

# **Giornata regionale SIDS,SIUD&ALTE**

**La Spezia 27 novembre 2010**

## **L'indagine in caso di SIDS**

**Stefania Babbini - Maurizio Ivaldi**

**SC Pediatria e Neonatologia**

**ASL 4 Chiavarese**

# SIDS

La morte di un figlio, soprattutto se improvvisa, è la tragedia peggiore che i genitori possano affrontare, tragedia che li conduce ad una tristezza e senso di vulnerabilità che spesso dura per tutta la vita.

Dal momento che la medicina non può dire perché il loro bambino è morto, essi accusano se stessi e spesso altre persone innocenti.

Le loro vite e quelle delle persone che li circondano sono cambiate per sempre.

# SIDS

SIDS è il nome dato alla morte improvvisa ed inaspettata di un lattante, fino a quel momento sano, che si verifica preferibilmente durante il sonno e che rimane inspiegata anche dopo l'esecuzione di un'indagine completa comprendente l'autopsia, l'esame delle circostanze del decesso e l'analisi della storia clinica del bambino.

*(Willinger et al, 1991)*

# SIDS

La SIDS è più frequente tra i 2 e i 4 mesi di vita e, dei bambini che muoiono, circa il 60 % sono maschietti.

È una morte che si verifica rapidamente, durante il sonno, sia di giorno che di notte, sia in culla che nel passeggino, sia nel seggiolino della macchina che in braccio ai genitori, senza segni di sofferenza.

# SUDI

## Sudden Unexpected Death in Infancy

Comprende tutte le morti, senza tener conto della causa che l'ha determinata.

I casi di SUDI che rimangono inspiegati dopo tutte le indagini sono definiti SIDS (80%).

Quella di SIDS è pertanto una diagnosi di esclusione e di fatto non sappiamo ancora con esattezza perché questi bambini muoiono.

# SUDI

## Sudden Unexpected Death in Infancy

Il 20% dei casi di SUDI ha invece cause riconoscibili che includono:

- le infezioni gravi e non equivoche
- le alterazioni ereditarie della ossidazione degli acidi grassi, particolarmente le mutazioni del gene della deidrogenasi dell'acil – CoA a media catena (MCAD) (1%)
- patologie geneticamente determinate dei canali di membrana cardiaci (5 – 10%)

# CASO CLINICO 1

- R.M., femmina, nata il 5/12/2004 primogenita di genitori non consanguinei
- Parto eutocico a 38 settimane da gravidanza fisiologica
- Peso alla nascita g 3.520, APGAR 10 sia al 1° che al 5° minuto, esame obiettivo nella norma
- Nulla da segnalare in prima giornata di vita, riscontro impurità sistolica con SaO2 100%

- Giorno del decesso: 7/12/04 ore 7.00  
**36 ore di vita**
- L'infermiera di turno la trova cianotica e priva di attività cardiorespiratoria in braccio alla madre
- Avviate immediatamente le manovre di rianimazione cardipolmonare, inefficaci

# RELAZIONE ANATOMOPATOLOGICA

(Centro SIDS – Istituto di Anatomia Patologica,  
Università Milano)

Ipoplasia del nucleo arcuato, centro integrativo della regolazione del respiro e del sistema cardiovascolare. Questa alterazione rappresenta un substrato compatibile per lo scatenamento di riflessi mortali propri della morte inaspettata perinatale e del lattante

# AUTOPSIA “METABOLICA”

- Profilo acilcarnitine su spot (postmortem): notevole incremento delle acilcarnitine a lunga catena sature ed insature, normale C0, lievemente diminuita C2 (suggestivo di CACT- CPT2 o deficit di MTP)
- Indagine genetico-molecolare (effettuata prima su DNA estratto da prelievo dei genitori, poi su DNA estratto da spot della bimba): nella madre individuata in eterozigosi mutazione CPT2 nota come letale in omozigosi e nel padre nuova mutazione CPT2 (a carico dell'esone 4 che codifica per il 60% della proteina); nel proposito doppia eterozigosi per le mutazioni individuate

## E POI?

- Mentre le indagini di genetica molecolare sono ancora in corso la madre comunica la seconda gravidanza
- L'indagine molecolare ed il dosaggio dell'attività enzimatica permettono di fare diagnosi di deficit di CPT2 anche nel secondo feto

## CASO CLINICO 2

- Y.A., femmina, nata il 18/02/2007, terzogenita di genitori sani non consanguinei
- Parto eutocico, a 39 settimane di gravidanza fisiologica
- Peso alla nascita g 3.320, APGAR 10 sia al 1° che al 5° minuto, esame obiettivo nella norma
- Nulla da segnalare in prima giornata di vita.

- **Giorno del decesso: 14/08/2007 ore 5,55**  
**36 ore di vita**
- L'infermiera di turno la trova cianotica e priva di attività cardiorespiratoria nella propria culla; regolari i precedenti controlli
- Avviate immediatamente le manovre di rianimazione cardipolmonare, inefficaci

# RELAZIONE ANATOMOPATOLOGICA

(Centro SIDS – Istituto di Anatomia Patologica, Università Milano)

Polmonite a focolai confluenti in via di ascessualizzazione, verosimilmente da corpo estraneo (squame cornee). Nefrosi idropico-vacuolare. Splenite acuta infettiva di grado lieve

Alterazione del tessuto giunzionale quali dispersione del nodo atrio-ventricolare e del fascio di His, la biforcazione intramurale è spostata a sin, la presenza di isole di tessuto giunzionale nel corpo fibroso e la *resorptive degeneration* che predisporrebbero a tachicardie parossistiche (fibra di Mahaim media collegante il fascio di His direttamente con il micocardio del SIV che predisporrebbe a tachicardie parossistiche).

# AUTOPSIA “METABOLICA”

MUTA

## CASO CLINICO 3

- F. A., maschio, nato il 13/10/2008, primogenito di genitori non consanguinei
- Cesareo a 38 settimane di gravidanza fisiologica
- Peso alla nascita g 3.430, APGAR 6 al 1° e 10 al 5° minuto, esame obiettivo nella norma.
- Madre in terapia con Eutirox, obesità di entrambi i genitori
- Nulla da segnalare in prima giornata di vita

- **Giorno del decesso 15/10/2008 ore 7,30**  
**47 ore di vita**
- **L'infermiera lo trova cianotico in braccio alla madre**
- **Avviate immediatamente le manovre di rianimazione cardipolmonare, inefficaci**

# **RELAZIONE ANATOMOPATOLOGICA**

(Centro SIDS – Istituto di Anatomia Patologica, Università Milano)

**Stato asfittico, stasi dei visceri. Emorragie recenti e marcata congestione peritracheale e periesofagea**

# AUTOPSIA “METABOLICA”

- **Profilo acilcarnitine su spot di sangue intero (postmortem): presenza significativa della malonilcarnitina (C3DC) (suggestivo di difetto di malonil-CoA decarbossilasi o malonico aciduria)**
- **Organicoaciduria su minima quantità di urine raccolte postmortem: significativa escrezione di acido malonico (1250 micromol/mmol Creat, valori rif. Assente). Aumento di acido lattico, e 3-OH butirrico. Marcata aciduria dicarbossilica. Presenza di acido acetacetico, metilmalonico, glutarico, etilmalonico, 4-OH fenilattico, 4-OH fenilpiruvico.**
- **Profilo acilcarnitine su spot di bile (prelievo in sede autoptica): presenza significativa della malonilcarnitina (C3DC)**
- **Indagine genetico-molecolare (su DNA estratto da spot del bambino e su DNA estratto da sangue periferico nei genitori): in corso.**

# L'INDAGINE IN CASO DI SIDS

La legge 31 del 2 febbraio 2006 dà indicazioni precise su quello che deve essere il riscontro autoptico, riconoscendo un centro di riferimento che predispone un protocollo diagnostico e dei centri autorizzati comunque in collegamento con il centro di riferimento.

Per contro non esistono linee guida o protocolli ufficiali relativi a riscontri di altro genere.

# L'INDAGINE IN CASO DI SIDS

**L'AUTOPSIA METABOLICA:** screening postmortem in casi di morte improvvisa (sudden unexpected death) o di decesso in scompenso metabolico acuto pre-diagnosi.

# L'INDAGINE IN CASI DI SIDS

I difetti della beta ossidazione mitocondriale degli acidi grassi (FAO disorders) si manifestano frequentemente con morte improvvisa e inaspettata ad ogni età (sino al 5% delle SUDI).

L'identificazione postmortem di soggetti affetti è essenziale per il consiglio genetico al gruppo familiare.

Relativamente a questo gruppo di malattie, le potenzialità diagnostiche sono notevolmente aumentate con l'analisi del profilo delle acilcarnitine mediante tandem mass spectrometry (MS/MS), su vari materiali biologici, quali sangue intero su spot, bile, siero, urine.

# L'INDAGINE IN CASO DI SIDS

Incidenza ECM in SUDI e ALTE di morte improvvisa di origine metabolica:  $\leq 5\%$  (1-2,1%)

**Difetti della beta ossidazione mitocondriale degli acidi grassi: MCAD, VLCAD, TFP, LCHAD**

**Difetti del ciclo della carnitina: CACT, CPT I, CPT II**

Difetto sistemico di carnitina

Difetti della catena respiratoria

Difetti della fosforilazione ossidativa

Difetti del DNA mitocondriale con cardiomiopatia

Difetti della gluconeogenesi

Glutaricoaciduria tipo I

Malonicoaciduria

Difetto di OCT con iperammonemia

# L'INDAGINE IN CASO DI SIDS

Patogenesi di origine metabolica

## **Scompenso metabolico:**

- Ipoglicemia
- Iperammonemia
- Acidosi metabolica
- Acidosi lattica

## **Patologia cardio-vascolare:**

- Cardiomiopatia dilatativa o ipertrofica
- Aritmia

# L'INDAGINE IN CASO DI SIDS

Attuare, se possibile, un protocollo diagnostico postmortem.

E' indispensabile informare i genitori ed ottenere il consenso informato nell'ambito di particolari indagini diagnostiche, anche se postmortem. Bisogna considerare i casi, in cui viene negato il consenso al riscontro autoptico, e rassicurare i genitori che gli eventuali approcci chirurgici comporteranno la completa chiusura delle brecce e che l'aspetto finale sarà soddisfacente.

# L'INDAGINE IN CASO DI SIDS

## RACCOLTA DI MATERIALE BIOLOGICO

- **2 provette di sangue intero (EDTA):**
  - determinazione quantitativa degli aminoacidi plasmatici
  - dosaggio carnitina plasmatica
  - profilo delle acilcarnitine plasmatiche
  - analisi DNA
- **1-2 cartoncini con spot di sangue intero:** acilcarnitine, DNA
- **1 cartoncino con spot di bile:** acilcarnitine
- **2 provette di urine:** aminoacidi, dosaggio acilglicine
- **1 provetta di liquor:** aminoacidi, neurotrasmettitori in caso di convulsioni intrattabili

# L'INDAGINE IN CASO DI SIDS

- **Biopsia cutanea:** coltura di fibroblasti (studi funzionali, linea cellulare)
- **Biopsia tessutale:** cute, fegato, muscolo scheletrico, se possibile muscolo cardiaco e rene.

# L'INDAGINE IN CASO DI SIDS

## LABORATORI DI RIFERIMENTO:

**Laboratorio per lo Studio e la diagnosi degli Errori Congeniti del Metabolismo – Clinica Pediatrica (010 5636.582/406):** cartoncino con spot per acilcarnitine, plasma e urine per acidi organici e aminoacidi, carnitina.

**Laboratorio per la Diagnosi prenatale e postnatale delle Malattie Metaboliche – Pediatria III (010 5636.792):** coltura e conservazione fibroblasti coltivati.

**Laboratorio di Miopatologia – U.O. Malattie Neuromuscolari (010 5636.603):** estrazione del DNA e analisi genetica-molecolare di alcuni difetti della FAO, indagini istomorfologiche e istochimiche, conservazione materiale biptico a  $-70^{\circ}\text{C}$  in azoto liquido.