempre più complicato. Se il genoma differenzia un individuo dall'altro, l'epigenoma differenzia un tipo di cellula dall'altro, e muta, di differenziazione cellulare in differenziazione cellulare, nel corso dell'embriogenesi.

L'epigenoma consiste nell'aggiunta di gruppi metilici alla citosina del DNA e nei cambiamenti covalenti nelle proteine degli istoni attorno ai quali si avvolge la doppia elica. Se il codice del DNA è scritto a penna, questo subcodice, che modifica l'espressione cellulare del primo, è come scritto a matita. Mentre il genotipo è stabile, l'epigenotipo, che è a sua volta controllato dal genoma, è però significativamente influenzato dall'ambiente, dall'epigenotipo parentale (con effetto diverso nel maschio e nella femmina), dall'età. Le mutazioni dell'epigenotipo possono essere responsabili delle differenze tra gemelli e di alcuni modelli non mendeliani di trasmissione ereditaria. A sua volta, l'epigenotipo può modulare l'effetto del genotipo e condizionare lo sviluppo e l'espressione di

malattie comuni, per esempio neuropsichiatriche o reumatiche (ricordiamo che per nessuna malattia neuropsichiatrica su base genetica c'è una concordanza del 100% tra gemelli omozigoti). L'epigenotipo non ha la penetranza che usualmente viene attribuita al genotipo, e può essere o meno trasmesso di generazione in generazione⁴.

LA QUESTIONE DELLO SCREENING PER LA FIBROSI CISTICA

Lo screening per la fibrosi cistica è generalmente considerato utile (anche se, nel mondo occidentale, il ritardo di diagnosi sia relativo e la precocità dell'intervento non risulti determinante), sempre a patto che la diagnosi precoce si accompagni poi a una eccellente qualità dei Centri di cura. Non c'è tuttavia ancora un accordo universale sul come effettuare questo screening (anche se, per uno screening "forse abbastanza efficace", sarebbe ragionevole accontentarsi di una efficienza "abbastanza buona").

Un buon modello di screening deve garantire il maggior numero di diagnosi certe, quanto meno per i casi con genotipo ad elevata patogenicità, e il minimo delle perdite. Nessuno dei modelli utilizzati sembrerebbe ottimale⁵: singolo dosaggio del tripsinogeno, a 3-5 giorni, IRT (sensibile, ma troppo poco specifico); doppio dosaggio del tripsinogeno a 3-5 giorni e a 3-4 settimane, IRT-IRT (ancora non abbastanza specifico e in più causa di ansietà protratta); singolo dosaggio del tripsinogeno accompagnato (in un solo tempo) dall'analisi del DNA per le principali mutazioni, IRT-DNA (sensibilità 95%, potere predittivo 1/8, abbastanza buono); secondo dosaggio del tripsinogeno IRT-DNA-IRT, nei soggetti IRT+ DNA- (troppo laborioso, con insufficiente aumento della sensibilità)⁶.

Recentemente, un modello di screening non DNA, applicato in Francia, che combina il dosaggio del tripsinogeno con quello di una proteina pancreatite-associata, sembra garantire un buon rapporto specificità/sensibilità, senza necessità di analisi del DNA⁷.

SCREENING NEONATALE PER LE MALATTIE METABOLICHE

Uno studio australiano di coorte con spettrometria di massa per l'identificazione del difetto di acil-CoA-deidrogenasi a media cate-

na (ACADM), difetto che dà luogo a scompenso metabolico acuto, potenzialmente mortale (nel 25% dei casi), in occasione di infezione o stress catabolico, dà l'occasione per valutare la spinosità di ogni questione legata al giudizio di utilità. Gli Autori hanno messo a confronto la mortalità e l'outcome neurologico in una larghissima popolazione sottoposta a screening (circa 1 milione di persone) con la restante popolazione non studiata (circa 2 milioni). La mortalità è risultata del 4% nel primo gruppo (1 morto su 24 diagnosticati mediante screening) e del 17% (6 su 35) dei soggetti diagnosticati clinicamente (lo score neurologico è risultato normale nei 52 sopravvissuti di entrambi i gruppi). Un risparmio calcolato, tenendo conto di altri fattori confondenti, di un morto per ogni 10 bambini portatori del difetto (e se i conti non ingannano per ogni 300.000 nati)^{8,9}. Difficile esprimere un'opinione. Inevitabile però fare un confronto con il costo necessario per risparmiare una morte di un bambino sano in un Paese povero.

Allargando il discorso, l'incidenza di una malattia metabolica, sulla base di uno studio retrospettivo, lungo 5 anni, su una popolazione di circa 5 milioni, e su tutte le diagnosi fatte (per 1/3 dei casi alla nascita e per 2/3 entro i 15 anni di età), è risultata pari a 1/784 nati vivi (1/5000 malattie mitocondriali; 1/5000 malattie lisosomiali; 1/5000 aminoacidopatie, con esclusione della PKU; 1/8000 acidosi organiche)¹⁰.

TERAPIA DELLE CRISI IPER-AMMONIEMICHE NEI DISORDINI DEL CICLO DELL'UREA

I disordini del ciclo dell'urea (i più importanti dei quali sono il deficit di carbamil-fosfato-sintetasi, il deficit di ornitina-transcarbamilasi, e il deficit di arginina-succinato-sintetasi) sono caratterizzati da episodi devastanti, spesso mortali, di inattivazione enzimatica con crisi di iperammonemia, e secondaria encefalopatia e/o morte.

La strategia quotidiana di questi disturbi si basa su un trattamento dietetico conservativo, con minimo apporto proteico e generoso apporto calorico glucidico, e trattamento delle crisi mediante dialisi peritoneale ed esanguino-trasfusione, per rimuovere l'eccesso di ammonio, somministrazione di lattulosio per limitarne la produzione, e somministrazione di analoghi nitrogen-free degli aminoacidi essenziali. Quasi trent'anni fa è stato proposto un trattamento delle crisi basato sulla somministrazione di fenilacetato, che lega la glutamina con formazione di fenilglutamina e di benzoato, che lega la glicina con formazione

di acido ippurico. Fenilglutamina e ippurato possono rimuovere tanta ammoniaca quanta ne rimuove l'urea.

Vengono ora pubblicati i risultati di uno studio multicentrico aperto, svolto in alcuni ospedali del Canada e degli Stati Uniti, nel corso di 20 anni^{11,12}, sulle crisi, mediante la somministrazione di fenilacetato e benzoato, a dosi protocolari, associati alla somministrazione di arginina in 299 pazienti (164 con deficit di ornitina-carbamilasi, 80 con deficit di arginina-succinato-sintetasi e 11 pazienti con deficit di arginina-succinato-lisasi). I risultati riferiti riguardano la sola mortalità, e sono nel complesso assai buoni (94% di soggetti hanno superato la crisi, e la sopravvivenza globale è stata dell'84%). Mancano dati riguardanti i postumi neurologici.

LA AGRANULOCITOSI DI KOSTMANN HA CINQUANT'ANNI

Questa notizia non interessa probabilmente nessuno, anche perché tutti o quasi tutti i (pochi) casi descritti da Kostmann, e anche i pochissimi descritti dopo la sua morte, originano da un antenato comune, da un lontano paese 200 miglia a nord di Boden, Danimarca.

Quella di Kostmann è la più grave delle agranulocitosi congenite, ma oggi di questa malattia non si muore più, per merito del *Granulocyte Colony Stimulating Factor*, G-CSF. In compenso, esistono altri problemi, tra cui un eccesso di apoptosi delle cellule staminali del midollo (la causa prima della malattia?), una spiccata propensione ai tumori e una gengivite, probabilmente dovuta a un difetto di defensine. Si tratta di molecole battericide, liberate dai leucociti e da altre cellule (immunità primaria), la cui produzione è up-regolata dalla vitamina D e dal sole¹³.

STORIA NATURALE DELLA SINDROME DI NOONAN

Centododici casi, età media 25 anni, range 12-75 anni, sono stati seguiti per un minimo di 12 anni.

Dieci di questi sono deceduti, 3 per cardiomiopatia dilatativa (che ha colpito 22 soggetti), 65% dei pazienti hanno sviluppato una stenosi polmonare (58% operati). Un ritardo del linguaggio è stato un evento comune, tanto più grave quanto più importanti sono state le difficoltà di alimentazione. Queste ultime, e in particolare la necessità di alimentazione per sonda, hanno rappresentato il fattore predittivo più importante. Un supporto scolastico è stato necessario nel 45% dei casi¹⁴. Nel 35% dei soggetti è stato possibile individuare una mutazione in PTPN11.

FALCEMIA E PROFILASSI PENICILLINICA

Finalmente uno studio di interesse pratico, ma ahimè, solo per l'Africa¹⁵. La profilassi penicillinica mensile rappresenta una metodica universalmente accettata per prevenire le batteriemie da pneumococco, l'agente infettivo di gran lunga più frequentemente responsabile di crisi falcemiche, negli Stati Uniti. Ma in Africa?

In Africa non sembra affatto che lo pneumococco abbia la stessa rilevanza eziologica. Già alcuni studi, in Kaduna, Benin, Lagos, parlano in questo senso. In un recente studio sistematico, in 47

culture positive (su 165 episodi) è stato isolato lo stafilococco aureo nel 60% dei casi, l'emofilo dell'influenza nel 19%, lo stafilococco dell'epidermide nel 9% e lo pneumococco solo nel 6%.



Bibliografia

1. Burgner D, Jamieson SE, Backwell JM. Genetic susceptibility to infectious diseases: big is beautiful, but will bigger be even better? *Lancet Infect Dis* 2006;6:653-63.
2. Spyridopoulos I, Dimmeler S. Can telomerase length predict cardiovascular risk? *Lancet* 2007;369:81-2.
3. Artandi SE. Telomers, telomerase, and human disease. *N Engl J Med* 2006;355:1195.
4. Golden RG, Feinberg AP. Genetics and epigenetics-Nature's pen-and-pencil set. *N Engl J Med* 2007;356:731-3.
5. Price JF. Newborn screening for cystic fibrosis: do we need a second IRT? *Arch Dis Child* 2006;91:210-1.
6. Massie J, Curnow L, Tzanakas N, et al. Markedly elevated neonatal immunotripsinogen levels in the absence of cystic fibrosis mutation is not an indication for further testing. *Arch Dis Child* 2006;91:222-5.
7. Sarles J, Berthezener P, le Louarn C, et al. Combining immunoreactive trypsinogen and pancreatitis-associated protein assays, a method of newborn screening for cystic fibrosis that avoid DNA analysis. *J Pediatr* 2005;147:302-5.
8. Grosse SD, Dezateux C. Newborn screening for inherited metabolic disease. *Lancet* 2007;369:5-6.
9. Wilken B, Haas M, Joy P, et al. Outcome of neonatal screening for medium-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency in Australia: a cohort study. *Lancet* 2007;369:37-42.
10. Sanderson S, Green A, Prece MA, Burton H. The incidence of inherited metabolic disorders in the West Midlands UK. *Arch Dis Child* 2006;91:896-9.
11. Enns GM, Berry SA, Berry GT, et al. Survival after treatment with phenylacetate and benzoate for urea-cycle disorders. *N Engl J Med* 2007;356:2282-92.
12. Shih VE. Alternative-pathway therapy for hyperammonemia. *N Engl J Med* 2007;356:2321-2.
13. Carlsson G, Andersson M, Putsep K, et al. Kostmann's syndrome or infantile genetic agranulocytosis, part one: celebrating 50 years of clinical and basic research on severe congenital neutropenia. *Acta Paediatr* 2006;95:1526-32.
14. ShawAC, Kalidas K, Crosby AH, et al. The natural history of Noonan syndrome: a long-term follow-up study. *Arch Dis Child* 2007;92:128-32.
15. Kiwito ME, Mworazi E, Nduguwa C, Serjeant GR. Bacteraemia in homozygous sickle cell disease in Africa: is pneumococcal prophylaxis justified? *Arch Dis Child* 2007;92:21-3.