
MALFORMAZIONI CONGENITE:

dalla diagnosi prenatale alla terapia postnatale



V CORSO

FIRENZE 30 NOVEMBRE - 1 DICEMBRE

2006





30 novembre

14.30-14.45 Introduzione

Sessione I: DIFETTI DEL TUBO NEURALE

Presiede *R. Scarinci*

14.45 Prevenzione: Network Nazionale Acido Folico
D. Taruscio

15.15 Epidemiologia e Genetica
E. Calzolari

15.45 I difetti di chiusura del tubo neurale: diagnosi prenatale
ecografica
F. Strigini, G. Centini

16.30 *Pausa caffè*

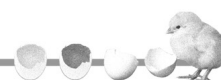
5

16.50 Ultrasonologia del rachide del neonato
E. Scarano

17.10 Danno funzionale viscerale
A. Danti

17.30 Difetti del tubo neurale: terapia chirurgica
A. Iannelli

18.00 *Discussione*



1 dicembre

SESSIONE II: SINDROMI DA AGENTI AMBIENTALI 1

Presiede *F. Torricelli*

9.00 Ambiente e malformazioni
F. Bianchi

9.30 Malattie infettive in gravidanza
M. Campogrande

10.00 Sindromi da agenti ambientali: diagnosi prenatale
ecografica
E. Cariati

10.30 *Pausa caffè*

6 10.50 Le infezioni embrio-fetali
A. Braitto

11.20 Diagnosi molecolare
L. Ceccherini

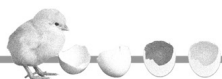
11.50 *Discussione*

12.15 COMUNICAZIONI LIBERE /POSTER

1° Su di un caso di duplicazione del pollice
M. Fierabracci

2° Un caso di sindrome di Poland
S. Denaro

3° Epidemiologia delle malformazioni congenite dei genitali esterni: risultati preliminari dello studio multicentrico italiano
P. Ghirri



4° Difetti perossisomiali: un caso di deficit congenito di proteina d-bifunzionale

S. Lunardi

5° Nevi congeniti: due casi clinici
V. Madrigali

6° Gli idrocarburi policiclici aromatici
P. Galvan

13.30 *Colazione di lavoro*

Sessione III: SINDROMI DA AGENTI AMBIENTALI 2

Presiede *F. Torricelli*

7

14.30 Farmaci e malformazioni
P. Mastroiacovo

15.00 Sostanze di abuso in gravidanza
L. Caramelli

15.30 Xenobiotici ambientali e gravidanza
C. Smorlesi

16,00 *Discussione e conclusioni*



COMITATO SCIENTIFICO

*Ettore Cariatì
Anna Pierini
Renato Scarinci*

SEGRETERIA ORGANIZZATIVA

Maria Cristina Imiotti

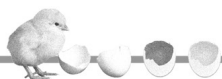
GRAFICA-EDITING

Vincenza Nassisi

8

STAMPA

*S.T.A.R.
Servizio Tecnografico Area della Ricerca del CNR, Pisa
Novembre 06 228-37*





RELATORI E MODERATORI



Fabrizio Bianchi

Istituto di Fisiologia Clinica del CNR di Pisa

Assunta Braito

Istituto di Malattie Infettive, Università di Siena

Elisa Calzolari

Sezione di Genetica Medica, Università di Ferrara

Mario Campogrande

UO Ostetricia e Ginecologia, Ospedale S. Anna, Università di Torino

Laura Caramelli

SOD Tossicologia Medica, AOU Careggi, Firenze

Ettore Cariati

UO Ostetricia e Ginecologia AOU Careggi, Firenze

Luca Ceccherini

Dipartimento Patologia Sperimentale Biotecnologie Mediche, Infettivologia e Epidemiologia, Università di Pisa

Giovanni Centini

Centro Diagnosi Prenatale, Università di Siena

10

Alfredo Danti

UO Urologia pediatrica-Centro spina bifida, AOU Meyer, Firenze

Aldo Iannelli

Istituto di Neurochirurgia, Sezione di Neurochirurgia Pediatrica, Pisa

Pierpaolo Mastroiacovo

ICBD-International Centre on Birth Defects, Roma

Erico Scarano

Ultrasonologia Neonatale, AOU Meyer Firenze

Renato Scarinci

Unità Semplice Citogenetica Prenatale, Università di Siena

Carlo Smorlesi

SOD Tossicologia Medica, AOU Careggi Firenze

Francesca Strigini

Dipartimento di Medicina della Procreazione e dell'Età Evolutiva, Divisione di Ginecologia e Ostetricia, Università di Pisa

Domenica Taruscio

Centro Nazionale Malattie Rare, ISS, Roma

Francesca Torricelli

UO Citogenetica, AOU Careggi, Firenze



RELATORI COMUNICAZIONI LIBERE

Salvatore Denaro

U.O. Pediatria P.O. Cecina-Piombino - Sezione Piombino (LI)

Manuela Fierabracci

U.O. Pediatria Ospedale Cecina (LI)

Paola Galvan

Dipartimento di Pediatria, AOU Meyer Università di Firenze

Paolo Ghirri

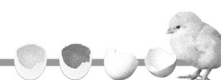
U.O. di Neonatologia, Dipartimento di Pediatria, AOU Pisana

Sara Lunardi

Sez. di Endocrinologia e Dismorfologia, UO di Neonatologia,
AOU Pisana

Valeria Madrigali

Sez. di Endocrinologia e Dismorfologia, UO di Neonatologia,
AOU Pisana







SESSIONE I
DIFETTI DEL TUBO NEURALE



PREVENZIONE: NETWORK ITALIANO ACIDO FOLICO

DOMENICA TARUSCIO

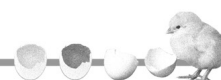
Centro Nazionale Malattie Rare, Istituto Superiore di Sanità, Roma

Dall'Aprile 2004 si è costituito il "Network Italiano Promozione Acido Folico per la Prevenzione Primaria di Difetti Congeniti", coordinato dal Centro Nazionale Malattie Rare, Istituto Superiore di Sanità (Domenica Taruscio) unitamente al Comitato di Coordinamento che include vari esperti nazionali nel settore. Il Network ha elaborato e approvato la raccomandazione per l'uso peri-concezionale dell'acido folico e, attualmente, si sta adoperando per darne massima diffusione su tutto il territorio nazionale. Brevemente, il Network raccomanda che le donne che programmano una gravidanza, o che non ne escludono attivamente la possibilità, assumano regolarmente almeno 0,4 mg al giorno di acido folico per ridurre il rischio di difetti congeniti. E' fondamentale che l'assunzione inizi almeno un mese prima del concepimento e continui per tutto il primo trimestre di gravidanza.

Ad oggi hanno aderito a questa struttura 162 diverse istituzioni pubbliche e private, ed è articolato in Gruppi di lavoro, impegnati a svolgere specifici progetti di ricerca. Tutti i componenti si riuniscono almeno una volta all'anno all'Istituto Superiore di Sanità per discutere principalmente di argomenti scientifici nonché aspetti organizzativi del Network stesso.

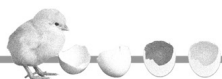
L'obiettivo principale del Network è di promuovere, armonizzare e rendere più visibili azioni in favore di un maggior apporto di acido folico nel periodo peri-concezionale, come strategia necessaria per attuare programmi di prevenzione primaria di alcuni difetti congeniti. Si fa riferimento principalmente ai difetti del tubo neurale, ed in particolare all'anencefalia e la spina bifida, e, seppure in minor misura, ad altri difetti congeniti. Dai dati rilevati dai registri regionali italiani dei difetti congeniti è possibile stimare una incidenza feto-infantile di 3,5/10.000 per l'anencefalia e di 4/10.000 per la spina bifida, mentre il rischio di ricorrenza è di 10-20 volte superiore.

17



MALFORMAZIONI CONGENITE dalla diagnosi prenatale alla terapia postnatale

Altri difetti congeniti quali le cardiopatie, la labiopalatoschisi, la palatoschisi, le ipo-agenesie degli arti ed i difetti renali hanno complessivamente una incidenza fetto-infantile di 86/10.000. Per i difetti del tubo neurale, sono state prodotte forti evidenze circa il ruolo preventivo svolto dall'apporto di acido folico, mentre per gli altri difetti congeniti citati, le evidenze, seppure presenti, sono meno forti.



EPIDEMIOLOGIA E GENETICA

ELISA CALZOLARI

Sezione di Genetica Medica, Università di Ferrara

I difetti del tubo neurale sono il risultato di anomalie precoci dello sviluppo embrionale (neurulazione), costituiscono un gruppo di anomalie congenite gravi spesso incompatibili con la vita e si presentano con una prevalenza variabile nelle diverse popolazioni con un valore medio di uno ogni 1000 gravidanze.

Il modello di ereditarietà di questi difetti è multifattoriale con l'interazione di fattori genetici e ambientali, difficili da riconoscere come entità singole. Le recenti ricerche di embriologia molecolare stanno evidenziando il ruolo rilevante di alcuni geni cruciali nel processo di neurulazione e di modificatori del rischio come l'acido folico.

Fattori ambientali possono contribuire allo sviluppo di questi difetti, quali alcuni farmaci (antiepilettici) o esposizioni a sostanze chimiche.

Saranno illustrate le attuali prospettive concernenti le cause dei difetti del tubo neurale e la lunga strada ancora da percorrere per la comprensione dell'eziologia di questi complessi difetti.

19



I DIFETTI DI CHIUSURA DEL TUBO NEURALE: DIAGNOSI PRENATALE ECOGRAFICA

FRANCESCA STRIGINI¹, GIOVANNI CENTINI²

¹*Dip. di Medicina della Procreazione e dell'Età Evolutiva,
Div. di Ginecologia e Ostetricia, Università di Pisa;*

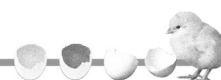
²*Centro Diagnosi Prenatale, Università di Siena*

Lo screening e la diagnosi prenatale dei difetti di chiusura del tubo neurale, in passato basati soprattutto su metodiche biochimiche, sono oggi principalmente affidati all'ecografia.

Per quanto riguarda lo screening, il riconoscimento dell'anencefalia può presentare delle difficoltà alla fine del primo trimestre, anche se risulta molto agevole dopo la 14a settimana. Il sospetto di spina bifida è in genere posto più tardivamente, in occasione del controllo routinario a 20-21 settimane, ed i segni indiretti (segno del "limone" e della "banana", ventricolomegalia, riduzione del diametro biparietale) sono spesso più evidenti del difetto di chiusura vertebrale e del meningo/mielocele.

Nei centri di riferimento, l'accuratezza diagnostica è molto elevata anche rispetto alla spina bifida; la possibilità di valutare la prognosi della lesione, che sarebbe fondamentale nell'informazione ai genitori, è invece molto più limitata; vengono in genere presi in considerazione più fattori, pertinenti il difetto stesso (livello, estensione, ecc), la gravità dell'Arnold Chiari e della idrocefalia spesso associati, ed infine le possibili conseguenze a livello renale (idronefrosi) o degli arti inferiori (piede torto). In casi selezionati, la RMN può fornire informazioni aggiuntive.

21



ULTRASONOLOGIA DEL RACHIDE DEL NEONATO

Enrico Scarano

*UO Medicina Neonatale e Pediatria Preventiva
A.O.U. Meyer Firenze*

La Tomografia Computerizzata (T.C.) e la Risonanza Magnetica Nucleare (R.M.N.) rappresentano le metodiche di scelta per lo studio del canale spinale e del midollo del neonato. Nel feto la sensibilità degli ultrasuoni, grazie all'introduzione nella pratica ecografica di sonde endovaginali ad alta risoluzione e della ecografia tridimensionale, è ormai pari al 90-100%.

Comunque ciò che sfugge alla diagnosi prenatale vuoi perché di minima rilevanza, vuoi per inesperienza dell'operatore o per mancato screening, può essere agevolmente indagato sul neonato e sul lattante (fino al 3-4° mese di vita) tramite gli ultrasuoni.

L'indicazione maggiore all'esecuzione dell'esame ecografico della colonna del neonato riguarda senz'altro lo screening dei disrafismi spinali occulti.

Fino al 3°-4° mese di vita del neonato, l'incompleta ossificazione degli archi spinali posteriori costituisce una buona finestra acustica per il passaggio degli ultrasuoni e quindi per l'esplorazione del rachide e del midollo neonatale.

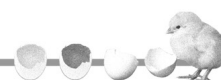
Lo studio appropriato del rachide neonatale necessita ovviamente, oltre che di operatori esperti, di apparecchi dotati di sonde ad alta definizione (sonde lineari da 5-7.5-10 MHz).

La metodica color-doppler, inoltre, offre la possibilità, soprattutto nei primi giorni di vita, di valutare la presenza o meno di una normale vascolarizzazione del midollo.

In presenza di diagnosi prenatale di disrafismi spinali l'U.S. neonatale può più precisamente valutare le lesioni e la loro sede in attesa che il neonato possa poi effettuare una indagine di maggiore definizione quale T.C. o R.M.

In assenza di una diagnosi prenatale vanno senz'altro esaminati tramite

23



U.S. almeno in prima istanza tutti i neonati che presentino dei segni cutanei d'allarme per il riconoscimento della spina bifida occulta. Tali segni sono rappresentati da: cuscinetto sottocutaneo, angiomi, ciuffo di peli, aplasia cutanea, dermoidi o seni dermici nella regione ano-sacrale.

Tutte queste condizioni rappresentano una precisa indicazione all'esecuzione dell'indagine U.S. senza indugiare per poter sfruttare i vantaggi di uno screening non invasivo, di facile esecuzione, discretamente sensibile ed a "basso costo" nei primi mesi di vita.

La procedura è infatti semplice in mani esperte. Il bambino viene posto a pancia in giù, meglio se l'addome poggia su un cuscinetto o asciugamano arrotolato in modo da elevare la colonna vertebrale creando una modica cifosi col risultato di una più facile e più fedele esplorazione della stessa.

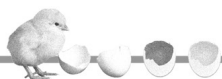
L'esame può più facilmente essere eseguito se il bambino ha già mangiato o comunque reso tranquillo tramite la suzione del ciuccio o del biberon. Il rachide ed il midollo del neonato vengono esaminati esplorando in maniera consecutiva 4-5 spazi intervertebrali per volta cominciando dal rachide cervicale e proseguendo gradualmente fino al rachide lombosacrale.

L'esame completo del rachide richiede circa 15-20 minuti. Si possono agevolmente identificare tutti gli elementi della colonna vertebrale in ordine dall'alto in basso: i processi spinali delle vertebre, dura madre posteriore, lo spazio subaracnoideo posteriore con il liquido cerebro-spinale che appare ipoecogeno, la parete posteriore del midollo spinale, il midollo che appare ipoecogeno, la linea centrale ecogenica della fessura mediana anteriore e quindi la parete anteriore del midollo spinale, gli spazi subaracnoidei anteriori ed i corpi vertebrali iperecogeni. In ogni segmento osservato l'operatore potrà valutare se il midollo è normale ed in una normale posizione.

Con l'U.S. in tempo reale si può anche verificare la normale mobilità anteroposteriore del midollo soprattutto durante la respirazione e gli episodi di pianto.

L'applicazione clinica della U.S. del rachide neonatale trova la sua indicazione in tutti i casi di "Disrafismo spinale".

Tale termine si riferisce ad un gruppo di disordini embriogenetici caratterizzati dalla incompleta o assente fusione delle strutture della linea mediana.

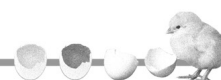


I disrafismi spinali includono: il meningocele, meningomielocele, diastemomelia, ed il seno dermico congenito.

Gli ultrasuoni rappresentano senz'altro una eccellente metodica di screening per l'esame della colonna del neonato nei primi mesi di vita prima cioè che gli elementi posteriori delle vertebre si ossifichino oscurando la finestra acustica.

BIBLIOGRAFIA

1. Dustmann HO, Schulz JU, "Ultrasonography of the spine in infancy", Z. Orthop. Ihre Grenzgeb., 1993; May-June, 131(3): 208-15.
2. Glasier CM, Chaddock WM, Leithiser RE Jr., Willimanson SL, Seibert JJ. "Screening spinal ultrasound in newborns with neural tube defects". J. Ultrasound. Med. 1990; 9: 339-343.
3. Zieger M, Dorr U, Schulz RD. "Sonography of slipped humeral epiphysis due to birth injury". Pediatr Radiol 1987; 17: 425-426.
4. Johnson DD, Pretorius DH, Riccabona M, Budorick NE, Nelson TR. "Three-dimensional ultrasound of the fetal spine". Obstetric & Gynecology 1987; 89: 434-438.
5. Lee W, Chaiworapongsa T., Romero R, Williams R. McNie B., Johnson A., Treadwell M, Comstock CH. "A diagnostic approach for the Evaluation of spina Bifida by Three-dimensional ultrasonography". J. Ultrasound. Med. 2002; 21(6): 619-626.
6. Goncalves LF, Lee W, Espinoza J., Romero R. "Three- and 4-dimensional ultrasound in obstetric practice: does it help?". J. Ultrasound. Med. 2005; 24(12): 1599-1624.



DANNO FUNZIONALE VISCERALE

ALFREDO DANTI

UO Urologia Pediatrica - Centro Spina Bifida, A.O.U. Meyer, Firenze

La causa più frequente di vescica neurologica in pediatria è determinata dai difetti del tubo neurale, rare sono le altre cause.

La vescica neurologica congenita, già nei primi mesi di vita, comporta una valutazione della disfunzione accompagnata da uno studio morfologico di tutto l'apparato urinario e dalla verifica della funzione renale entro i 6-12 mesi di vita. In relazione all'evoluzione clinica del piccolo paziente, devono essere eseguite le seguenti indagini:

- ecografia apparato urinario
- cistografia
- esame urodinamico (cistomanometria)
- scintigrafia sequenziale renale

27

Il trattamento della vescica neurologica prevede primariamente un atteggiamento conservativo in quanto nel bambino il danno neurologico è sensibile a terapie che riabilitino il detrusore verso un compenso che può raggiungere situazioni di continenza socialmente accettabile con svuotamenti completi del serbatoio urinario: naturalmente la terapia deve mirare a sviluppare basse pressioni endovesicali e prevenire il danno renale.

Le principali linee guida della terapia prevedono:

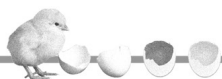
- trattamento urofarmacologico
- cateterismo intermittente pulito
- prevenzioni delle infezioni urinarie
- accurato nursing intestinale
- accurata pulizia dei genitali
- dieta ricca di scorie
- adeguata terapia idroponica.



Le complicanze più importanti della vescica neurologica sono le seguenti:

- reflusso vescico ureterale
- megauretere ostruttivo
- infezioni recidivanti della via urinaria
- residuo vescicole
- alte pressioni endovescicali
- insufficienza renale

La chirurgia deve intervenire con tempistica adeguata al fine di prevenire o risolvere le complicanze prima citate.



DIFETTI DEL TUBO NEURALE: TERAPIA CHIRURGICA

ALDO IANNELLI

Istituto Neurochirurgia, Sezione di Neurochirurgia Pediatrica, Pisa

Le alterazioni congenite raggruppate con il termine di "alterazioni di chiusura del tubo neurale" sono numerose, di gravità variabile, da quadri del tutto asintomatici a condizioni incompatibili con lunghe sopravvivenze. L'incidenza nella popolazione generale si è modificata negli ultimi tempi, a causa della miglior conoscenza delle loro patogenesi ed alle migliorate capacità diagnostiche, che hanno permesso una prevenzione più efficace. Oggi pertanto all'osservazione del neurochirurgo pediatrico giungono prevalentemente le malformazioni a prognosi migliore, in genere le forme facenti parte delle "spine bifide occulte", e che maggiormente beneficiano della terapia chirurgica.

L'esperienza oramai acquisita e lo studio della storia naturale di queste alterazioni permette di sottolineare tre importanti osservazioni. La prima è che la principale causa di danno neurologico in questi bambini è la trazione o lo stato di tensione del midollo spinale determinato dalla malformazione; poi l'osservazione che, senza una adeguata terapia chirurgica, l'evoluzione del deficit può essere molto spesso progressivo, a volte in modo lento e perciò subdolo; ed infine che, una volta comparso il deficit neurologico, questo quasi sempre persiste nonostante la successiva correzione chirurgica.

Come in molte patologie della neurochirurgia infantile, e particolarmente in queste forme, la collaborazione fra i diversi Specialisti dell'area pediatrica è fondamentale al fine del miglior risultato terapeutico. Il compito del neurochirurgo è ricostruire quanto più possibile la normale anatomia delle strutture nervose malformate al fine di prevenire i possibili danni neurologici secondari, e possibilmente, di ottenere un miglioramento dei deficit neurologici già presenti. Questa è la premessa per ottenere successivamente i migliori risultati clinici anche negli altri settori funzionali non neurologici: la correzione di possibili lesioni ortopediche ed urologiche, come pure l'efficacia di una fisioterapia, sarà più completa e più rapida dopo la terapia neurochirurgica.

29





SESSIONE II
SINDROMI DA AGENTI AMBIENTALI 1

31



AMBIENTE E MALFORMAZIONI

FABRIZIO BIANCHI

Istituto Fisiologia Clinica CNR, Pisa

Molte attività antropiche (mobilità di veicoli a motore, pratiche agricole, impianti industriali, produzione energetica, etc..) producono un ampio spettro di sostanze pericolose per l'ambiente e la salute umana e animale.

Alcuni inquinanti sono presenti o emessi in quantità elevate e ad alti livelli di concentrazione, molti sono emessi in piccole quantità e a bassi livelli di concentrazione che, tuttavia, possono avere effetti negativi su ambiente e salute. L'identificazione dei pericoli e la valutazione dei rischi associati a queste condizioni risulta più difficile e laboriosa e richiama un forte sforzo metodologico e di ricerca sul campo.

Gli effetti avversi della riproduzione rappresentano un importante campo d'azione per l'effettuazione di studi eziologici e per la sorveglianza di popolazioni definite a rischio, soprattutto per la brevità del periodo di latenza tra inizio dell'esposizione e manifestazione dell'effetto.

Le malformazioni congenite e i disordini riproduttivi sono collocati al primo posto tra le condizioni di salute stabilite come prioritarie dalla agenzia USA per le sostanze tossiche e i registri di malattia (Agency for Toxic Substances and Disease Registry, ATSDR), sulla base della valutazione integrata di molteplici criteri.

I sistemi riproduttivi di donne e uomini sono sensibili a insulti di agenti biologici, chimici e fisici che agiscono sul prodotto del concepimento con meccanismi complessi, diversi a seconda dell'esposizione materna o paterna. La finestra temporale più suscettibile per l'esposizione materna a sostanze con effetto teratogeno sul feto è rappresentata dai primi tre mesi di gravidanza dal momento del concepimento, mentre il padre è suscettibile prima del concepimento, durante la spermatogenesi, per esposizioni a sostanze con azione tossica o mutagena sulle cellule germinali.

I soggetti con malformazioni alla nascita sono la quota di sopravvissuti

33



della coorte di concepiti malformati, molti dei quali vanno incontro a morte fetale precoce (aborto) o tardiva (nato morto) o vengono interrotti a seguito di diagnosi prenatale precoce.

Gli studi sul rischio di anomalie congenite in aree inquinate di diversa natura e tipologia, hanno conseguito risultati importanti, specie intorno a siti di trattamento di rifiuti, mentre le prove disponibili considerando inceneritori e impianti industriali sono ad oggi meno robuste e concordanti, ma occorre tener conto del ridotto numero di studi effettuati.

In termini generali una causa ambientale è qualsiasi fattore non genetico in grado di incrementare il rischio di anomalia congenita per individui esposti. Questi fattori possono essere anomalie della nutrizione (es. acido folico), malattie e infezioni materne (es. diabete e rosolia), farmaci teratogeni assunti in gravidanza (es. talidomide, acido valproico), esposizioni a sostanze chimiche in ambiente lavorativo o residenziale (es. solventi o pesticidi), radiazioni (es. raggi X, irradiazione da esplosione atomica).

Negli ultimi anni c'è stata una crescente attenzione sugli effetti della clorazione delle acque, sugli interferenti endocrini, con particolare riferimento all'ipospadia e al criptorchidismo e sui rilasci di discariche di rifiuti.

Lo studio delle cause oltre all'attenzione ai differenti agenti biologici, chimici o fisici, deve tener conto anche dei determinanti che influenzano l'esposizione a tali agenti.

Le differenze socio-economiche sono rilevanti sia per lo studio eziologico sia per orientare strategie o interventi preventivi. Gli studi di questo tipo sono stati pochi, tuttavia alcuni hanno suggerito un'associazione tra prevalenza di anomalie cromosomiche e svantaggi socio-economici, suggerita come traccia per l'effettuazione di studi eziologici.

L'età materna e la sua storia riproduttiva sono indicatori di fattori endocrini o biologici o dello stile di vita o anche di esposizioni esogene. L'età materna avanzata è un fattore riconosciuto di rischio per la sindrome di Down, mentre le donne giovani sono a maggior rischio di prole con gastro-schisi.

Un'origine multifattoriale, in quanto effetto di una combinazione o interazione tra fattori genetici e ambientali, è alla base della maggior parte delle anomalie congenite: da una parte ci sono le anomalie genetiche (sindromi cromosomiche o da mutazione di un singolo gene), dall'altra ci sono le anomalie ambientali, dovute all'esposizione ad un agente ambientale



noto, come ad esempio il talidomide, nel centro ci sono la maggior parte delle condizioni malformative, prodotte dalla co-azione di fattori ambientali e genetici.

La suscettibilità genetica e la presenza di co-fattori ambientali sono di grande importanza negli studi di epidemiologia ambientale aventi come target le malformazioni congenite.

Addensamenti di eventi vengono spesso riportati, in particolare dai media, e messi in associazione con caratteristiche ambientali di determinati territori. Spesso anche le comunità locali esprimono, in forme diverse, la loro legittima preoccupazione per eccessi reali o percepiti di eventi patologici, la cui causa viene ricercata nelle fonti di inquinamento più vicine, come la presenza di un sito contaminato, di un inceneritore, di un elettrodotto e altro ancora. Le malformazioni congenite sono state storicamente e sono recentemente uno dei "bersagli" più riferiti, ed anche in Italia ci sono state molte segnalazioni a loro riguardo, fino a quella più recente di Augusta-Priolo.

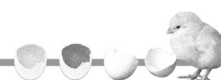
I principali aspetti metodologici da tenere in considerazione sono:

- una distribuzione random di casi nello spazio e/o nel tempo non è una distribuzione uniforme e vi possono essere discontinuità e "macchie", con maggiore o minore concentrazione di casi;
- la concentrazione post hoc del contesto è un approccio affetto dal limite del c.d. "pistolero texano", che prima spara e poi disegna il bersaglio esattamente centrato sul colpo di proiettile.

Dato che un cluster di eventi è per definizione costituito da un numero di casi così ridotto da non essere sufficiente per alcun tipo di studio epidemiologico di tipo eziologico, una linea di pensiero è quella di non fare indagini e procedere invece a "ripulire il disordine" dovuto all'inquinante sospetto senza richiedere prove di causalità.

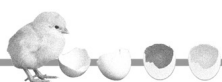
Una diversa posizione è basata su linee guida per l'indagine di cluster, che danno indicazioni tecniche di aiuto per decidere quali cluster studiare (numero di casi, significatività statistica, tipo di preoccupazioni espresse localmente).

Un efficace livello d'indagine può essere quello di studi multi-sito, come ad esempio lo studio EUROHAZCON effettuato intorno a discariche di rifiuti pericolosi o la proposta di farne uno su comunità residenti vicino ad inceneritori.



È importante segnalare che la maggior parte dei cluster di malformazioni riportati nella letteratura scientifica, per i quali è stata poi dimostrata un'associazione con una esposizione ambientale, hanno riguardato contaminazioni di alimenti, come nel caso dell'incidente di Minamata, dove pesci e molluschi erano inquinati da metilmercurio, della contaminazione con PCB di olio da cucina a Taiwan e in Giappone, dell'abuso di pesticidi in una azienda di acquicoltura in Ungheria.

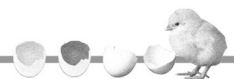
Nell'ultimo decennio sono notevolmente aumentati gli studi sul ruolo di fattori genetici e della loro interazione con i fattori ambientali nell'occorrenza di malattie nelle popolazioni umane. Ad oggi i geni più studiati sono stati quelli del metabolismo dei folati e quelli coinvolti nella detossificazione di xenobiotici. Le conoscenze che vanno accumulandosi sui geni candidati coinvolti nel metabolismo di sostanze chimiche, possono consentire studi epidemiologici avanzati, basati su elementi importanti, talvolta fondamentali, per comprendere le risposte individuali alle sollecitazioni dell'ambiente.



MALATTIE INFETTIVE IN GRAVIDANZA

MARIO CAMPOGRANDE

*UO Ostetricia e Ginecologia, Ospedale S. Anna,
Università di Torino*



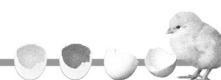
SINDROMI DA AGENTI AMBIENTALI: DIAGNOSI PRENATALE ECOGRAFICA

ETTORE CARIATI

UO Ostetricia e Ginecologia, A.O.U. Careggi, Firenze

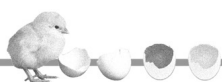
La ricerca di fattori ambientali responsabili delle malformazioni congenite è una delle questioni più antiche della storia della medicina, ma i primi fondamenti scientifici si sono concretizzati solo in tempi molto vicini a noi, con la scoperta delle proprietà teratogenetiche della rosolia (Gregg, 1941) e la disastrosa esperienza della talidomide. Nel corso degli anni successivi le maggiori attenzioni dei ricercatori si sono focalizzate principalmente sulle droghe e sui possibili fattori teratogenetici presenti nell'aria, nell'acqua e nel cibo, o con i quali possiamo venire a contatto per cause professionali o incidenti domestici. Vi sono molte difficoltà a dimostrare che un particolare agente ambientale abbia specifici potenziali teratogenetici; per affermare ciò sarebbe necessario provare l'esistenza di uno stretto rapporto tra causa ed effetto, anche solo in un particolare periodo della gravidanza, come avvenne per la talidomide, o che vi fossero anomalie determinate solo da uno specifico agente causale. Le difficoltà aumentano ancora di più se consideriamo che, in termini generali, non vi sono organi bersaglio specifici per la stragrande maggioranza degli agenti ambientali, con pochissime eccezioni. E' noto, ad esempio, che i solventi possono causare difetti del tubo neurale, l'esposizione cronica al piombo e ad altri tossici ambientali può essere associata a difetti aspecifici dell'accrescimento, l'intossicazione da mercurio e la esposizione cronica ai campi magnetici possono causare la microcrania, ed infine che l'esposizione ad interferenze endocrine può determinare alterazioni della differenziazione sessuale (ipospadia e androgenizzazione delle femmine). In questa ultima condizione non si deve solo pensare al danno iatrogeno, ma anche alla possibilità che vi possono essere condizioni ambientali (es. solventi e pesticidi) che interferiscono sulla funzione endocrina. Analoghe difficoltà si hanno anche in situazioni di criticità che possono riguardare le gravidanze in giovane

39



età, maggiormente esposta ai rischi di uso e abuso di sostanze come il tabacco, l'alcol, la cocaina, la mescalina e l'extasy, anche se in alcuni di questi casi si potrebbero evidenziare situazioni di rischio specifico in particolari momenti della gravidanza.

Con queste premesse, una politica incentrata sui tentativi di riconoscimento strumentale dei difetti congeniti determinati da agenti ambientali sarebbe destinata ad un fallimento quasi completo, potendosi affermare che le situazioni nelle quali è possibile identificare una specifica condizione di rischio teratogeno e programmare una efficace strategia diagnostica sono molto rare. In generale, la politica di diagnosi prenatale ecografica deve essere focalizzata in un programma di screening delle malformazioni congenite rivolto all'intera popolazione delle gestanti, che riconosce nella seconda ecografia, che si effettua intorno alla 20a settimana, il momento più idoneo al riconoscimento delle malformazioni stesse. Il maggior numero di malformazioni si osserva nelle gravidanze fisiologiche, a "rischio normale", molto più numerose di quelle ad alto rischio per specifiche condizioni anamnestiche. Se rivolgessimo la nostra attenzione solo a queste, limiteremmo fortemente le potenzialità di un straordinario strumento diagnostico, non invasivo e ripetibile, come l'ecografia. Pur riconoscendo la necessità di procedere a valutazioni ecografiche "mirate" ogni volta che le indicazioni del tossicologo orienteranno le nostre indagini diagnostiche, dobbiamo investire nel miglioramento della diagnostica ecografica in generale, inserendo nuovi indicatori, prevedendo procedure di accreditamento degli operatori, criteri di Audit e di sorveglianza.



LE INFEZIONI EMBRIO-FETALI

ASSUNTA BRAITO

Istituto di Malattie Infettive, Università di Siena

Gli attuali concetti di epidemiologia, patogenesi, microbiologia e diagnosi vengono messi a punto in questa relazione. Si sottolineano in particolare le variazioni epidemiologiche osservate negli ultimi anni, l'emergenza di nuovi agenti e la scomparsa di altri, le nuove possibilità diagnostiche, le manifestazioni cliniche provocate dai vari agenti virali batterici e protozoari non solo cosmopoliti ma interessanti anche vaste aree geografiche a clima caldo, la loro gestione clinica e le possibilità di prevenzione.



DIAGNOSI MOLECOLARE

LUCA CECCHERINI

*Dipartimento Patologia Sperimentale Biotecnologie Mediche,
Infettivologia e Epidemiologia, Università di Pisa*

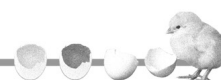
Le infezioni virali in gravidanza possono ripercuotersi sul feto o sul neonato determinando quadri clinici di intensità e durata variabili. Interessano il 6-8% circa dei nati vivi e costituiscono un'importante causa di mortalità e morbilità perinatali con possibili sequele a distanza di tempo che dipendono, fra l'altro, dallo stato immunologico materno nei confronti del virus (l'infezione primaria in gravidanza è in genere più grave), dall'epoca della probabile infezione, dal tipo di virus (dalla sua capacità di attraversare la placenta), dalla carica virale.

Il virus della Rosolia ed il citomegalovirus (CMV) sono teratogeni mentre l'herpes simplex virus (HSV), il varicella-zoster (VZV), il parvovirus B19 ed HIV possono causare malattia transitoria o cronica nel feto o nel neonato. Quando il sospetto clinico deve essere confermato per attuare un intervento terapeutico tempestivo e decisivo (terapia farmacologica, terminazione di gravidanza o trasfusione intrauterina di IgG) i test molecolari di supporto ai sierologici risultano fondamentali.

Un quadro di immunità pregressa riduce in generale il rischio di infezione fetale; tuttavia l'infezione da CMV o da HSV può dare conseguenze sul feto per riattivazione endogena; anche per la rosolia sono stati segnalati casi di trasmissione al feto da madre precedentemente immunizzata.

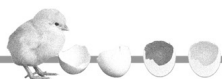
La sierologia è molto sensibile, ma, oltre a non poter determinare lo stadio dell'infezione, richiede, per individuare la sierconversione, in test tradizionali che non distinguono IgM da IgG, o due campioni a distanza di due settimane o un aumento significativo del titolo: sono comunque frequenti falsi positivi e negativi.

Specifici algoritmi di diagnosi sono disponibili per: l'isolamento virale in coltura, la ricerca degli antigeni, la ricerca del genoma su campioni di liquido corporeo (sangue, urine, feci, liquor, aspirato nasofaringeo, succo



gastrico), su tamponi eseguiti in varie sedi corporee (cute, occhio, naso, faringe) e, se necessario, su frammenti tissutali. Un metodo alternativo consiste nell'estrazione e amplificazione del DNA virale a partire da materiale biologico essiccato ed inattivato su carta da filtro. Questo metodo, proposto inizialmente per lo screening di malattie genetiche e metaboliche, è stato applicato con successo per lo screening dell'infezione da HIV e da CMV.

Gli algoritmi di applicazione delle analisi diagnostiche disponibili per ciascuna potenziale infezione congenita o perinatale risultano utili strumenti per l'interpretazione dei risultati e per la valutazione materna e fetale.





SESSIONE III
SINDROMI DA AGENTI AMBIENTALI 2

45



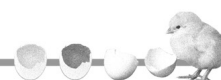
FARMACI E DIFETTI CONGENITI

PIERPAOLO MASTROIACOVO

ICBD-International Centre on Birth Defects, Roma

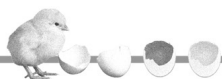
I concetti di base per affrontare il problema dei farmaci e difetti congeniti sono i seguenti:

1. L'effetto di un farmaco sullo sviluppo embriofetale può essere di varia natura: (a) anomalia strutturale (malformazione maggiore o minore); (b) anomalia funzionale più o meno grave; (c) ritardo dell'accrescimento intrauterino; (d) morte embrionale (aborto) o fetale; (e) tumori infantili o dell'età adulta.
2. L'effetto di un farmaco sullo sviluppo e sulla salute embrio-fetale dipendono da: (a) periodo di esposizione; (b) dosaggio e durata dell'esposizione; (c) caratteristiche genetiche dei soggetti esposti (madre e feto).
3. Le prove (evidenze) necessarie per poter stabilire il nesso di causa – effetto tra un farmaco ed un difetto congenito possono essere suggerite dalla sperimentazione animale ma devono essere prodotte nell'uomo attraverso metodi di studio clinici ed epidemiologici.
4. I criteri di plausibilità del nesso causa effetto sono di tre tipi: (a) plausibilità biologica ovvero sequenzialità temporale rispettata sulla base delle conoscenze dello sviluppo embrio-fetale, specificità dell'effetto, coerenza con altre conoscenze biomediche, effetto dose; (b) validità del risultato ovvero non causalità del nesso causa – effetto (associazione), non attribuibile a fattori confondenti, non influenzata da bias metodologici, dimensione dell'associazione (RR o OR); (c) riproducibilità dei risultati.
5. Studi clinici, ovvero la segnalazione di un certo numero di casi a favore del nesso di causa effetto, o studi epidemiologici (studi caso-controllo annidati in uno studio di coorte, studi caso-controllo classici o studi di



coorte) sono alla base delle prove che suggeriscono la plausibilità del nesso causa – effetto e quindi alla base delle liste di farmaci “teratogeni” o meglio, associati ad un significativo rischio biologico di difetto congenito, tale da modificare i comportamenti medici assistenziali prima e durante la gravidanza.

6. La lista dei farmaci associati ad un significativo rischio biologico di difetto congenito, l'effetto ad essi attribuibile e i provvedimenti assistenziali che ne conseguono non potendo essere inserita in un abstract è disponibile nel testo edito dal Ministero della Salute – AIFA : Farmaci e Gravidanza e discussa durante il corso.



SOSTANZE DI ABUSO IN GRAVIDANZA

LAURA CARAMELLI

SOD Tossicologia Medica, A.O.U. Careggi, Firenze

OPPIOIDI

La tossicodipendenza da oppioidi nelle donne è un fenomeno rilevante. Ogni anno, in Italia, 2500-3000 donne tossicodipendenti iniziano una gravidanza che nel 70-80% dei casi giunge a termine. Queste gravidanze devono essere considerate a rischio anche perché è in significativo e costante aumento il contemporaneo abuso di più sostanze stupefacenti: oppioidi, alcol, cannabinoidi, cocaina, psicofarmaci e le cosiddette "nuove droghe".

Lo stato di politossicomania e lo stile di vita della tossicodipendente intensificano gli insulti che raggiungono il feto e gli eventi negativi di una gravidanza non sono necessariamente attribuibili ad una singola molecola.

Il neonato di madre tossicodipendente può presentare ritardo di crescita, basso peso alla nascita, prematurità, depressione respiratoria e la comparsa di sindrome astinenziale.

Gli eventi tossicologici più temibili durante la gravidanza sono l'overdose materna che può portare a morte fetale da asfissia e la sindrome di astinenza materna che può provocare sia l'aborto spontaneo e il parto prematuro che la morte fetale.

Per questo motivo è necessaria la stabilizzazione tossicologica della gestante.

COCAINA

Si stima che in Italia, nel 6,4% della fascia di popolazione tra i 15 e i 34 anni, si consumi cocaina. Anche se il consumo sembra concentrarsi soprattutto tra i maschi delle zone urbane, non va sottovalutato l'impatto che questo fenomeno ha sulla gravidanza.

La cocaina è una delle sostanze di abuso più temibili durante la gravidanza, perchè i suoi effetti possono andare dallo sviluppo di difetti congeniti (Fetal Cocaine Syndrome) alle complicanze ostetriche (fino alla morte



fetale) materne e neonatali (soprattutto patologie cardiovascolari).

Ancora più temibile se la sostanza viene consumata assieme ad altre molecole quali alcol ed oppioidi.

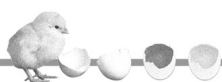
LE NUOVE DROGHE

Recenti indagini statistico-epidemiologiche riportano che un numero di giovani valutabile fra 50 e 85.000 sperimenta settimanalmente le "nuove droghe", famiglia estremamente eterogenea di sostanze, nessuna delle quali è veramente nuova, che comprende farmaci psicoattivi presenti nella farmacopea ufficiale, droghe di sintesi, e le cosiddette "ecodroghe". L'uso delle "nuove droghe" rimane, comunque, un fenomeno per lo più sommerso, potendo, a maggior ragione, dare origine a gravi problematiche soprattutto in campo riproduttivo.

L'uso delle "nuove droghe", spesso associate alla contemporanea assunzione di alcolici, THC e cocaina, può condurre a gravi conseguenze malformative e/o problematiche di tipo ostetrico.

La maggioranza delle sostanze d'abuso complica l'andamento della gravidanza e del parto, alcune possono portare a patologie neonatali (psicofarmaci, alcol, solventi, cocaina e oppioidi), mentre la poliassunzione potrebbe indurre malformazioni imprevedibili e problematiche infantili che al di là delle consuete sindromi, possono essere evidenziate solo al raggiungimento dell'età scolare con una riduzione della capacità di apprendimento.

L'uso di queste sostanze in gravidanza nasconde, quindi, una importante problematica legata, non solo, alla nascita di figli con difetti congeniti, ma anche all'inquietante possibilità di sviluppare problematiche genotossiche.



XENOBIOTICI AMBIENTALI E GRAVIDANZA

CARLO SMORLESÌ

SOD Tossicologia Medica, A.O.U. Careggi, Firenze

Ogni sostanza chimica estranea all'organismo è definita uno xenobiotico. Tutte le specie viventi vengono costantemente in contatto con una serie infinita di molecole con modalità ed esiti molto spesso nocivi e comunque difficili da stabilire. Citiamo fra gli xenobiotici più comuni gli additivi alimentari, i coloranti, gli emulsificanti, i pesticidi, i sottoprodotti della combustione e della clorazione delle acque, gli inquinanti ambientali, i farmaci, i prodotti 'naturali' e voluttuari. Le numerose catastrofi tossicologiche via via occorse (Minamata, Seveso, Chernobyl) hanno fornito dei modelli di studio accidentali capaci di spiegare, almeno per le sostanze implicate, la fisiopatologia del danno. L'esposizione ad uno xenobiotico implica una prima fase di assorbimento attraverso membrane biologiche, cui segue una distribuzione, una biotrasformazione e quindi un'escrezione tramite soluzioni acquose. La biotrasformazione si associa spesso alla produzione di metaboliti più attivi del composto originario con possibile potenziamento dell'effetto tossico.

La donna presenta intrinseche caratteristiche che la rendono più vulnerabile rispetto all'uomo nei confronti delle molte molecole dotate di spiccata lipofilia e ancor più in gravidanza, allorché l'unità fetoplacentare può partecipare all'assorbimento e biotrasformazione degli xenobiotici, con possibile potenziamento degli effetti negativi sul prodotto del concepimento. L'effetto teratogeno, che nella sua massima espressione ha esito letale sul concepito, può manifestarsi con varia gradualità di difetti strutturali, metabolici o modificazioni psicologiche e/o comportamentali osservabili sia alla nascita che nel periodo postnatale, senza obbedire a leggi causa-effetto precise e prevedibili, bensì seguendo un complesso interagire fra caratteristiche individuali e ambiente. Nell'ultimo decennio numerose osservazioni del regno animale e quindi nell'uomo hanno focalizzato l'attenzione anche sugli effetti avversi esplicati da molteplici sostanze naturali e di sintesi nei riguardi del sistema endocrino attraverso svariati mecca-



MALFORMAZIONI CONGENITE dalla diagnosi prenatale alla terapia postnatale

nismi (recettore-mediati, metabolici, etc). L'impatto di tali molecole di costante impiego o comunque presenti nonostante l'impegno a smaltirle (policlorobifenili, diossine, vari pesticidi, alchilfenoli, ftalati, solventi organici, metalli pesanti etc.) sui processi riproduttivi e di sviluppo è tale che l'Organizzazione Mondiale della Sanità ha posto il problema di questi "Interferenti Endocrini" fra i preminenti argomenti da affrontare per la salvaguardia della salute e dell'integrità dell'intera specie umana.





COMUNICAZIONI LIBERE



SU DI UN CASO DI DUPLICAZIONE DEL POLLICE

FIERABRACCI M., MICHELOTTI F., GRAGNANI S.G.
U.O. Pediatria Ospedale Cecina (LI)

Tra le malformazioni congenite della mano, complessivamente presenti in 1 su 1500 neonati, quelle del pollice costituiscono poco più del 10%. Comprendono varie forme, fra cui le duplicazioni, che sono fra le più frequenti. Possono interessare in parte o in toto il 1° dito, dalla falange distale fino al metacarpo. Si presentano in modo isolato o in associazione ad altri difetti della mano e dell'arto superiore o nel quadro di sindromi più complesse. Quando sono isolate si presentano generalmente in modo sporadico (1).

Secondo la classificazione di Wassel, la più utilizzata, si distinguono 7 tipi di duplicazione: tipo 1 (duplicazione parziale della falange distale), tipo 2 (duplicazione totale della falange distale), tipo 3 (duplicazione totale della falange distale e parziale della prima), tipo 4 (duplicazione totale della prima e seconda falange, con almeno 4 varietà), tipo 5 (duplicazione parziale del I metacarpo con duplicazione totale delle falangi), tipo 6 (duplicazione totale del I metacarpo e delle falangi), tipo 7 (pollice duplicato con 3 falangi). La duplicazione più frequente è il tipo 4, seguono il tipo 7 e il tipo 2 (1).

55

Riportiamo un caso di duplicazione tipo 2, da noi recentemente osservato.

CASO CLINICO.

F.D.: nata il 26/11/2005 presso l'Ospedale di Cecina

A. Familiare: non malformazioni a carico dei genitori o altri familiari.

A. Fisiologica: 1° gravidanza, decorso regolare, segnalato oligoidramnios dalla 36° settimana, parto cesareo alla 40° settimana.

Peso alla nascita gr 2540, APGAR 7/9.

Esame obiettivo alla nascita: condizioni generali buone, evidente duplica-



zione della falange distale del pollice destro, con duplicazione dell'appendice ungueale; n.d.n. per il resto.

Esami strumentali: Rx mano destra: duplicazione completa falange distale I dito. Esami di laboratorio, E.C.G., Visita oculistica, Ecografia cerebrale, Ecografia addominale: nella norma.

Ecografia cardiaca: presenza di displasia della valvola tricuspide senza significato emodinamico.

Evoluzione successiva: normale accrescimento staturale-ponderale, normale sviluppo neurologico, buona motilità e accrescimento della mano.

All'ultimo controllo, all'età di 10 mesi: peso Kg 9,100; lunghezza cm 71; radiografia della mano dx: duplicazione totale falange distale 1° dito, e, nei confronti della controlaterale, normale accrescimento osseo.

CONCLUSIONI

Questo nostro caso, presentando un'anamnesi familiare negativa per malformazioni, può senz'altro essere inquadrato nelle forme sporadiche. Altresì può essere inquadrato nelle forme isolate, in quanto, l'associazione con la displasia della valvola tricuspide, modesta e priva di significato emodinamico, può essere considerata, a nostro avviso, senza importanza e probabilmente casuale.

Il tipo di malformazione, il buon accrescimento del dito interessato, la motilità del tutto normale, la possibilità di correzione chirurgica, inoltre, lasciano intravedere una prognosi più che buona.

BIBLIOGRAFIA

1. Journeau P., Dautel G.: Anomalies congénitales du pouce. EMC (Elsevier SAS, Paris), Pédiatrie, 4-005-C-10, 2005.



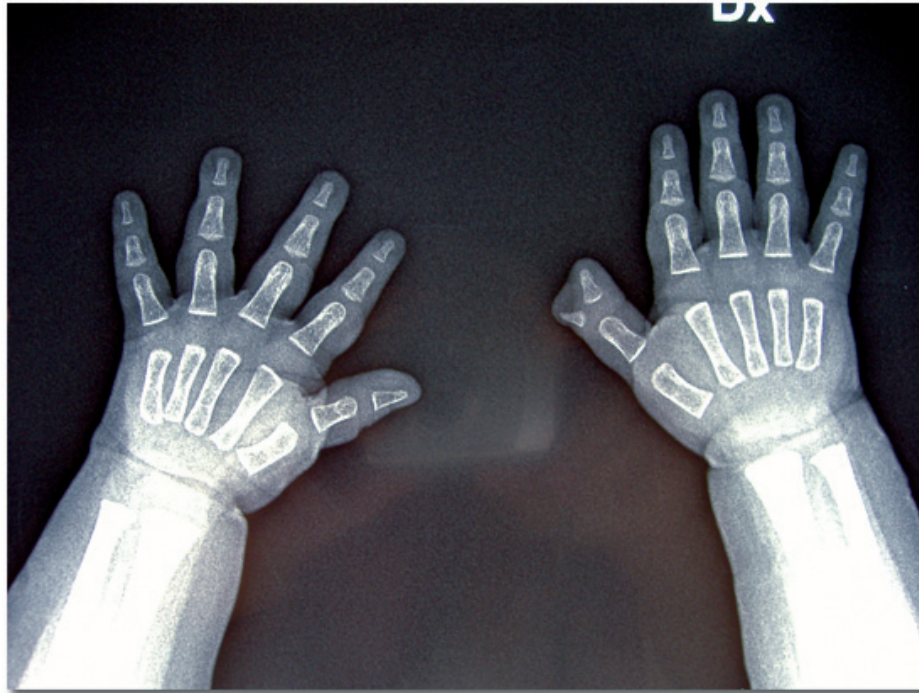


Figura 1: Rx comparativa mani all'età di 10 mesi



UN CASO DI SINDROME DI POLAND

S. DENARO, M. CATERNOLO, M. ATZENI, S.G. GRAGNANI
U.O. Pediatria P.O. Cecina-Piombino - Sezione Piombino (LI)

La Sindrome di Poland (indicata forse più propriamente con i termini di anomalia, complesso, sequenza) rappresenta una rara affezione (1:30000 nati circa), che colpisce prevalentemente il sesso maschile, con rapporto 3:2 rispetto al sesso femminile. E' caratterizzata fundamentalmente da agenesia o ipoplasia del muscolo gran pettorale, anomalie dell'arto superiore, malformazioni della mano (brachifalanga, sindattilia). E' monolaterale e interessa prevalentemente l'arto superiore destro. Sono state riportate forme incomplete e forme associate ad altre malformazioni quali malformazioni toraciche, mammarie, viscerali. Sono state riportate anche associazioni con altre Sindromi (Sindrome di Klippel-Feil, di Moebius, Anomalia di Sprengel), con le quali potrebbe avere in comune l'etiopatogenesi di tipo vascolare (1). Secondo questa teoria, infatti, proposta da Bouvet nel '76 e confermata da Bouwes-Bavinck e Weaver (2) nel '86, potrebbero verificarsi, per varie cause, intorno alla 6° settimana, una interruzione o un arresto del flusso vascolare attraverso la succlavia o sue diramazioni, con conseguenti difetti di sviluppo di vario grado e sede. Tutte queste sindromi potrebbero essere inquadrare, secondo questi Autori, in un'unica sequenza denominata SASDS (subclavian artery supply disruption sequence).

Riportiamo un caso da noi recentemente osservato.

CASO CLINICO

B.A.: nato il 4/9/2006 presso l'Ospedale di Piombino.

Anamnesi familiare: non presenza di malformazioni a carico dei genitori e altri familiari.

Anamnesi fisiologica: nato dalla prima gravidanza decorsa regolarmente ed espletata alla 40° settimana con parto eutocico. Alla nascita: APGAR 9-10, peso gr 3655.



Esame obiettivo: Condizioni generali buone, evidente asimmetria del torace per ipoplasia del muscolo gran pettorale destro, ipoplasie dell'areola mammaria, del capezzolo e del bottone mammario destri (figura n. 1). Brachidattilia del 2°-3°-4° e 5° dito, sindattilia membranosa del 2° e 3° dito a carico della mano destra (figura n. 2). Non evidenti alterazioni a carico del braccio e dell'avambraccio destro, con apparente attuale buona motilità. N.d.n. a carico degli altri organi ed apparati.

Esami di laboratorio: nella norma.

Rx torace: non lesioni pleuriche o parenchimali in atto; coste senza significative differenze fra i due lati.

Rx mani: all'esame comparativo delle mani sensibile ipoplasia dei metacarpi e delle falangi della mano destra, con assenza della seconda falange dal 2° al 5° raggio (figura n. 3).

Ecografia addome: non alterazioni del fegato, dei reni, della milza, della vescica. Area pancreatica non esplorabile.

Ecografia regione toracica: Assottigliamento del pilastro anteriore dell'ascella con sensibile riduzione dello spessore delle masse muscolari a destra.

Ecografia cerebrale: nella norma.

Ecocardiogramma: Presenza di Dotto di Botallo ancora pervio e di Forame Ovale in fase di chiusura. N.d.n. per il resto.

CONCLUSIONI

La diagnosi di Sindrome di Poland è fondamentalmente clinica e nel nostro caso non ha presentato particolari problemi in quanto erano presenti i difetti più significativi: ipoplasia del muscolo gran pettorale, ipotelia e malformazioni della mano rappresentate da brachifalanga e sindattilia.

Gli aspetti più importanti di questo nostro caso sono indubbiamente rappresentati dalla negatività dell'anamnesi familiare, che ne permette l'inquadramento fra i casi sporadici, dalla negatività dell'anamnesi fisiologica e patologica remota, in cui non sono stati rilevati quei fattori che possono essere alla base dell'ipotesi etiopatogenetica di tipo vascolare, dall'ipoplasia del muscolo gran pettorale con conservazione di fasci muscolari che attualmente permettono una buona motilità dell'arto superiore destro, dalla brachidattilia legata all'assenza della 2° falange del 2°, 3°, 4°,



e 5° dito, dalla sindattilia del 2° e 3° dito di tipo membranoso. Trattandosi però di un caso di recente osservazione necessita di essere studiato ulteriormente.

BIBLIOGRAFIA

1. Scalercio F., Ferraro M., Scalercio A.: Sequenza di Poland incompleta: presentazione di un caso con difetto del muscolo pettorale associato ad assenza completa della mammella, dell'areola e del capezzolo omolaterali. Riv. Ital. Pediatr. 23,893,1997.
2. Bouwes-Bavinck J.N., Weaver D.D.: Subclavian artery supply disruption sequence: Hypothesis of a vascular etiology sequence for Poland, Klippel-Feil and Moebius anomalies. Am. J. Medd. Genet. 23,903,1986

FIGURE



Figura 1: Asimmetria del torace per evidente ipoplasia del muscolo pettorale destro, ipoplasia dell'areola mammaria, del capezzolo e del bottone mammario.

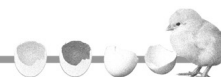


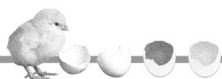


Figura 2: Brachidattilia del 2°-3°-4° e 5° dito, sindattilia membranosa del 2° e 3° dito a carico della mano destra.

62



Figura 3: Sensibile ipoplasia dei metacarpi e delle falangi della mano destra, con assenza della seconda falange dal 2° al 5° raggio



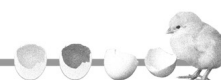
EPIDEMIOLOGIA DELLE MALFORMAZIONI CONGENITE DEI GENITALI ESTERNI: RISULTATI PRELIMINARI DELLO STUDIO MULTICENTRICO ITALIANO

P. GHIRRI¹, R.T. SCARAMUZZO¹, A. CELANDRONI², G. CORSELLO³, L. DE
SANCTIS⁴, C. DI STEFANO⁵, R. DOMENICI⁶, L. GAGLIARDI⁷, O. GEROLA⁸, M.
GIUFFRÈ³, G. GRAGNANI⁹, C. MAGNANI¹⁰, G. MEMMINI¹¹, C. MEOSSI⁶, E.
MICHELETTI¹², D. PARDI¹¹, S. TUMINI¹³, A. BOLDRINI¹

¹U.O. di Neonatologia, Dipartimento di Pediatria- A.O.U. Pisana;
²U.O. di Pediatria- A.O. di Pontedera; ³Cattedra di Pediatria,
Dipartimento Materno-Infantile - Università di Palermo; ⁴Dip. di
Scienze Pediatriche e dell'Adolescenza- A.O. OIRM "S. Anna" di
Torino; ⁵U.T.I. Neonatale, Osp. "Umberto I" di Nocera Inferiore; ⁶U.O.
di Pediatria, A.O. di Lucca; ⁷U.O. di Pediatria, Ospedale Unico della
Versilia; ⁸IRCCS Policlinico "S. Matteo" di Pavia; ⁹U.O. di Pediatria,
A.O. di Cecina; ¹⁰Sez. di Puericoltura e Medicina Neonatale, Dip
Sci. Ginecologiche-Ostetriche e Neonatologia Università di Parma;
¹¹U.O. di Pediatria, A.O. di Massa e Carrara; ¹²U.O. di Pediatria,
A.O. di Livorno; ¹³Clinica Pediatrica- Università di Chieti

63

Presentiamo i dati preliminari dello Studio Multicentrico Italiano sulle Malformazioni Congenite dei Genitali Esterni, condotto sotto il patrocinio del Gruppo di Studio di Genetica Clinica e Dismorfologia, afferente alla Società Italiana di Neonatologia. Il lavoro è corollario al progetto della creazione del Registro Nazionale delle Malformazioni Congenite dei Genitali, promosso dal medesimo Gruppo di Studio, nell'ambito della formulazione del Protocollo Diagnostico delle Malformazioni dei Genitali. Scopo dello studio è la valutazione della prevalenza e del trend di prevalenza dell'ipospadia sul territorio nazionale nel quadriennio 2001-2004. In Letteratura esistono solo due studi epidemiologici sulla prevalenza dell'ipospadia in Italia, riferiti in particolare alla Sicilia per il periodo 1991-1998 (Bianca et al. 2003, Bianchi et al. 2004). Obiettivo del nostro lavoro, quindi, è quello di fornire una stima attendibile delle dimensioni del problema sanitario costituito dalle anomalie congenite dei genitali sull'intero territorio



nazionale, per poter confrontare i dati italiani con quelli europei e nord-americani.

Abbiamo revisionato, finora, 31850 cartelle cliniche di tutti i nati maschi nel quadriennio 2001-2004 presso i punti nascita degli Ospedali di Pisa, Carrara, Cecina, Chieti, Livorno, Lucca, Massa, Nocera Inferiore, Palermo (Ospedale Cervello, Ospedale IMI), Parma, Pavia (Ospedale S. Matteo), Pontedera, Torino (Ospedale S. Anna), Versilia.

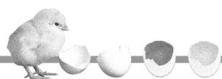
Lo studio è ancora in corso, tuttavia i dati attualmente disponibili consentono di calcolare un tasso di prevalenza dell'ipospadia di circa 6.25:1000 maschi nati vivi e, nel complesso, un trend di prevalenza in diminuzione. La frequenza, nella popolazione generale, è diversa per le varie forme di ipospadia (80,4 % ipospadia balanica/coronale, 15,07 % ipospadia peniena, 4,02 % ipospadia scrotale, 0,51 % ipospadia perineale).

La prevalenza dell'ipospadia non varia, complessivamente, tra le diverse regioni considerate, mentre è 2-4 volte maggiore nel centro di terzo livello (Pisa) rispetto ai centri di secondo livello (Carrara, Cecina, Livorno, Lucca, Massa, Pontedera, Versilia) dell'Area Vasta Nord-Ovest della Toscana: tale differenza è dovuta, almeno in parte, ad una selezione di pazienti a maggior rischio nel centro di terzo livello. Tra i principali fattori di rischio per l'ipospadia, infatti, abbiamo individuato la nascita di peso basso per l'età gestazionale (SGA) (5,51:1000 negli AGA vs 20,38:1000 negli SGA, $p < 0.001$), confermando dati già presenti in Letteratura.

L'approccio metodologico da noi utilizzato, diretto e sistematico, ha consentito di superare il bias fornito da eventuali incompletezze nella compilazione delle SDO (Schede di Dimissione Ospedaliera) o da ritardi nella segnalazione ai registri regionali e nazionali, soprattutto per le malformazioni minori.

I limiti del lavoro sono individuabili nel fatto che la raccolta dei dati è stata effettuata su documentazione ospedaliera piuttosto che su registri di popolazione (studio "Population type 2" secondo Eurocat), e non ha incluso l'integrazione con le schede ospedaliere relative alle interruzioni volontarie di gravidanza.

Senza dubbio, comunque, considerata la relativa rarità delle malformazioni prese in esame, la raccolta dei dati riferiti ad una popolazione di oltre 30 mila nati ha consentito di estrapolare considerazioni significative, che forniscono una visione istantanea interessante del fenomeno sanitario in que



stione in tutto il territorio nazionale.

Il nostro studio, riportando la situazione italiana, integra i dati epidemiologici sull'ipospadia già disponibili per gli altri paesi europei ed extra-europei e consente, pertanto, un confronto tra le diverse realtà nazionali (Gatti et al. 2001, Pierik et al. 2002, Martti Olavi Aho et al. 2003, Ahmed et al. 2004, Kurahashi et al. 2004, Porter et al. 2005). Apre, inoltre, la prospettiva di interpretare e confrontare i dati regionali anche in relazione ai fattori di rischio ambientali (possibile esposizione a endocrine disruptors), considerata l'eterogeneità delle diverse aree incluse nello studio, per quanto riguarda l'orografia, il carattere urbanistico e le attività produttive. Infine, la gestione di un programma di lavoro su scala inter-regionale presuppone la creazione di una stretta rete di collaborazione tra le strutture sanitarie e, quindi, rappresenta anche lo strumento per l'ottimizzazione dell'offerta di salute ai cittadini.



DIFETTI PEROSSISOMIALI: UN CASO DI DEFICIT CONGENITO DI PROTEINA D-BIFUNZIONALE

S. LUNARDI¹, V. MADRIGALI¹, M. VUERICH¹, M.C. BIANCHI², M. GENTILE¹, A. CUTTANO¹, A. CELANDRONI³, R.J.A. WANDERS⁴, A. BOLDRINI¹, P. GHIRRI¹

¹Sez. di Endocrinologia e Dismorfologia, U.O. di Neonatologia, A.O.U. Pisana; ²U.O. di Neuroradiologia, A.O.U. Pisana; ³Divisione di Pediatria, A.O. di Pontedera; ⁴Laboratory Genetic Metabolic diseases, University of Amsterdam, The Netherlands

La proteina D-bifunzionale (PDB) è un enzima perossisomiale indispensabile per la beta-ossidazione degli acidi grassi a catena molto lunga (VLFA) e dei precursori degli acidi biliari. Il deficit di PDB è riconducibile al vasto gruppo dei disordini perossisomiali suddivisibili in due sottogruppi: A) difetti della biogenesi o di assemblaggio dei perossisomi (sindrome di Zellweger, adrenoleucodistrofia neonatale, malattia infantile di Refsum, condrodiplosia puntata rizomelica); B) difetto o assenza di un singolo enzima perossisomiale (X-linked adrenoleucodistrofia, deficit di acil-CoA ossidasi, deficit di tiolasi perossisomiale, acatalasemia, deficit di PDB) caratterizzati da un fenotipo che si può considerare un continuum di quello espresso dalla s. di Zellweger. Il deficit di PDB, il cui gene codificante è stato mappato sul cromosoma 5q23.1, riconosce una trasmissione autosomica recessiva.

La maggior parte dei pazienti con deficit di PDB muore entro il primo anno di vita, sebbene siano riportati casi meno gravi con sopravvivenze più prolungate. Clinicamente la sindrome si caratterizza soprattutto per ipotonia neonatale, dismorfismi cranio-facciali, convulsioni, ritardo psicomotorio, difetti di migrazione neuronale o demielinizzazione. Da un punto di vista biochimico sono presenti alti livelli di VLCFA nel plasma e nei fibroblasti da cultura oltreché accumulo di acidi grassi ramificati come acido pristanico e di precursori degli acidi biliari. Strutturalmente i perossisomi risultano integri.

Riportiamo il caso di una neonata nata a 36 settimane con TC, punteggio Apgar 6 a 1' e 8 a 5', peso alla nascita 2.560 gr (25°-50° centile). Alla nasci-



ta la neonata presentava dismorfismi cranio-facciali (fronte alta, ponte nasale basso, palato arcuato e micrognazia), collo breve con pterigium, torace ad imbuto e dita dei piedi corte; altri reperti erano una grave ipotonia generalizzata, la quasi totale assenza di reattività e motilità e l'assenza dei riflessi arcaici. Da un punto di vista clinico la neonata ha presentato convulsioni tonico-cloniche a 5 giorni di vita e, successivamente, si è assistito ad un incremento di intensità e frequenza degli episodi critici nonostante il trattamento farmacologico. Da un punto di vista strumentale, l'RMN encefalo evidenziava aree di displasia corticale e ritardo di mielinizzazione. Durante la degenza si è aggravata l'ipocinesia e l'ipotonia generalizzata e si è manifestato ritardo di crescita staturo-ponderale, cataratta bilaterale e grave ritardo psicomotorio. L'exitus sopraggiungeva a circa 12 mesi di vita per arresto cardiaco.

Le indagini biochimiche, eseguite nel sospetto di malattia metabolica, evidenziavano alti livelli plasmatici di acidi grassi a catena molto lunga, mentre in fibroblasti in cultura si riscontravano anomalie del profilo dei VLCFA a carico del rapporto C24:0/C22:0 (2,85, normale 1,55-2,30) e C26:0/C22:0 (0,72, normale 0,03-0,07), mentre la beta-ossidazione dell'acido cerotico e dell'acido pristanico risultava ridotta. I perossisomi erano ridotti di numero ma normali strutturalmente. Questi dati, insieme a quelli clinici, risultavano compatibili con un difetto isolato a carico della beta-ossidazione perossisomiale imputabile a deficit di PDB. Tale conclusione veniva confermata dal riscontro di bassi livelli di PDB ottenuti tramite studi enzimatici e dalle indagini molecolari che evidenziavano due potenziali splice site mutations (IVS5-1G>T e IVS11+1delG) entrambi in forma eterozigote. Infine, l'analisi del cDNA della PDB rivelava che le mutazioni erano causa di skipping dell'esone 6 e 11.



NEVI CONGENITI: DUE CASI CLINICI

V. MADRIGALI, S. LUNARDI, S. TOGNETTI, R.T. SCARAMUZZO, A. CUTTANO,

A. BOLDRINI, P. GHIRRI

*Sezione di Endocrinologia e Dismorfologia, U.O. di Neonatologia,
A.O.U. Pisana*

I nevi melanocitici congeniti sono neoformazioni variamente pigmentate, dal bruno chiaro al nerastro, piatti o rilevati, presenti in qualsiasi distretto cutaneo già dalla nascita o che compaiono entro le prime settimane di vita. Sono dovuti alla proliferazione di melanociti sia alla giunzione dermo-epidermica (nevi giunzionali) che nel derma (nevi dermici). Risulterebbero da una mutazione somatica precoce all'origine di una migrazione incompleta e anomala dei nevoblasti ovvero da un difettoso sviluppo dei melanoblasti derivati dalla cresta neurale. Tipica dei nevi congeniti è l'infiltrazione delle cellule nevice in profondità, con frequente interessamento degli annessi cutanei. Si manifestano nell'1% circa dei neonati e non sembrano esserci differenze tra i due sessi. In base alle dimensioni vengono classificati in piccoli (diametro maggiore inferiore ad 1,5 cm), medi (tra 1,5 e 20 cm), giganti (superiore a 20 cm). In quest'ultimo caso arrivano ad occupare vaste superfici corporee con una distribuzione prevalentemente dorsale, raramente lungo un dermatomero. Possono essere localizzati al volto, lungo un arto o assumere particolari disposizioni (a mutanda, a calza, a veste). Frequentemente presentano nevi satelliti multipli, di dimensioni minori, soprattutto a livello del tronco e degli arti.

Descriviamo il caso di due neonati di sesso femminile con nevo congenito, nati presso la nostra U.O. di Neonatologia.

Irene nata a 39 settimane di età gestazionale, da seconda gravidanza normodecorsa ed espletata con parto eutocico. Primi atti fisiologici nella norma. Peso 3470 grammi (50°-75° centile), lunghezza 51 cm (75°-90° centile), circonferenza cranica 35 cm (75° centile). All'esame obiettivo il neonato presenta un nevo congenito gigante pigmentato e peloso di circa 6,5 x 6,5 cm di diametro alla regione orbito-zigomatico-temporale di sinistra e 17 nevi congeniti satelliti (diametro massimo di 0,3 x 0,3 cm), distribuiti in



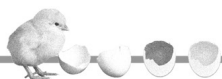
varie regioni del corpo in particolare al tronco. Ecografia cerebrale, renale, cardiaca e visita oculistica risultano nella norma. A 3 settimane di vita Irene viene sottoposta a dermoabrasione con fresa diamantata, con escissione di quasi tutto il nevo, ad esclusione di una piccola zona sotto la palpebra. L'abrasione è stata effettuata a livello del derma intermedio, con risparmio del fondo degli annessi da cui si può ipotizzare una riepitelizzazione senza bisogno di ricorrere ad impianti di cute. E' probabile la crescita di peli nell'area interessata, da eliminare successivamente con laser.

Gaia nata alla 39^a settimana di età gestazionale con taglio cesareo dopo sette gravidanze abortive. Buone condizioni generali ma presenta un nevo iperpigmentato in regione sovrauricolare destra, di circa 5 x 3 cm. La bambina non è stata trattata chirurgicamente in quanto il nevo era di medie dimensioni e localizzato in una zona esteticamente meno rilevante. E' stato però impostato un follow-up a lungo termine.

Escludendo i bambini con melanosi neurocutanea, la maggior parte degli autori concorda sulla necessità di intervenire precocemente sul nevo congenito gigante, sia per il rischio di degenerazione maligna, sia per motivi di ordine estetico e psicologico. Vi è invece disaccordo circa il trattamento di nevi di dimensioni minori.

Gli autori che propongono una precoce rimozione superficiale del nevo sostengono che alla nascita la maggior parte delle cellule nevice (le più attive o le più pigmentate) siano localizzate nel derma più superficiale, e che solo successivamente migrino negli strati più profondi. Per altri autori, invece, le cellule nevice sarebbero già presenti alla nascita in tutti gli strati cutanei per cui la rimozione superficiale non sarebbe consigliabile, non eliminando né il rischio di trasformazione maligna né quello di recidiva, ma anzi aumentando la probabilità di inestetismi.

L'escissione può essere completa, con asportazione della lesione fino anche alla fascia sottocutanea, riparata con sutura diretta o, secondo le necessità, con trasposizione di lembi cutanei, con l'uso di espansori tissutali o con trapianto cutaneo. È un intervento demolitivo che non annulla il rischio di degenerazione maligna e/o di recidiva. Alternativa è l'escissione parziale che, tramite dermoabrasione, curettage, shaving o laser rimuove solo la parte più superficiale delle cellule nevice. I risultati estetici sono buoni, tanto migliori quanto più precoce è l'intervento ma non si riduce sostanzialmente il rischio di recidiva o di melanoma maligno.



GLI IDROCARBURI POLICICLICI AROMATICI

C. PROFETI¹, F. BELL¹, L. ZANIERI³, P. GALVAN², M. DEL BUBBA³, G. P. DONZELLI²

¹*Azienda Ospedaliero Universitaria Meyer;*

²*Dip. di Pediatria Università di Firenze A.O.U. Meyer;*

³*Dip. di Chimica Università di Firenze*

Il latte umano più che un alimento è un sistema biologico vivo e dinamico la cui funzione trofica e protettiva, (paragonabile per certi versi a quella svolta dalla placenta durante la vita intrauterina), è sostenuta da nutrienti di elevatissimo valore biologico, da fattori immunitari, da ormoni, enzimi etc. Tra i componenti nutrizionali che hanno anche valore funzionale ricordiamo gli acidi grassi polinsaturi a catena lunga, che assunti nelle prime fasi della vita possono ottimizzare la struttura dei tessuti influenzando positivamente le prestazioni intellettive e svolgendo un ruolo anche nella modulazione della risposta immune. Nell'ambito delle sostanze azotate con valenza primitivamente nutrizionale ricordiamo alcuni aminoacidi liberi particolarmente rappresentati nel latte umano come la glutamina (funzione anabolica, antinfettiva e di modulazione della risposta infiammatoria) e la taurina (a cui vengono attribuite funzioni di neuromodulatore, osmoregolatore, stabilizzatore delle membrane, antiossidante, di coniugazione degli acidi biliari etc). Alcuni micronutrienti, come la vitamina A e lo zinco hanno un ruolo antinfettivo e di regolazione del sistema immunitario.

Fra tutti questi composti esiste una complessa interazione che verosimilmente contribuisce a rendere più efficace la loro funzione. Il latte umano non può essere riprodotto in laboratorio. L'aggiunta ad una formula di un determinato componente che è presente e attivo nel latte umano non garantisce che la sua funzione o l'efficacia sia la stessa anche nel latte artificiale. Il latte umano quindi è il gold standard nella nutrizione dei nostri neonati; i risultati derivanti dal suo impiego rappresentano la norma e ad essi devono essere paragonati quelli ottenuti con altre forme di nutrimento. L'unicità di questo alimento ha stimolato ricerche che da anni vengono svolte in collaborazione tra i Dipartimenti di Chimica e Pediatria dell'Università degli Studi di Firenze e l'A.O.U. Meyer per studiare la presen-



za di microinquinanti organici nel latte materno.

In questo lavoro vengono mostrati i risultati ottenuti riguardo alla presenza degli idrocarburi policiclici aromatici (IPA) in campioni di latte provenienti da donatrici Toscane. La concentrazione media degli IPA totali, determinati in campioni di fumatrici (41.8 µg/Kg di latte), risulta significativamente più elevata (Test di Mann-Whitney, $p=0.05$) rispetto a quella riscontrata nei campioni di non fumatrici (17,7 µg/Kg di latte). Tale differenza risulta ancora più marcata se si confrontano le concentrazioni medie totali di IPA in relazione al fattore di tossicità equivalente (TEF) per i singoli idrocarburi. Tra gli IPA identificati, infatti, i cancerogeni benzo(a)antracene, benzo(b)fluorantene e benzo(k)fluorantene sono stati ritrovati prevalentemente in campioni provenienti da madri fumatrici, mentre il benzo(a)pirene, l'indeno(1,2,3-c,d)pirene e il dibenzo(a,h)antracene sono stati determinati esclusivamente in campioni di latte relativi a donne fumatrici. Confrontando i risultati ottenuti in funzione della zona di residenza delle donatrici i campioni provenienti da zone urbane presentano un maggior contenuto di IPA (37,8 µg/Kg di latte) rispetto a campioni di latte raccolti in zone rurali (13,1 µg/Kg di latte). Eseguendo il test di Mann-Whitney ad un livello di probabilità $p=0.05$ le due categorie risultano significativamente differenti indicando che anche la zona di residenza può determinare una maggiore o minore contaminazione dei campioni di latte.

Per verificare l'influenza di entrambe le fonti di contaminazione le donatrici sono state suddivise sia in base all'esposizione al fumo di sigaretta che alla zona di residenza. I risultati ottenuti evidenziano come la categoria delle fumatrici residenti in zona urbana sia quella caratterizzata da una maggiore contaminazione mentre la categoria dei non fumatori residenti in zona rurale mostra concentrazioni medie di gran lunga inferiori. Risultati intermedi e maggiormente simili fra di loro sono stati ritrovati per le non fumatrici residenti in zone urbane e per le fumatrici residenti in campagna. In questo studio sono state quindi messe in evidenza due possibili fonti di inquinamento per i campioni di latte: il fumo di sigaretta e la zona di residenza.

Al fine di approfondire la relazione tra fumo di sigaretta ed una maggiore presenza di IPA nei campioni di latte materno sono stati studiati i tempi e le modalità di trasferimento degli idrocarburi policiclici aromatici nel latte in seguito ad esposizione a fumo di sigaretta. I risultati ottenuti hanno mostra-



MALFORMAZIONI CONGENITE dalla diagnosi prenatale alla terapia postnatale

to che le concentrazioni degli IPA variano considerevolmente con il trascorrere del tempo dall'ultima sigaretta fumata e raggiungono un valore massimo tra i 120 ed i 180 minuti dopo l'ultima sigaretta fumata.



