

Università degli Studi di Macerata
Facoltà di Scienze della Formazione
Anno Accademico 2009 – 2010
Pediatria preventiva e sociale

Dal Feto al Neonato

Prevenzione della patologia prenatale

- **Da cause genetiche**
 1. Elementi di genetica
 2. Tipologia delle malattie genetiche
 3. Prevenzione delle malattie genetiche
- **Da cause esogene**
 1. Infezioni
 2. Farmaci
 3. Sostanze voluttuarie
 4. Radiazioni ionizzanti
 5. Inquinamento ambientale
 6. Condizioni materne

Difetti congeniti o Malformazioni

- **I difetti congeniti** comprendono tutte quelle alterazioni della struttura o della funzione di uno o più organi che si sono determinate **prima della nascita, al momento del concepimento o durante la vita embrio-fetale.**
- Alcuni esempi: **talassemia, fibrosi cistica, acondroplasia, distrofia muscolare, sindrome di Down, cardiopatie congenite, spina bifida, assenza della mano, piede torto, labbro leporino, ecc.**

Malformazioni o difetti congeniti

- Ogni anno, in Italia, nascono circa **28.000** bambini con malformazioni o difetti congeniti, circa il 3-5% di tutti i nati.
- **Quasi il 5%** muore nel primo anno di vita.
- **Quasi il 30%** vivrà, ma con gravi disabilità fisiche e psichiche permanenti.
- Tutti gli altri avranno bisogno di interventi medici e chirurgici e di frequenti ricoveri in ospedali nell'arco della loro vita.
- Sono la causa di circa la metà di tutti i ritardi mentali

Effetti sulla salute dei difetti congeniti

- Ogni **difetto congenito** ha una sua specifica conseguenza sulla salute.
- Alcuni sono all'origine di un'alterazione anatomica degli organi (ad esempio, le **malformazioni cardiache**).
- Altri di un'alterazione funzionale (**ritardi mentali**)
- Altri ancora sono causa di una disfunzione nello sviluppo corporeo (**bassa statura**).
- In circa un quinto dei casi, nello stesso bambino sono presenti due o più difetti, che danno luogo a situazioni complesse, chiamate dagli specialisti **sindromi congenite**.

Effetti sulla salute dei difetti congeniti

- **Di difetti o sindromi** ne esiste un gran numero, **circa 15.000**, e gli specialisti ogni anno scoprono nuove patologie.
- Molti sono rarissimi, ma, considerati tutti insieme, hanno un'incidenza di almeno **1 su 20** nati: ciò significa che, soltanto in Italia, ogni anno vedono la luce circa **28.000 bambini con un'anomalia congenita.**

Patologie fetali e perinatali

- Questi bambini possono aver bisogno di cure particolari nel **periodo neonatale** e nell'età pediatrica.
- Spesso nascono anche **prematuramente o crescono insufficientemente** durante il periodo della gestazione
- Oggi è spesso possibile **prevedere** queste situazioni per attuare interventi adeguati

Tre tipi di cause di difetti congeniti



1) Trasmissione ereditaria di caratteri genetici anormali

- E' provocata da uno o da entrambi i genitori che, pur essendo sani nella maggior parte dei casi, possono avere un gene o un insieme di geni anomalo, o un'anomalia cromosomica detta bilanciata.
- In alcuni casi il problema può essere evidenziato prima di iniziare la gravidanza.

2) Nuove mutazioni genetiche

- Si tratta di alterazioni del materiale genetico, ossia di anomalie cromosomiche o di singoli geni, che di solito si verificano nelle cellule riproduttive di genitori assolutamente sani.
- Sono eventi del tutto accidentali ed imprevedibili.
- Sappiamo che alcune di queste anomalie cromosomiche aumentano progressivamente di frequenza con l'avanzare dell'età materna.

3) Azione di un fattore ambientale o materno

Interviene un elemento che altera lo sviluppo embrio-fetale.

- Virus della rosolia, del citomegalovirus, del toxoplasma
- Farmaci (antiepilettici)
- Sostanze tossiche (alcool, cocaina etc)
- Malattie materne(diabete ,lupus)

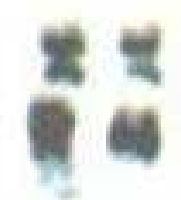
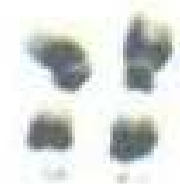
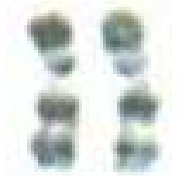
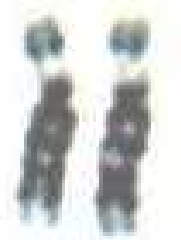
Patologia prenatale da cause genetiche

Elementi di genetica

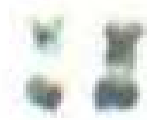
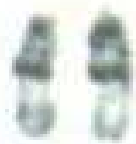
- Il patrimonio genetico umano è costituito da circa **25.000 geni** che sono piccoli segmenti di acido desossiribonucleico (**DNA**) che portano l'informazione per la sintesi delle proteine.
- I geni sono disposti lungo i **cromosomi**, nel nucleo cellulare.
- Nell'uomo le **cellule somatiche** contengono 46 cromosomi, disposti in 23 coppie.
- 22 coppie di **autosomi** trasmettono i caratteri fisici e psichici
- Una coppia di **cromosomi sessuali** (**XY** nel maschio, **XX** nella femmina) per la trasmissione del sesso e dei caratteri sessuali.
- Le **cellule somatiche** si dividono per **mitosi** dando luogo a due cellule figlie il cui corredo cromosomico è uguale a quello della cellula madre.



4



6

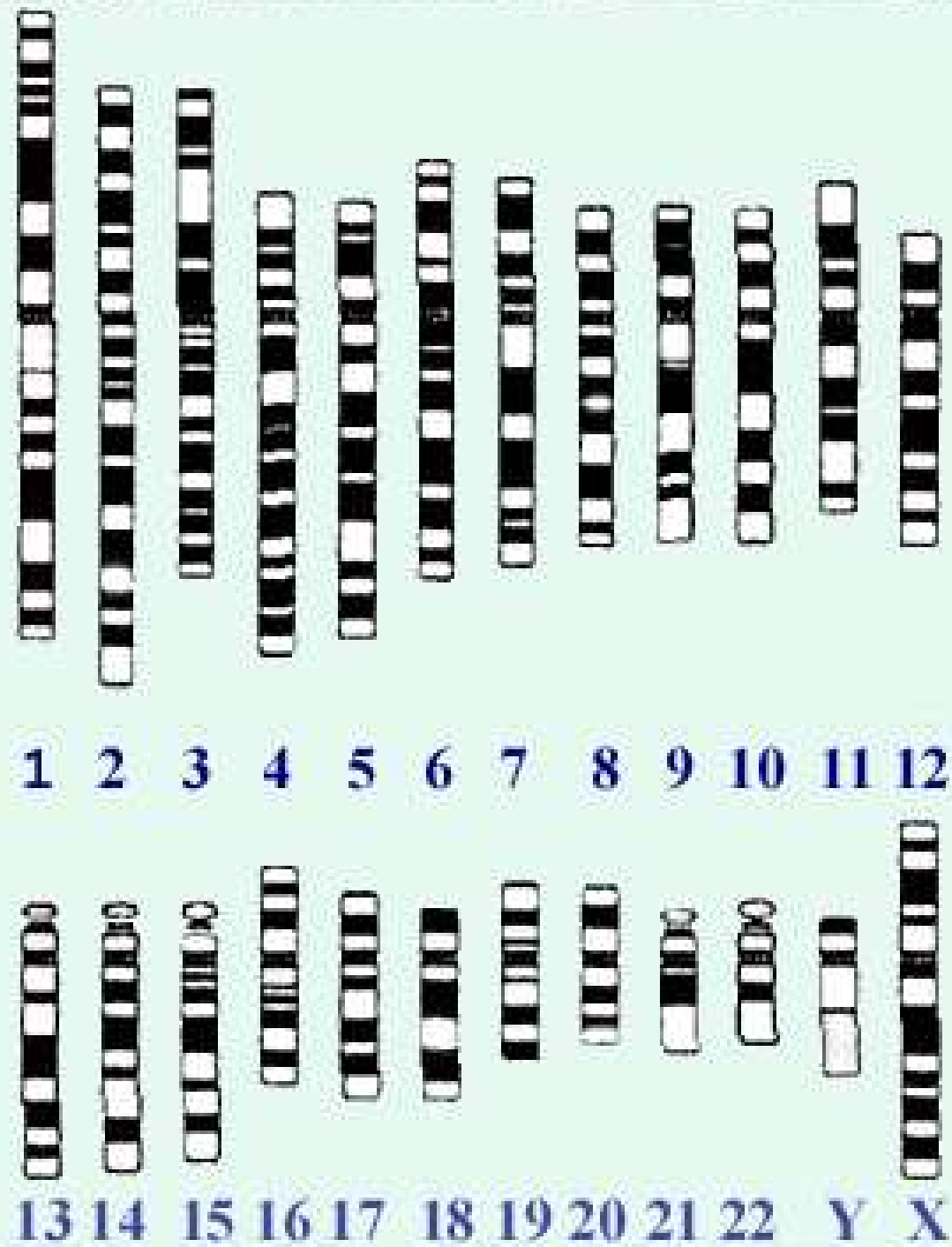


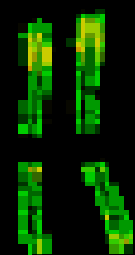
14

18

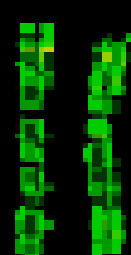


21

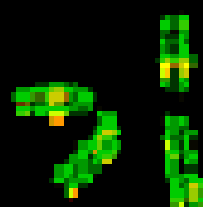




1



2



3



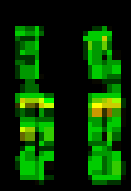
4



5



6



7



8



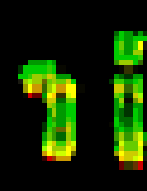
9



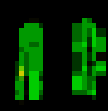
10



11



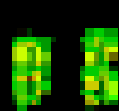
12



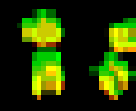
13



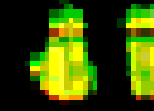
14



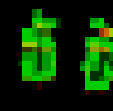
15



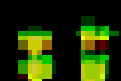
16



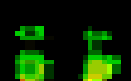
17



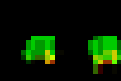
18



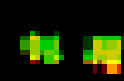
19



20



21



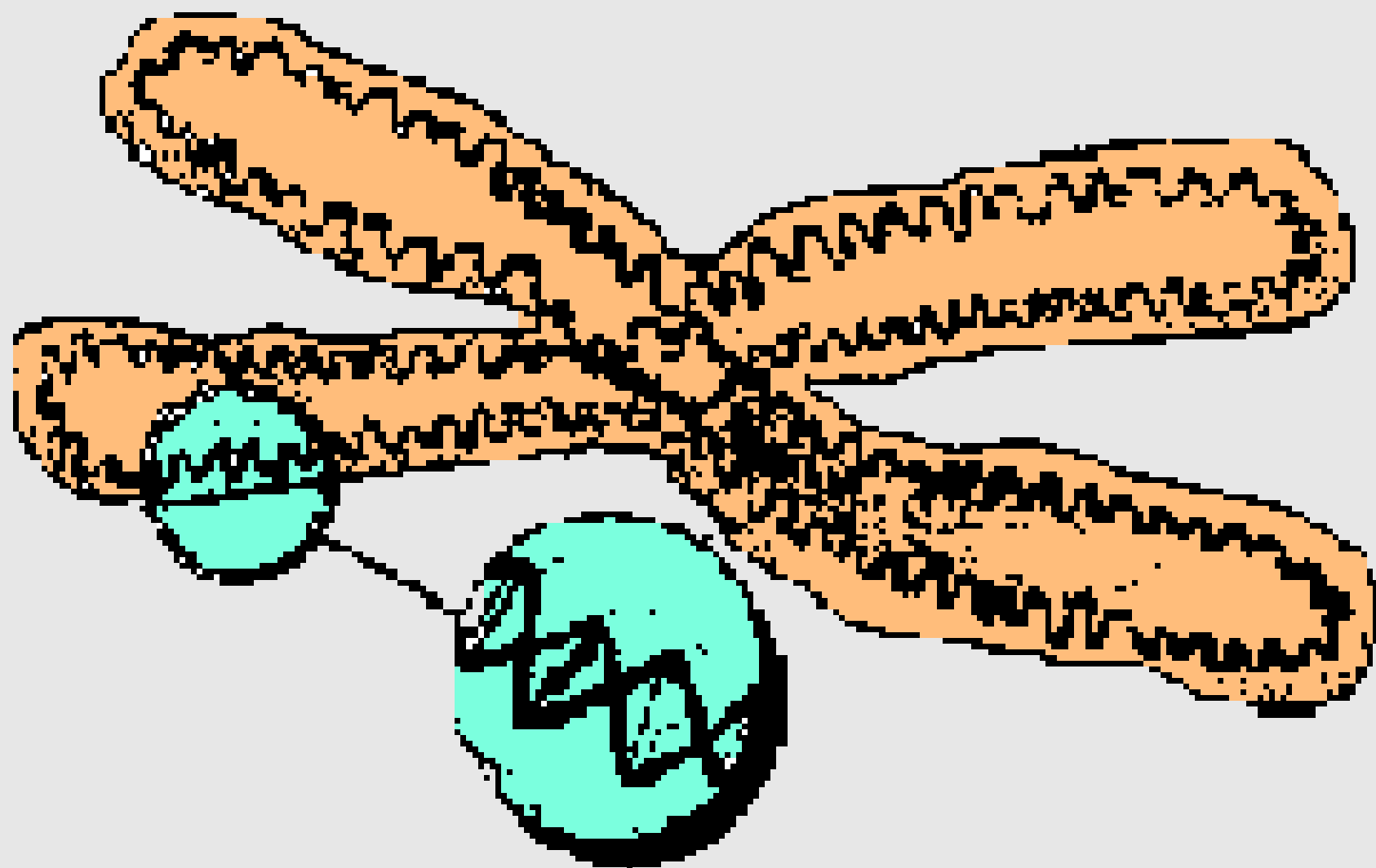
22



23



24





Thymine

Adenine

Guanine

Cytosine

D = Deoxyribose
(sugar)

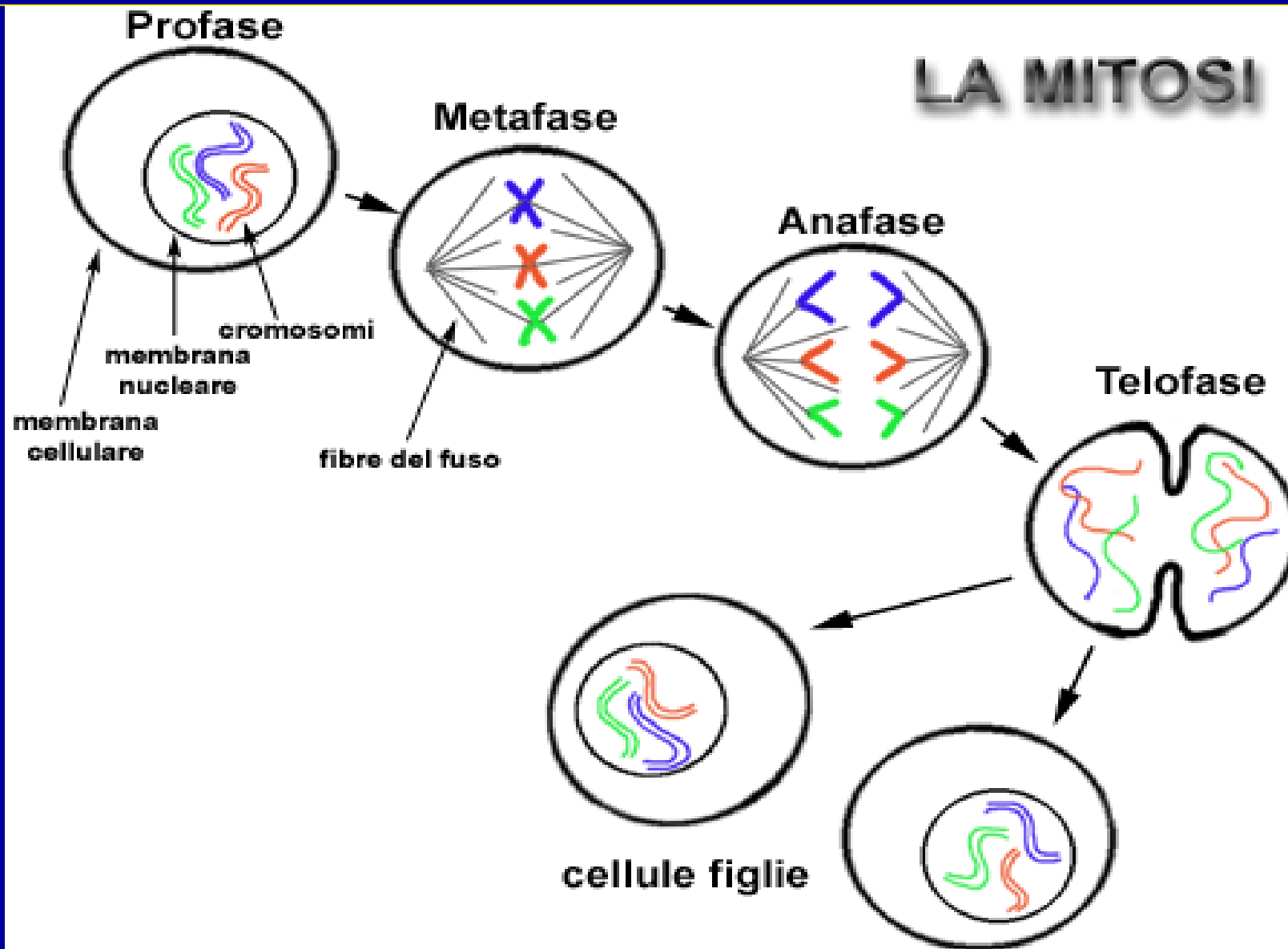
P = Phosphate

Hydrogen
Bond

Elementi di genetica

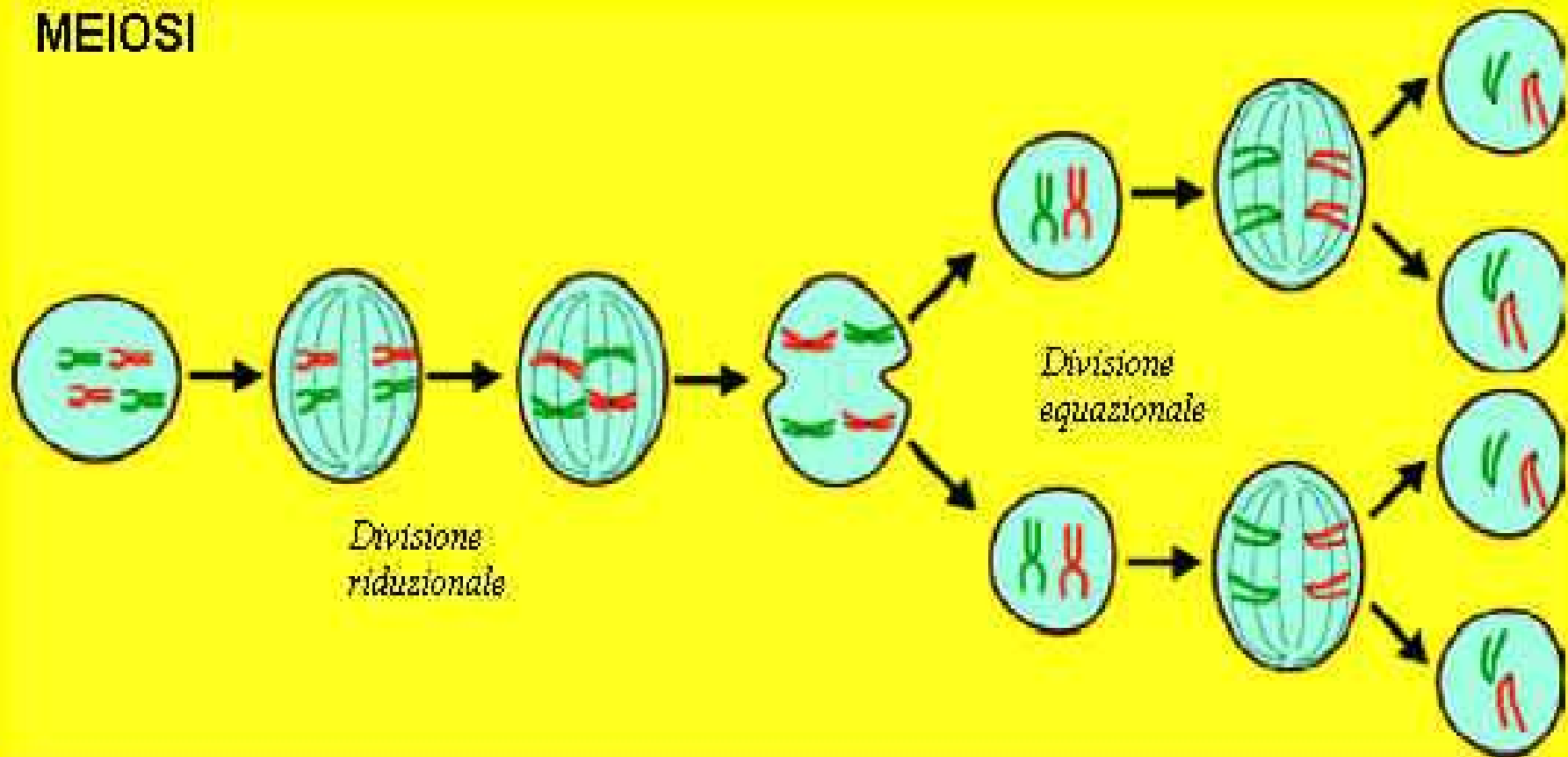
- Le **cellule sessuali** (spermatozoo e ovulo) hanno **23** cromosomi (corredo dimezzato).
- Tale riduzione avviene attraverso un processo di suddivisione detto **meiosi**, caratteristico delle **cellule sessuali**.
- Al momento della **fecondazione**, dall'unione dello spermatozoo con l'ovulo, si ricostituisce, **nell'ovulo fecondato**, il numero di **46** cromosomi **23 di origine paterna e 23 di origine materna**.

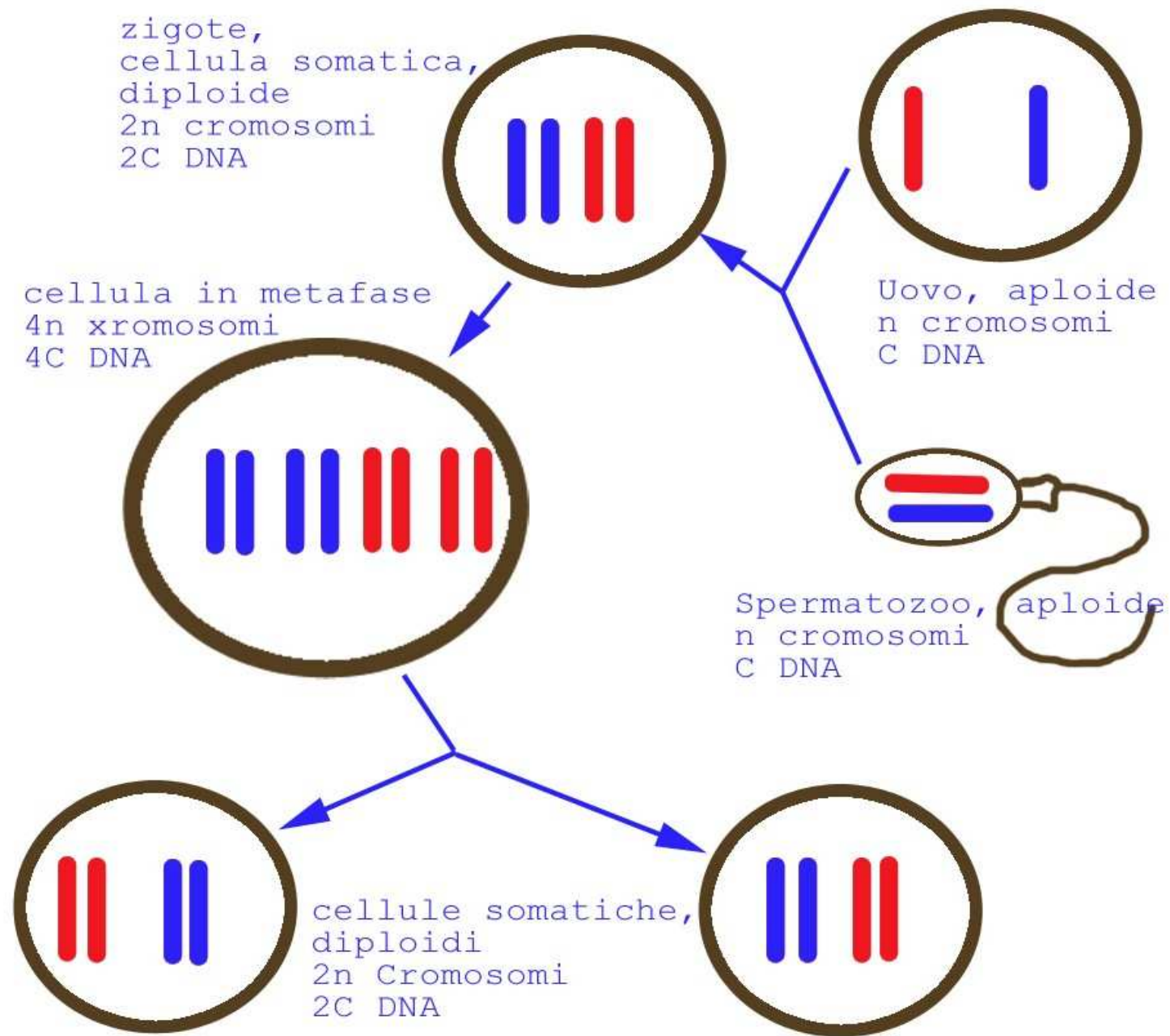
Mitosi

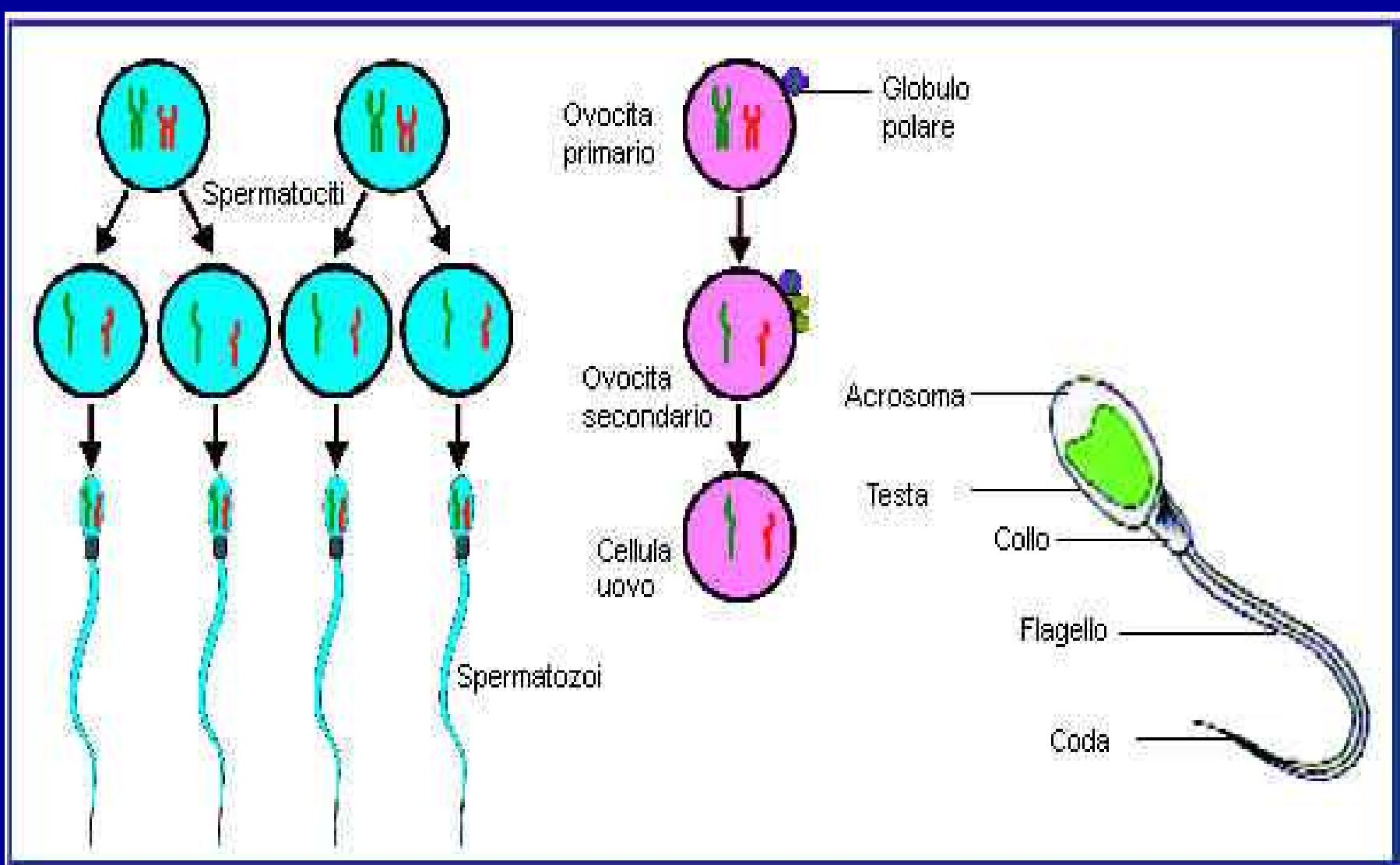


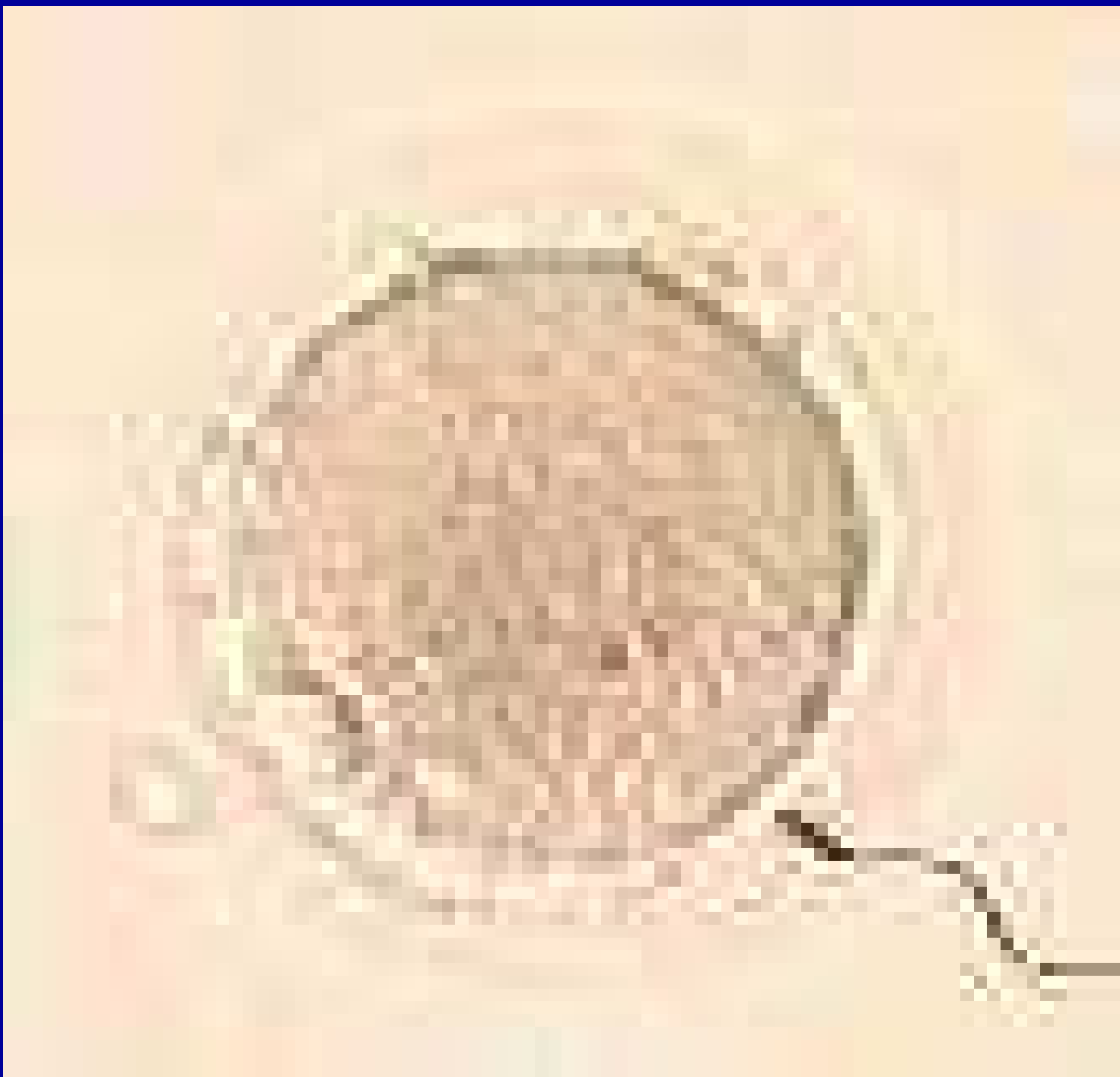
Meiosi

MEIOSI









Elementi di genetica

- I **geni** sono disposti lungo i cromosomi, occupando ciascuno un sito specifico denominato **locus**.
- Ogni **gene** è rappresentato da **due alleli**, posti su **loci omologhi** dei due cromosomi che costituiscono le singole coppie.
- **Omozigote** è un soggetto che possiede **alleli** identici per lo stesso gene.
- **Eterozigote** è un soggetto che possiede **alleli** diversi per lo stesso gene.

Elementi di genetica

- **Allele dominante:** nell'**eterozigote** esprime l'informazione che contiene (l'**allele omologo** è recessivo).
- **Allele recessivo:** per manifestarsi deve essere allo stato **omozigote**, deve perciò essere presente in ambedue i cromosomi della coppia. I soggetti con alleli recessivi (di un carattere o di una malattia) sono detti portatori (ad esempio portatori sani del gene caratteristico di una malattia).
- **Gene autosomico:** gene contenuto negli autosomi.
- **Gene legato al sesso:** si trova nei cromosomi sessuali, per lo più nella X per cui è anche definito legato alla X.

parentali



BB



bb

gameti

B

b

I generazione ibrida
F₁

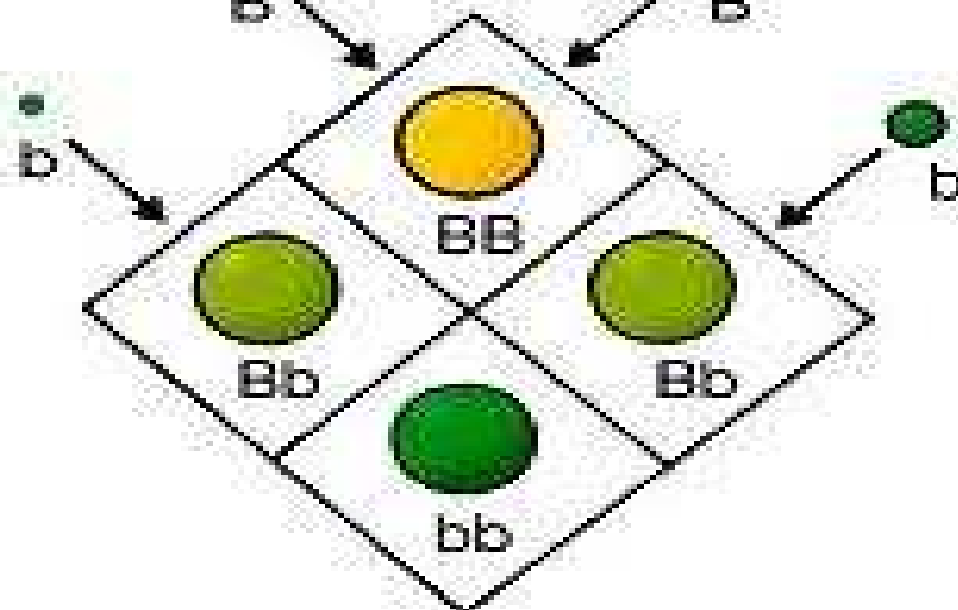


gameti

B

B

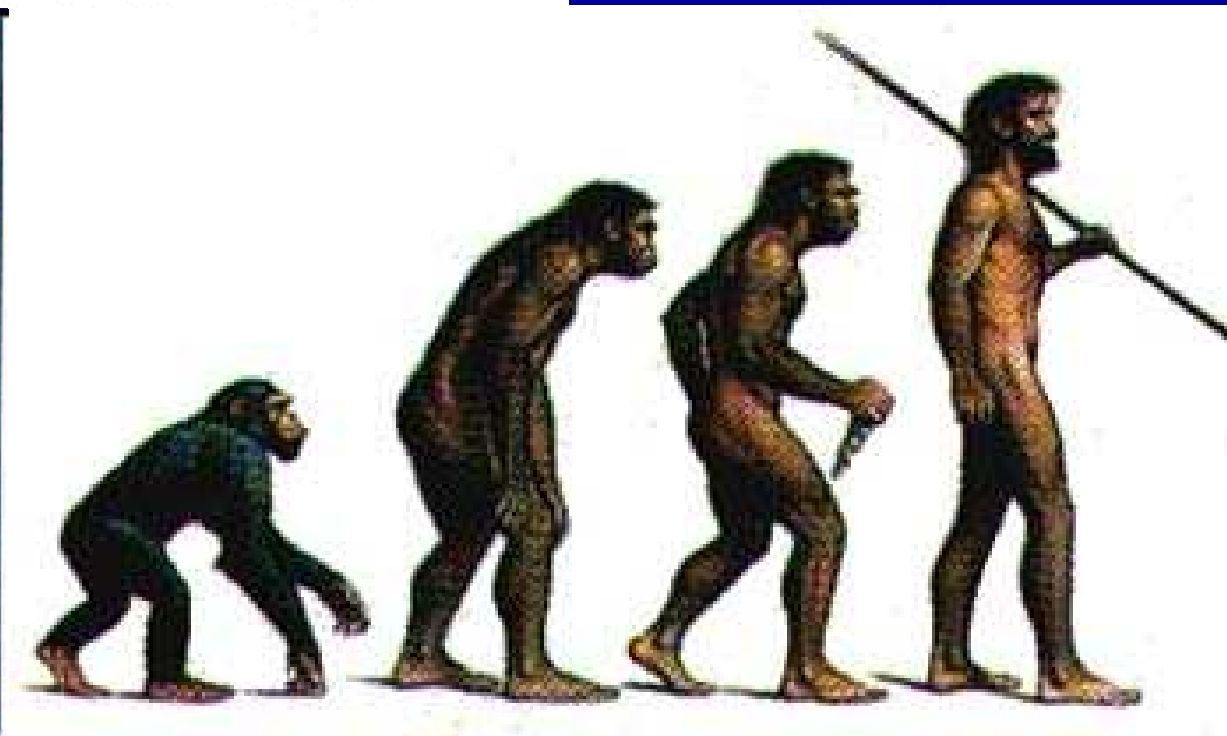
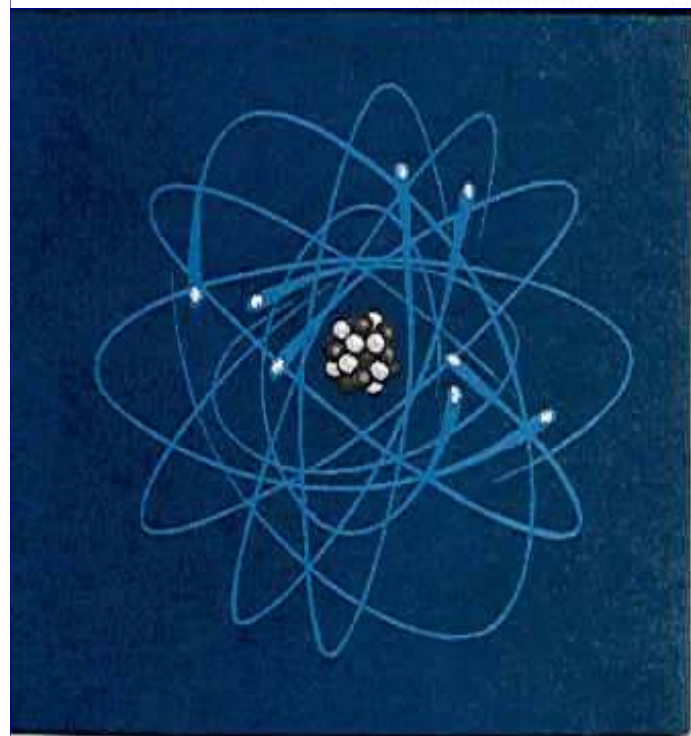
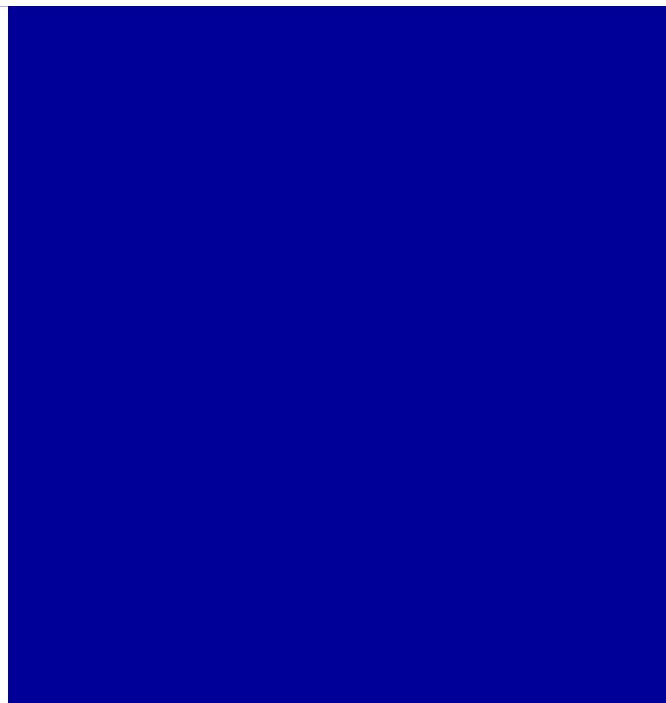
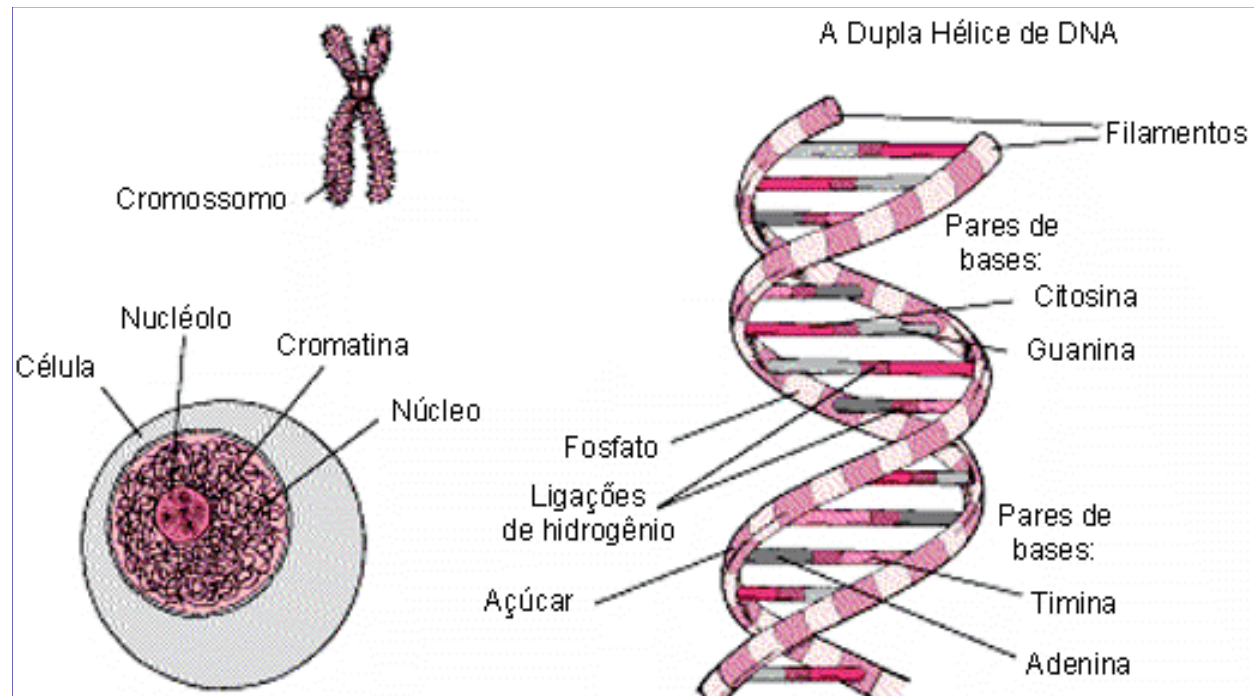
II generazione ibrida
F₂



B = gene dominante
per il giallo
b = gene recessivo
per il verde

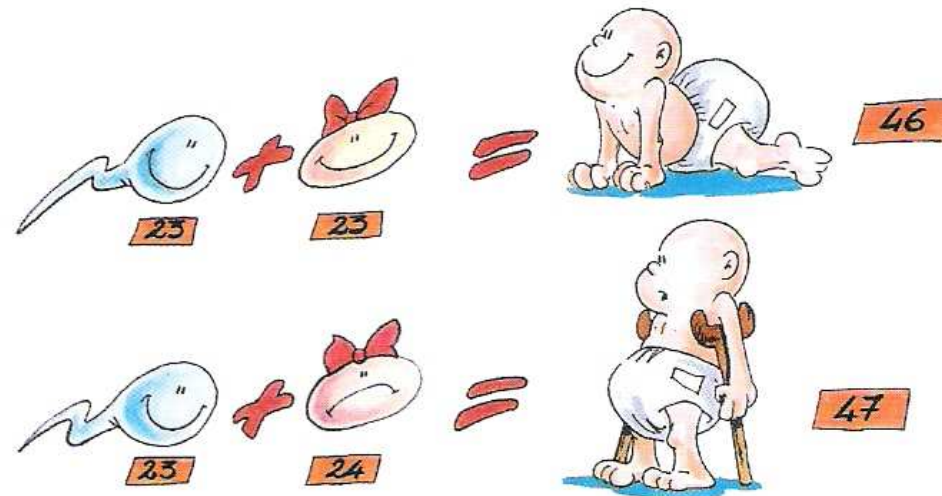
Le mutazioni

- I **geni** sono piccoli segmenti di acido desossiribonucleico (**DNA**) che portano l'informazione per la **sintesi delle proteine**.
- Durante i processi di trascrizione e di sintesi del DNA sono possibili errori della sequenza delle basi del DNA noti come **mutazioni**.
- Le **mutazioni** della sequenza di basi del DNA sono responsabili dei difetti della struttura delle proteine che si manifestano come **malattie ereditarie**.
- Nel corso dell'**evoluzione** le mutazioni sono state anche uno strumento dell'adattamento evolutivo che hanno contribuito a **selezionare** individui dotati di variazioni geniche vantaggiose in grado di resistere meglio all'ambiente

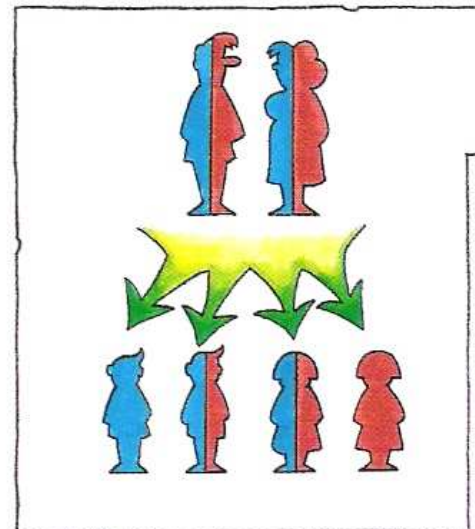


Malattie genetiche

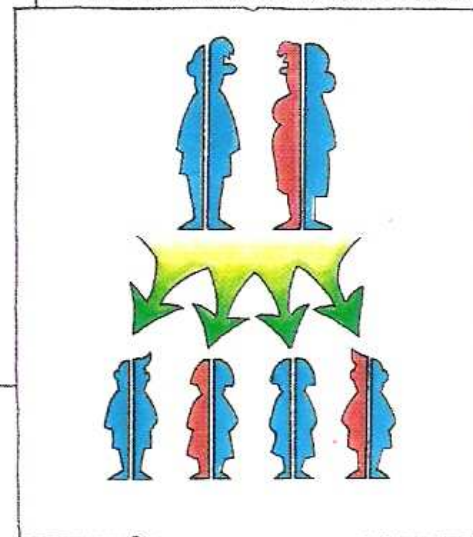
- Le malattie genetiche sono provocate da *alterazioni stabili* e *trasmissibili* sia *qualitative* che *quantitative* del materiale genetico individuale.
- Le malattie genetiche vengono distinte in tre categorie:
 1. *Malattie monogeniche*
 2. *Malattie genetiche multifattoriali*
 3. *Malattie genetiche da anomalia cromosomica* (di numero o di struttura)



MALATTIE AUTOSOMICHE RECESSIVE



MALATTIE AUTOSOMICHE DOMINANTI



1. Malattie monogeniche

- Sono dovute ad alterazioni di un singolo gene.
- Si distinguono in:
 1. **Autosomiche**: il gene che le determina è situato negli autosomi.
 2. **Legate al sesso**: il gene si trova sui cromosomi sessuali.
- Vengono inoltre suddivise in:
 - a. dominanti
 - b. recessive

Malattie autosomiche dominanti

Le manifestazioni cliniche dipendono da un gene che, essendo dominante, si esprime sia allo stato di eterozigote che di omozigote.

Esse presentano le seguenti caratteristiche (Fig. 3.1):

- ogni individuo malato ha uno dei due genitori affetti;
- non esiste il salto di generazione perché il portatore è automaticamente malato;
- i figli sono colpiti nel 50% dei casi;
- l'età di comparsa della malattia è in genere tardiva; c'è inoltre una estrema variabilità delle manifestazioni cliniche.

Alcune malattie autosomiche dominanti sono l'acondroplasia, la sferocitosi, la osteogenesi imperfetta, la sclerosi tuberosa, ecc..

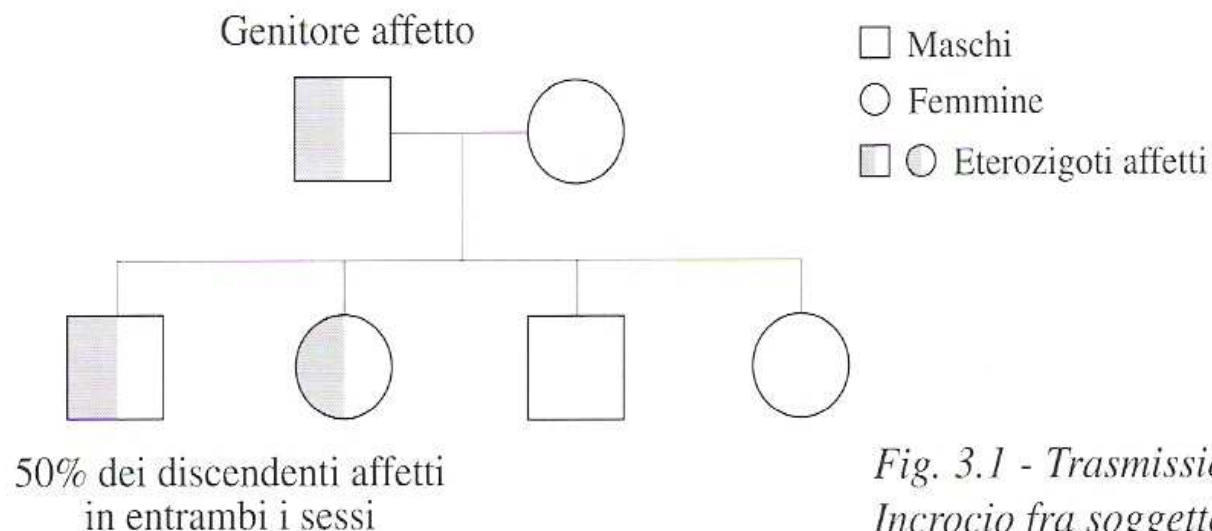


Fig. 3.1 - Trasmissione autosomica dominante. Incrocio fra soggetto sano e malato

Ereditarietà autosomica recessiva

Malattie autosomiche recessive

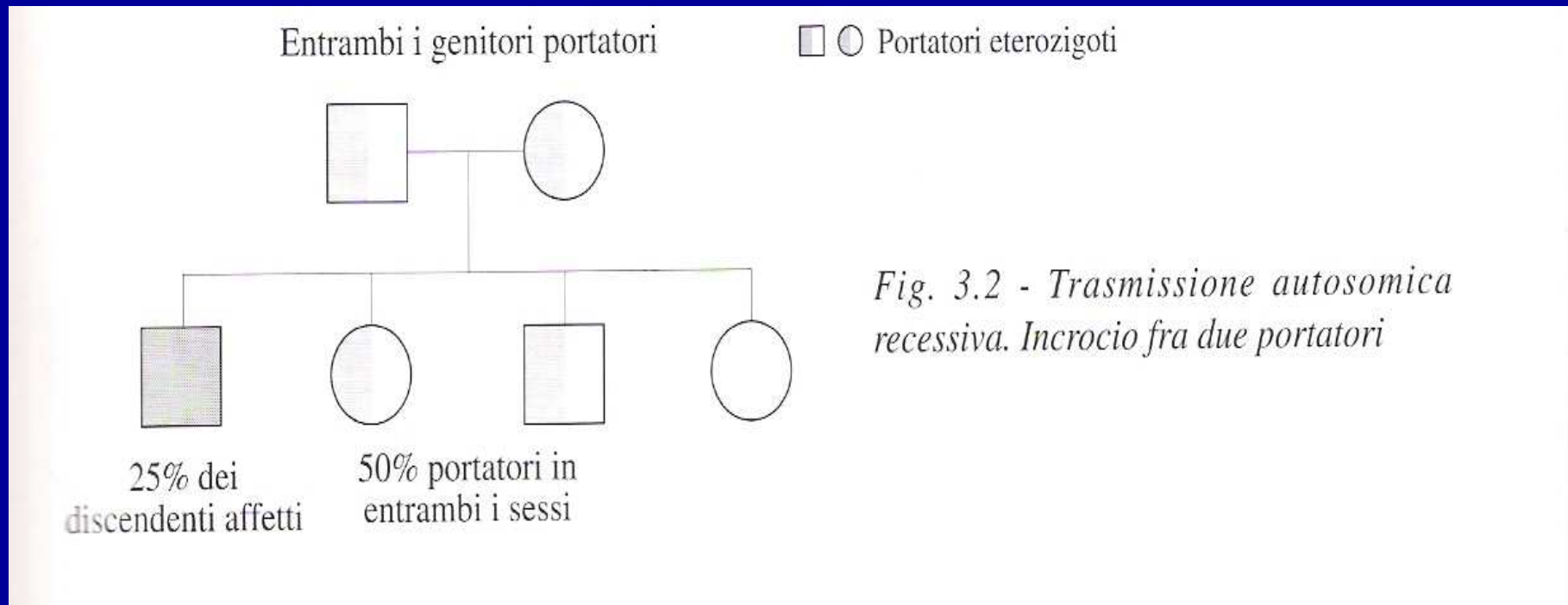
Le manifestazioni cliniche si verificano soltanto quando l'individuo è omozigote per quel determinato gene.

Esse hanno le seguenti caratteristiche (Fig. 3.2):

- ogni soggetto affetto nasce, nella maggior parte dei casi, da genitori eterozigoti sani;
- dall'unione di un malato con un sano nascono figli tutti eterozigoti, portatori sani;
- è frequente il salto di generazione;
- l'insorgenza della malattia avviene nell'infanzia;
- la consanguineità dei genitori rappresenta un fattore di aumentato rischio: infatti, avendo un maggior numero di geni in comune, è statisticamente più probabile che tra i genitori avvenga l'incontro di due eterozigoti.

Esempi di malattie di questo tipo sono la fenilchetonuria, la fibrosi cistica, le sindromi talassemiche e vari tipi di sindrome adrenogenitale.

Trasmissione autosomica recessiva



Malattie legate al sesso

Sono di solito associate a geni situati sul cromosoma X.

Pochi caratteri legati a questo cromosoma sono dominanti, mentre sono più comuni le **malattie recessive legate ad X**.

In questo tipo di eredità (Fig. 3.3):

- la malattia viene trasmessa dalle donne (trasmissione diagenica). La femmina è portatrice ma non affetta perché, dato che ha due cromosomi X, il cromosoma portatore del gene patologico viene bilanciato da quello normale;
- i figli maschi sono malati se hanno ereditato dalla madre il cromosoma X con il carattere patologico;
- tutte le figlie femmine di un maschio affetto sono portatrici.

Esempi di malattie recessive legate ad X sono il deficit di glucosio-6-fosfato-deidrogenasi, l'emofilia A e B, la distrofia muscolare progressiva di Duchenne, l'agammaglobulinemia, ecc..

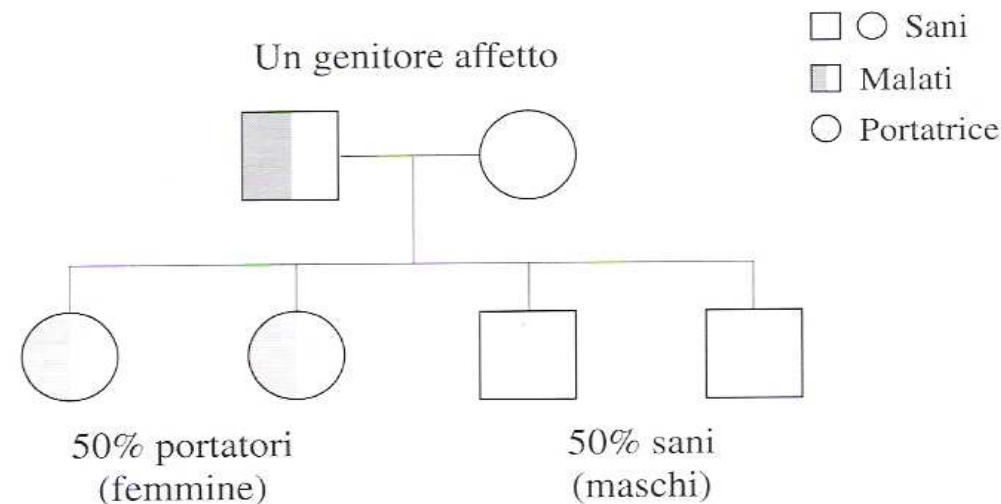
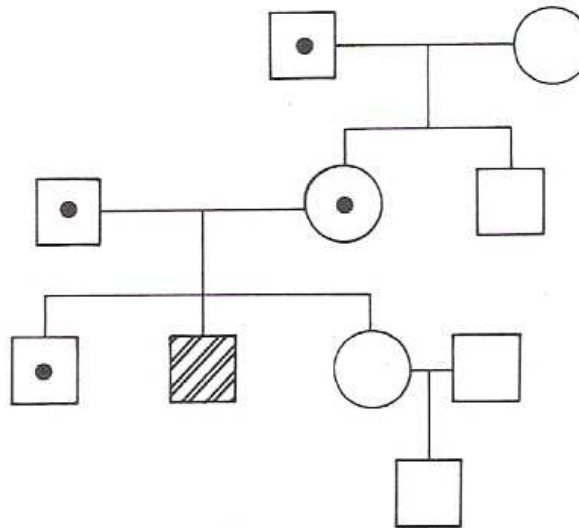


Fig. 3.3 - Trasmissione recessiva legata al cromosoma X. Incrocio fra soggetto sano e malato

a) incontro casuale di due portatori sani del medesimo gene recessivo e nascita di un figlio affetto



b) incontro di due portatori sani del medesimo gene recessivo favorito dalla consanguineità

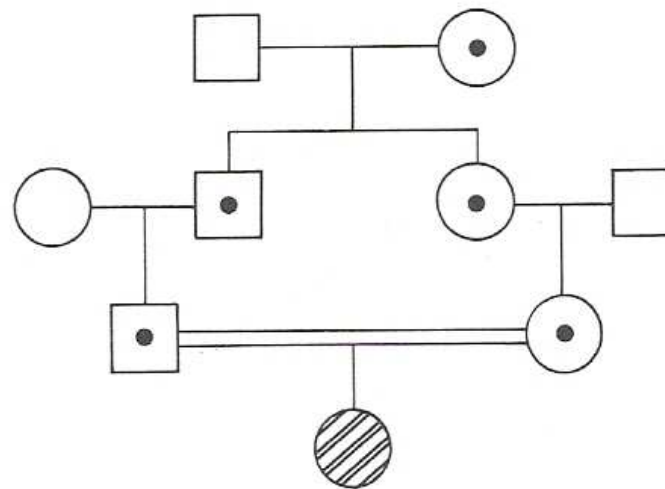


FIGURA 5 - Esempio di trasmissione di un carattere legato al sesso; solo i maschi manifestano la malattia

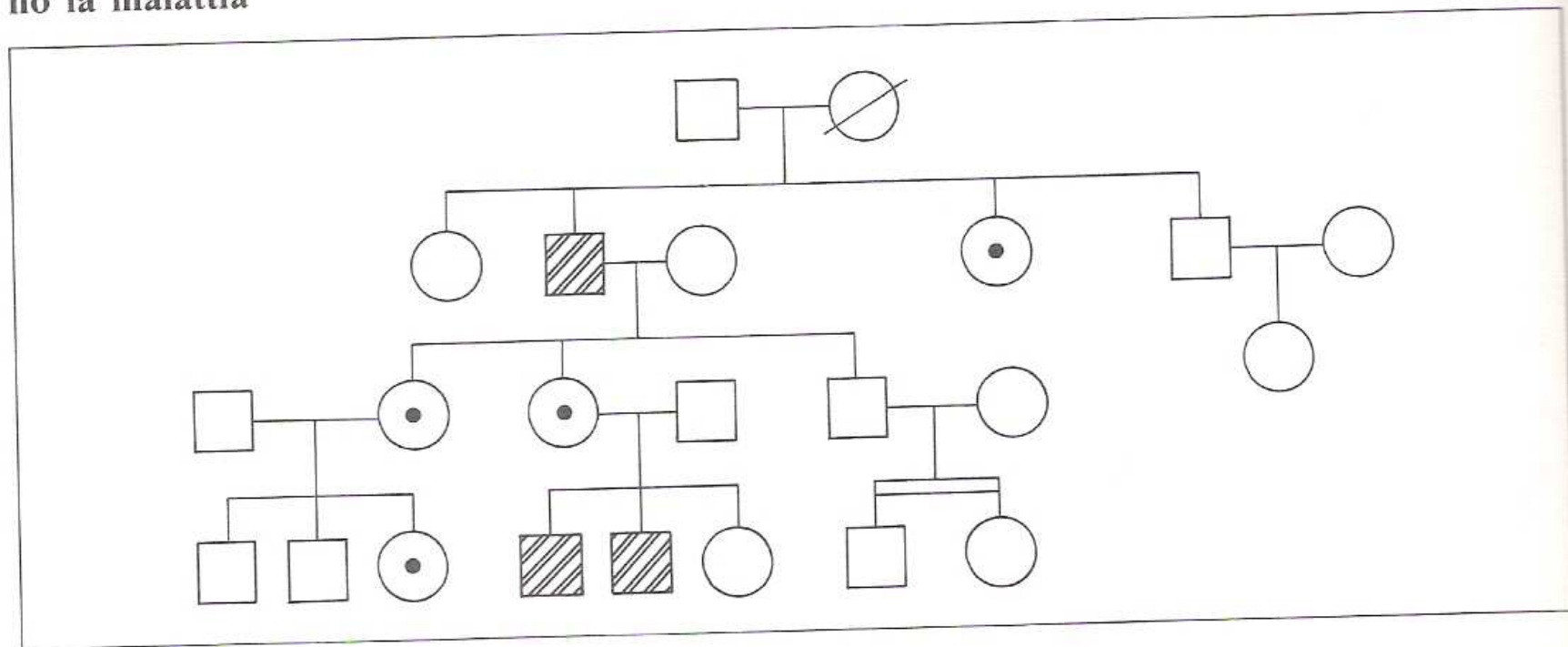


TABELLA III - Frequenza di tre malattie genetiche legate al cromosoma X

SISTEMA	MALATTIA	FREQUENZA/1000 NATI (POPOLAZIONE INGLESE)
muscolare	<i>distrofia di Duchenne</i>	0.2
ematico	<i>emofilia tipo A e B</i>	0.1
nervoso	<i>ritardo mentale X fragile</i>	0.1

2. Malattie genetiche multifattoriali

- Sono causate dall'interazione di **fattori genetici** con **fattori ambientali**:
 - A. Fattori genetici**: sono rappresentati da più geni localizzati su cromosomi diversi che interagiscono combinandosi tra loro. I fattori genetici hanno un effetto predisponente (predisposizione genetica ad es. all'obesità)
 - B. Fattori ambientali** sia pre che post-natali agiscono in senso precipitante.



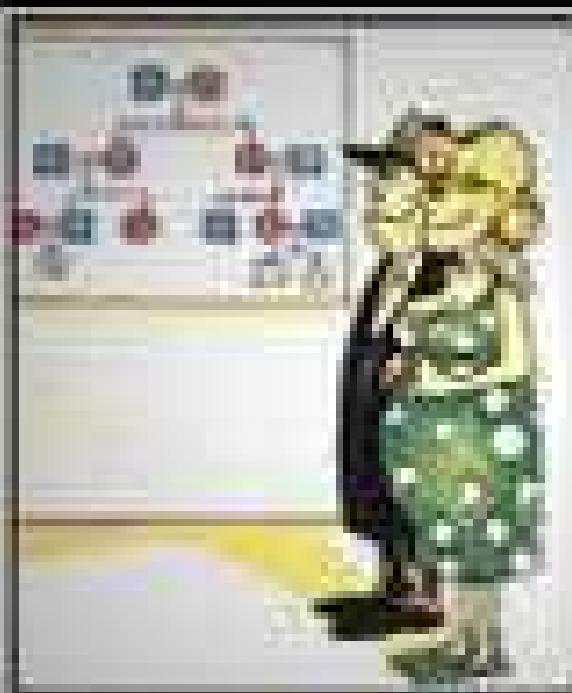
Fig. 3:
Certe malattie
sono influenzate,
oltre che dalle
caratteristiche
genetiche,
dall'ambiente.
Ad esempio,
la dieta
può condizionare
la comparsa
del diabete
in un individuo
geneticamente
predisposto.

3. Malattie da anomalia cromosomica

- Sono alcune malattie avvenute nel corso della meiosi o delle prime divisioni delle cellule dell'uovo fecondato. **Si evidenziano con il cariotipo.**
- Si distinguono in:
 1. **Anomalie numeriche:** In genere sono dovute alla presenza di un cromosoma in più (47 cromosomi di cui 1 triplicato → trisomia). Esempio tipico è la trisomia 21 = Sindrome di Down. Vi sono anche situazioni in cui vi è un cromosoma in meno (45 cromosomi) come nella Sindrome di Turner (45, X0) in cui manca un cromosoma X.
 2. **Anomalie Strutturali:** rottura di uno o più cromosomi con modificazione della loro morfologia.

3. Malattie da anomalia cromosomica

- Molte malattie cromosomiche sono incompatibili con la vita: infatti si osservano frequentemente negli **aborti spontanei** soprattutto nel 1° trimestre di gravidanza e nei soggetti deceduti nel **periodo perinatale** (da 28 settimane di età gestazionale alla prima settimana di vita).
- I fattori di rischio per le malattie da anomalia cromosomica sono:
 - a. **Età avanzata:** particolarmente, ma non esclusivamente della madre (Trisomie 21,13, 18, ecc.).
 - b. **Fattori ambientali:** radiazioni ionizzanti, sostanze tossiche, ecc.
 - c. **Fattori genetici:** in alcune famiglie si osservano con maggiore frequenza.
 - d. **Malattie della tiroide** associate a produzione di anticorpi antitiroide.



DECALOGO

10 COSE DA FARE

per una maternità serena

La prevenzione in gravidanza

Decalogo per una maternità serena

1. CHIEDI

quali sono i rischi per il tuo prossimo bambino se hai malattie o handicap in famiglia, oppure se hai avuto aborti o gravidanze difficili.

2. ACCERTATI

se sei protetta da malattie pericolose per il nascituro; se non lo sei e si può, vaccinati.

3. CURA

la tua alimentazione: adegua la dieta in qualità e quantità, elimina i cibi che possono essere pericolosi.

4. EVITA

il fumo, un eccesso di bevande alcoliche, le droghe; evita radiografie nella seconda metà del ciclo, oltre che all'inizio della gravidanza.

5. ASSUMI

farmaci, in previsione o durante la gravidanza, solo su precisa indicazione medica: se hai malattie croniche, fai adeguare la terapia in funzione della gravidanza.

La prevenzione in gravidanza

Decalogo per una maternità serena

6. INFORMATI

sulle procedure non invasive per meglio valutare il rischio di anomalie del bambino, non solo in base alla tua età .

7. VALUTA

possibilità e rischi delle procedure invasive di diagnosi prenatale precoce riguardanti anomalie del bambino.

8. FAI

un'ecografia completa a 19-22 settimane: questa ecografia può identificare almeno il 50% delle malformazioni.

9. SAPPI

che le diverse malformazioni possono anche essere curate in utero o dopo la nascita in Centri specializzati dove programmare il parto.

10. CONSIDERA

che alcune malattie (specialmente quelle metaboliche) non diagnosticate in utero possono essere individuate con esami del sangue o altri esami sul bambino.

Acido Folico e **prevenzione primaria** dei difetti del tubo neurale e di altre malformazioni congenite

- **L'acido folico** è una vitamina che, assunta prima del concepimento e nei primi tre mesi di gravidanza, può prevenire i **difetti del tubo neurale** e in minor misura altre malformazioni congenite quali le labiopalatoschisi, i difetti settali del cuore, ecc.
- **L'acido folico** può essere preso senza problemi anche per lunghi periodi.
- La dose giornaliera considerata è di 0,4 mg.

**Acido Folico e prevenzione dei
difetti del tubo neurale
e di altre malformazioni
congenite**

A livello internazionale si raccomanda da tempo a tutte le donne con anamnesi negativa per DTN che pianificano, o a rischio di gravidanza, l'assunzione quotidiana di multivitaminici contenenti

0.4 mg

di acido folico almeno un mese prima del concepimento e per tutto il primo trimestre di gravidanza e **alle donne a rischio per precedente feto affetto o familiarità o in trattamento per epilessia** un dosaggio quotidiano di **4 mg** di acido folico

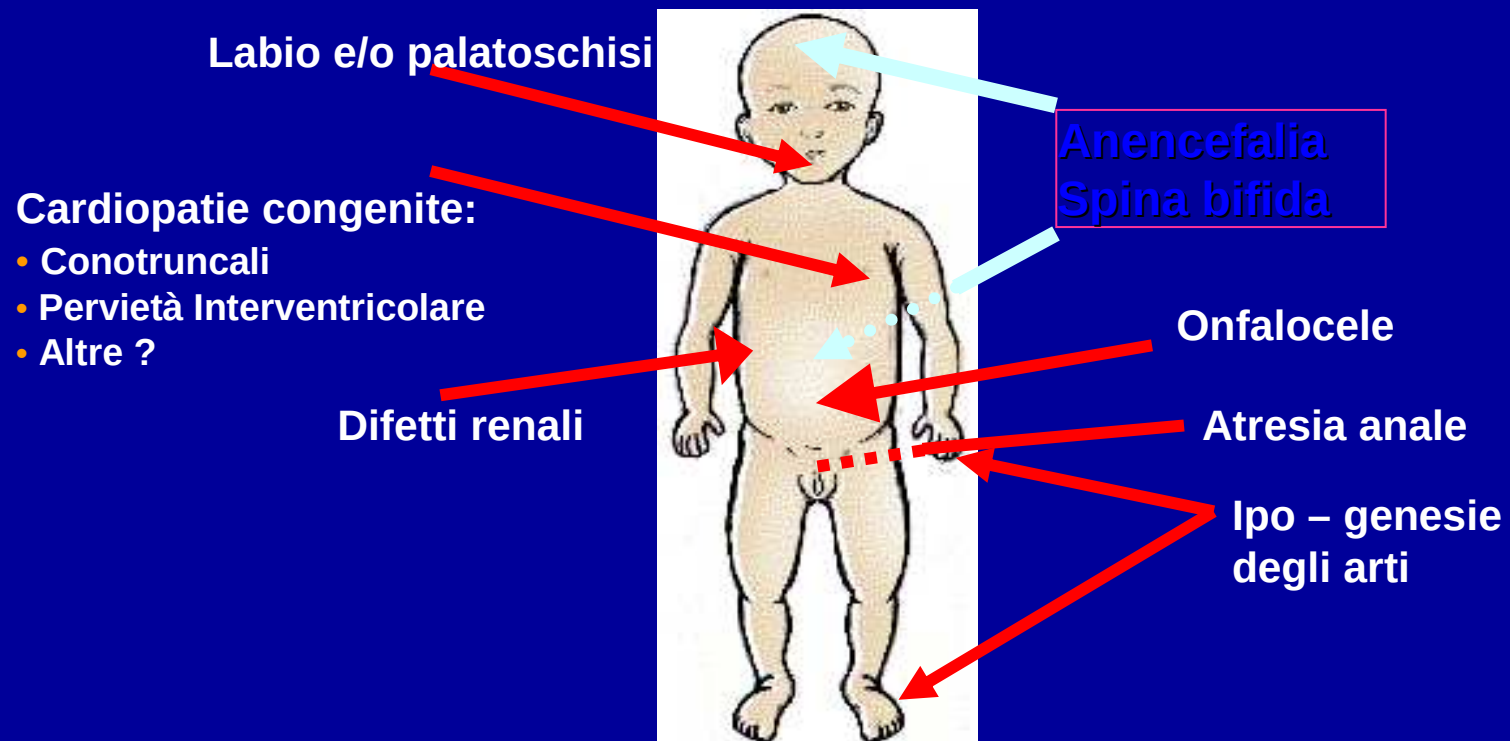
ACIDO FOLICO

Protezione nei confronti di:

- SPINA BIFIDA
- ANENCEFALIA

- DIFETTI DEL CUORE SETTALI E TRONCOCONALI
- LABIOPALATOSCHISI
- ALTRE MALFORMAZIONI

In aggiunta ai DTN, specifiche malformazioni con evidenze incoraggianti includono:



Frequency of Down's syndrome and neural-tube defects in the same family

Background There is evidence that some mothers of infants with Down's syndrome have abnormal metabolism of folate and methyl, as well as mutations in folate genes, which are features that are also seen in neural-tube defects (NTD).

Findings In the families at risk of NTD, there were a total of 11 pregnancies affected by Down's syndrome in 1492 at-risk pregnancies (compared with 1·87 expected on the basis of maternal age), which was a significant increase ($p < 0\cdot00001$). In the families at risk of Down's syndrome, there were seven NTD pregnancies in 1847 at risk, compared with 1·37 expected ($p < 0\cdot001$).

Interpretation In this study, we provide direct evidence of a link between Down's syndrome and NTD. Folate supplementation before conception has the potential to reduce the frequency of Down's syndrome.

French AE Clin Pharmacol Ther 2003;74(3):288-94.

Folic acid food fortification is associated with a decline in neuroblastoma.

METHODS: We investigated the rates of neuroblastoma (<1 year), acute lymphoblastic leukemia, and hepatoblastoma registered by the Pediatric Oncology Group of Ontario, which captures 95% of all pediatric cancers in Ontario, before and after the introduction of folate fortification.

CONCLUSIONS: Folic acid fortification was associated with a 60% reduction in neuroblastoma but was not associated with any change in the rate of infant acute lymphoblastic leukemia or hepatoblastoma. Further investigation is needed into the role of metabolism in the formation and prevention of neuroblastoma and other embryonically determined cancers

Thompson JR Lancet 2001;358:1935-40

Maternal folate supplementation in pregnancy and protection against acute lymphoblastic leukaemia in childhood: a case-control study

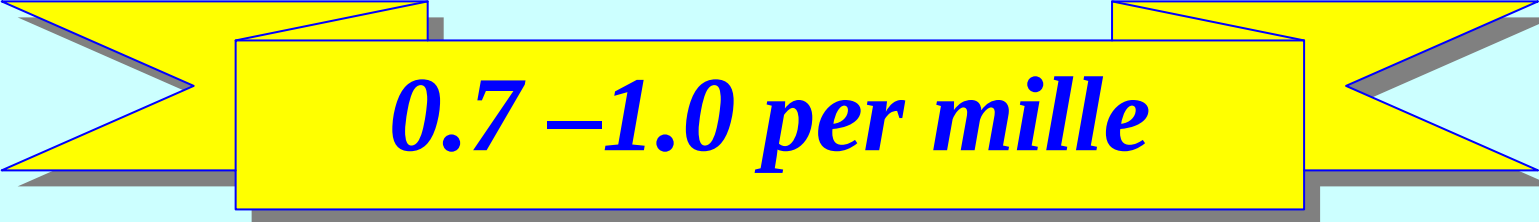
Background Acute lymphoblastic leukaemia is the most common childhood cancer in more-developed countries but it has few recognised risk factors or preventive measures. We aimed to determine and assess the risk factors associated with this disease.

Methods Case-control study.

Findings We recorded a protective association between iron or folate supplementation in pregnancy and risk of common acute lymphoblastic leukaemia in the child (odds ratio 0·37 [95% CI 0·21-0·65])....

Interpretation Our results, though unexpected, suggest that folate supplementation in pregnancy reduces the risk of common acute lymphoblastic leukaemia in the child.

Poiché in Italia l'incidenza di base
(considerando anche le perdite fetali)
si aggira intorno allo



0.7 –1.0 per mille

è ipotizzabile una riduzione del



30-40%

del rischio di difetti del tubo neurale grazie
all'assunzione periconcezionale di *acido folico*

Per quanto riguarda le *altre malformazioni* le evidenze sono meno robuste, e l'effetto probabilmente *più debole*. Studi condotti non consentono stime precise, ma è ragionevole pensare che queste si attestino intorno al

20%

Implicazioni

- La sola riduzione del rischio per DTN giustifica ogni azione preventiva
- Tale azione può essere condotta con il più grande ottimismo considerando :
 - la possibile riduzione di altre malformazioni,
 - la possibile riduzione di neuroblastomi
 - gli effetti positivi sulla gravidanza di bassi livelli di omocisteina
- e suggerisce la seguente raccomandazione:

Raccomandazione

Tutte le donne in età fertile

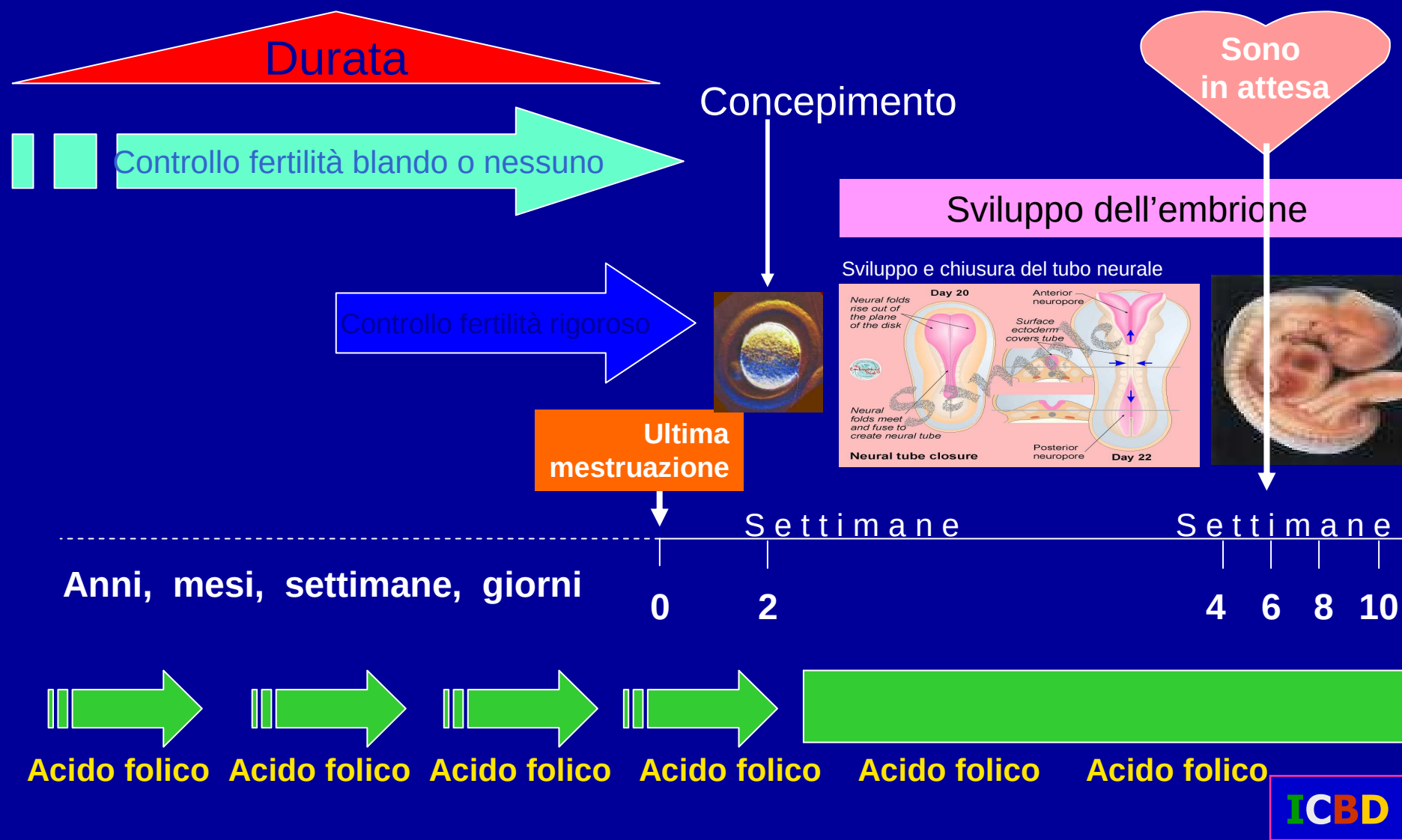
**che programmano la gravidanza (in Italia
circa 60%) o che non ne escludono
“attivamente” la possibilità**

**devono assumere piu' acido folico,
oltre che con una dieta sana, con
almeno 0.4 mg di acido folico al
giorno**

**Strategie e metodi efficaci per
assicurare un apporto giornaliero di
almeno 0.4 mg di acido folico,
oltre a quello assunto con l'alimentazione usuale**

Il periodo peri-concezionale

Definizione Periodo pre-concezionale + Periodo embrionale



Tre modalita' per raggiungere adeguato consumo giornaliera di acido folico

1) Frutta e verdure,
in abbondanza



2) Alimenti fortificati
con acido folico



3) Supplementazione con compresse
vitaminiche contenenti almeno 0,4 mg di
acido folico, e meno di 3000 UI di Vitamina A



**...per raggiungere
l'obiettivo finale di**

**Ridurre il numero di bambini
affetti da malformazioni congenite**

Prevenzione delle malattie genetiche

- Ha oggi n ruolo fondamentale e si basa su:

A. Consulenza genetica

B. Diagnosi prenatale



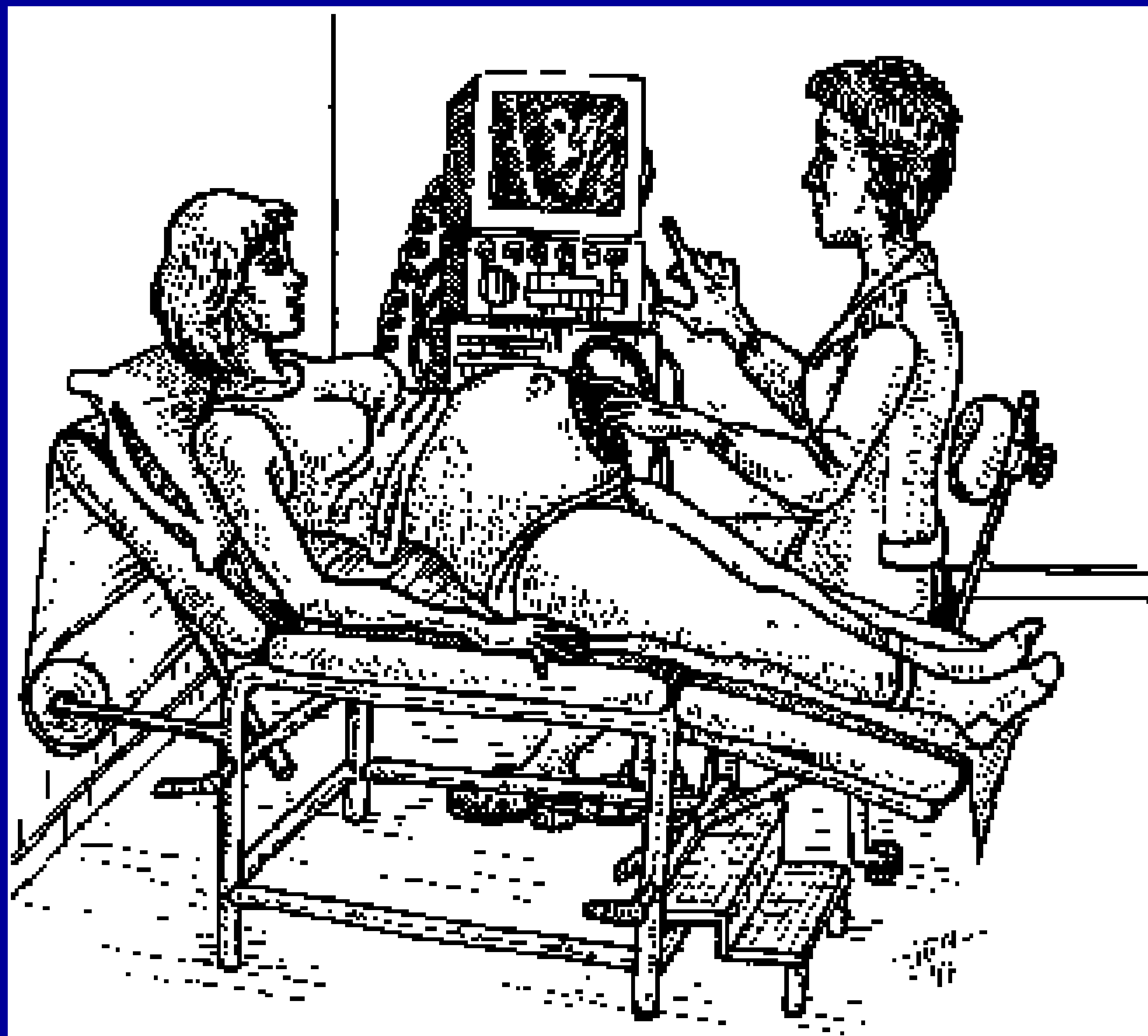
Genetic Counseling

A. Consulenza genetica

- Indicazioni per un consiglio genetico:
 1. **Malattia genetica** o **malformazione** presenti in un membro della famiglia.
 2. Uno o entrambi i membri di una coppia sono **portatori di una malattia recessiva** (es. fibrosi cistica).
 3. **Consanguineità.**
 4. **Età materna / paterna avanzata.**
 5. **Problemi riproduttivi** (frequenti aborti, ecc.)
 6. **Esposizione ad agenti mutageni, teratogeni, ecc.**

B. Diagnosi Prenatale

- Consente di controllare in utero lo stato di salute del prodotto del concepimento:
- Metodiche disponibili:
 - 1) Ecografia fetale.
 - 2) Amniocentesi.
 - 3) Prelievo dei villi coriali.
 - 4) Funicolocentesi.
- Nonostante gli attuali progressi delle metodiche diagnostiche, non tutte le malformazioni sono sempre evidenziate nella vita intrauterina.



Ecografia fetale



Ecografia fetale



Ecografia fetale



Ecografia fetale



PUNTI DI PRELIEVO OVULARE PER LA DIAGNOSI FETALE DELLE MALATTIE GENETICHE

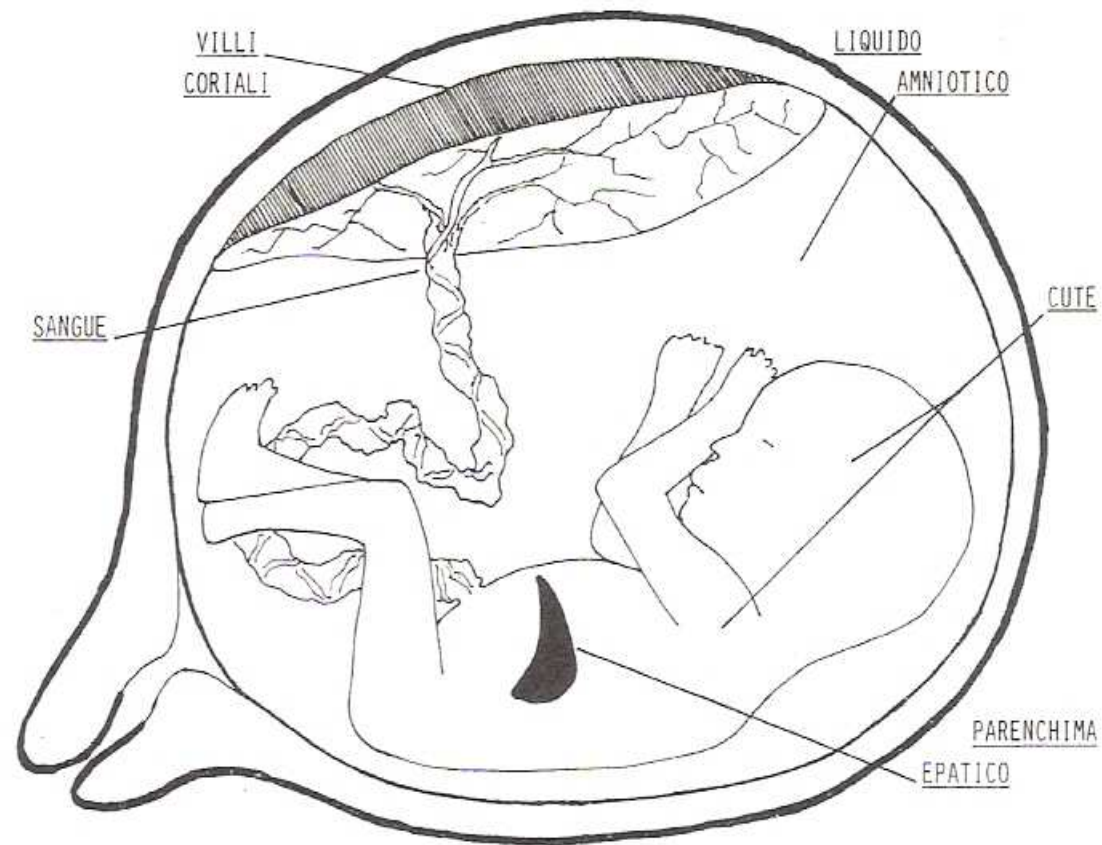
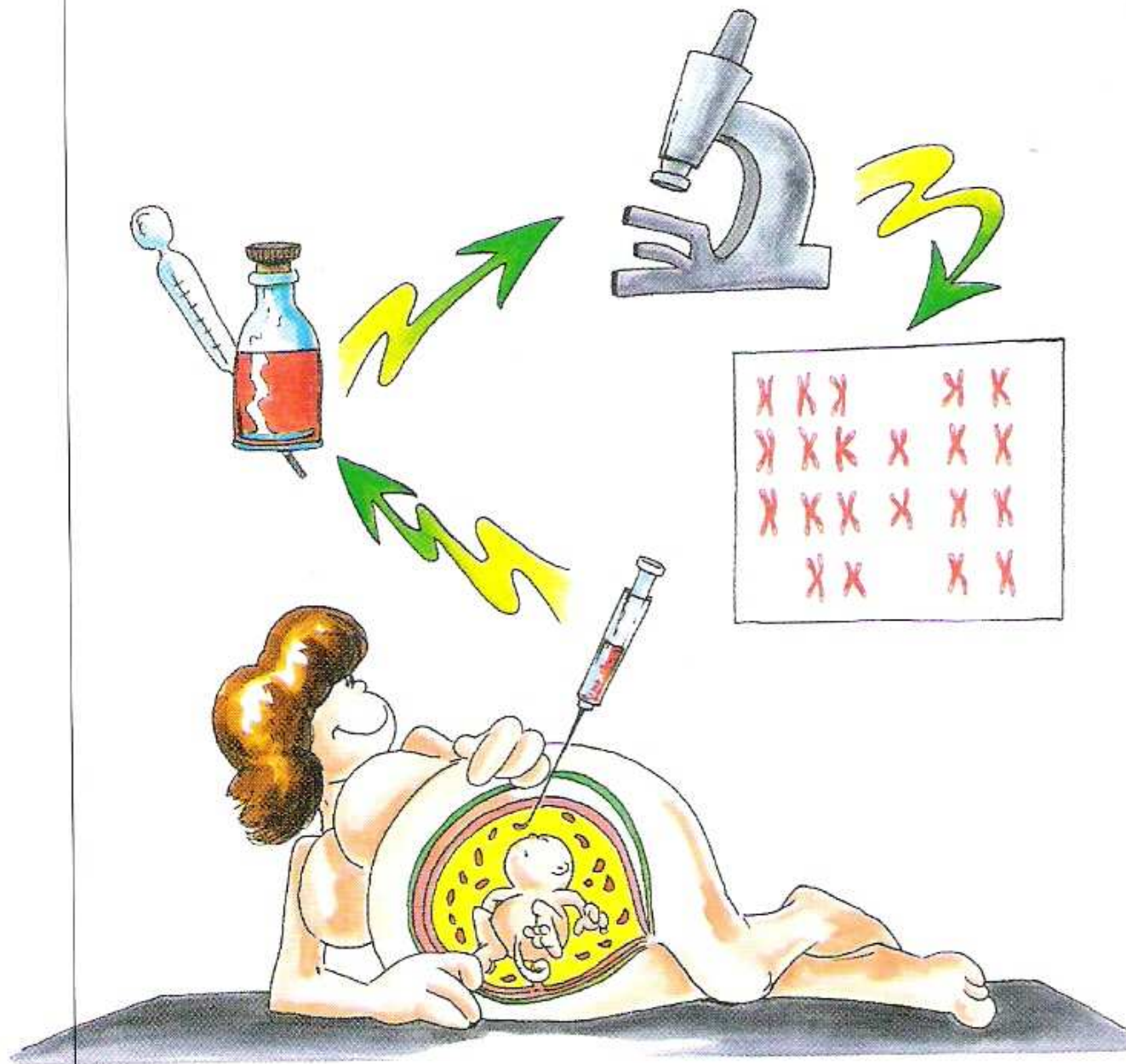


FIGURA 1



Patologia prenatale da cause esogene

- La risposta all'agente lesivo dipende dal periodo in cui interviene nel corso della gravidanza:
 1. **Periodo dello Zigote:** prime due settimane di gestazione → anomalo annidamento dell'ovulo fecondato, aborto.
 2. **Periodo embrionale:** dalla terza settimana a tutto il terzo mese; si differenziano e si formano i vari organi ed apparati. Gli agenti lesivi provocano malformazioni (Embriopatie).
 3. **Periodo fetale:** dal 4° mese in poi in cui si verificano la maturazione funzionale degli organi. Gli agenti lesivi provocano arresto di crescita e degenerazione funzionale dei tessuti (Fetopatie).

Cause esogene di patologia prenatale

- **Infezioni:** complesso TORCH
- **Farmaci:** teratogeni e tossici
- **Sostanze voluttuarie:** Fumo, caffè, alcool, droghe (eroina, metadone, cocaina, marijuana, LSD).
- **Radiazioni ionizzanti:** effetti teratogeni, mutageni e cancerogeni.
- **Inquinamento ambientale:** mercurio, piombo, monossido di carbonio, ecc.
- **Condizioni materne:** diabete mellito non trattato correttamente, epilessia in trattamento con alcuni farmaci, malnutrizione (Iponutrizione, sovrappeso, obesità)

Infezioni

- Le principali infezioni materne contratte durante la gravidanza che causano effetti lesivi sul prodotto del concepimento possono essere:
 1. **Virali:** Citomegalovirus, Herpes simplex, Epatite B, HIV, ecc
 2. **Batteriche:** sfilide, Streptococco di gruppo B, Tubercolosi, ecc.
 3. **Protozoarie:** Toxoplasmosi
- **Complesso TORCH:** (**T**= Toxoplasma, **O**= Others, **R**= Rosolia, **C**= Citomegalovirus, **H**= Herpes simplex) esprime gli agenti causali più comuni.

Manifestazioni cliniche delle più importanti infezioni congenite

Malattia	Manifestazioni cliniche
Rosolia	- Cataratta, sordità, cardiopatia.
Infezione da Citomegalovirus	- Sordità, microcefalia, ittero con epatomegalia deficit di apprendimento.
Infezione da Herpes Simplex	- Microcefalia, meningoencefalite, deficit visivi.
Infezione da HIV	- Immunodeficienza (AIDS).
Infezione da Epatite B	- Epatite neonatale, epatite cronica → cirrosi
Sifilide	- Lesioni cutanee e mucose, lesioni ossee, alterazioni nervose
Toxoplasmosi	- Idrocefalo, convulsioni, corioretinite.

Prevenzione della patologia prenatale da cause esogene: Infezioni

- **Rosolia**

1. Vaccinazione nell'infanzia (ripetuta) o alla donna in età fertile evitando il concepimento nei tre mesi successivi.
2. Controlli sierologici mensili durante la gravidanza, se la donna non è protetta.

- **Infezione da Citomegalovirus**

1. E' importante la conoscenza dello stato immunitario delle donne in età fertile che lavorano in ambienti a rischio (personale sanitario, insegnanti di scuole materne, ecc)
2. Le gestanti non immuni e ad alto rischio andrebbero allontanate dall'ambiente di lavoro
3. Devono essere sempre eseguite norme igieniche (in particolare pulizia delle mani).

Prevenzione della patologia prenatale da cause esogene: Infezioni

- **Toxoplasmosi**

E' l'infezione parassitaria più diffusa in natura.

Il Toxoplasma ha come ospite principale il gatto. L'infezione nell'uomo, più grave negli immunodepressi e nel feto-neonato, può avvenire per ingestione cibo non cotto contaminato da escrementi di gatto.

La prevenzione va attuata mediante:

1. Controllo immunitario della donna prima della gravidanza da ripetere ogni 4-6 settimane se la donna non è immune.
2. Trattamento della gestante affetta con Spiramicina.
3. Trattamento del neonato ad alto rischio di infezione fino a dimostrazione che non c'è stata infezione.

TOXOPLASMOSI: MISURE DI PREVENZIONE DONNA SIERONEGATIVA IN GRAVIDANZA

- **NON MANGIARE CARNI POCO COTTE (HAMBURGER, ROAST-BEEF, ETC) O CRUDE (CARPACCIO, SALUMI , ETC) MA SOLO COTTE AD OLTRE 70°C, O CONGELATE PER ALMENO 48 ORE A TEMPERATURA <-20°C, EVITARE DI BERE LATTE NON PASTORIZZATO (SOPRATTUTTO DI CAPRA) E DI MANGIARE UOVA CRUDE;**
- **LAVARE ACCURATAMENTE FRUTTA, VERDURA E QUALSIASI PRODOTTO CHE POSSA AVER SUBITO UNA CONTAMINAZIONE CON IL TERRENO;**
- **NON PORTARE LE MANI A CONTATTO CON LA MUCOSA ORALE E CONGIUNTIVALE DOPO AVER TOCCATO CARNE CRUDA; LAVARE ACCURATAMENTE LE MANI E LE SUPERFICI CHE SIANO VENUTE A CONTATTO CON LA CARNE;**
- **PROTEGGERE GLI ALIMENTI DA INSETTI E SCARAFAGGI;**
- **USARE GUANTI DI GOMMA IN QUALSIASI PRATICA DI GIARDINAGGIO, LAVORO DELLA TERRA**
- **EVITARE OGNI CONTATTO CON I GATTI E CON TUTTO CIO' CHE PUO' ESSERE STATO CONTAMINATO DAI LORO ESCRETI(?)**
- **LAVARE LE MANI PRIMA DEI PASTI**

Prevenzione della patologia prenatale da cause esogene: Infezioni

- **Epatite B**

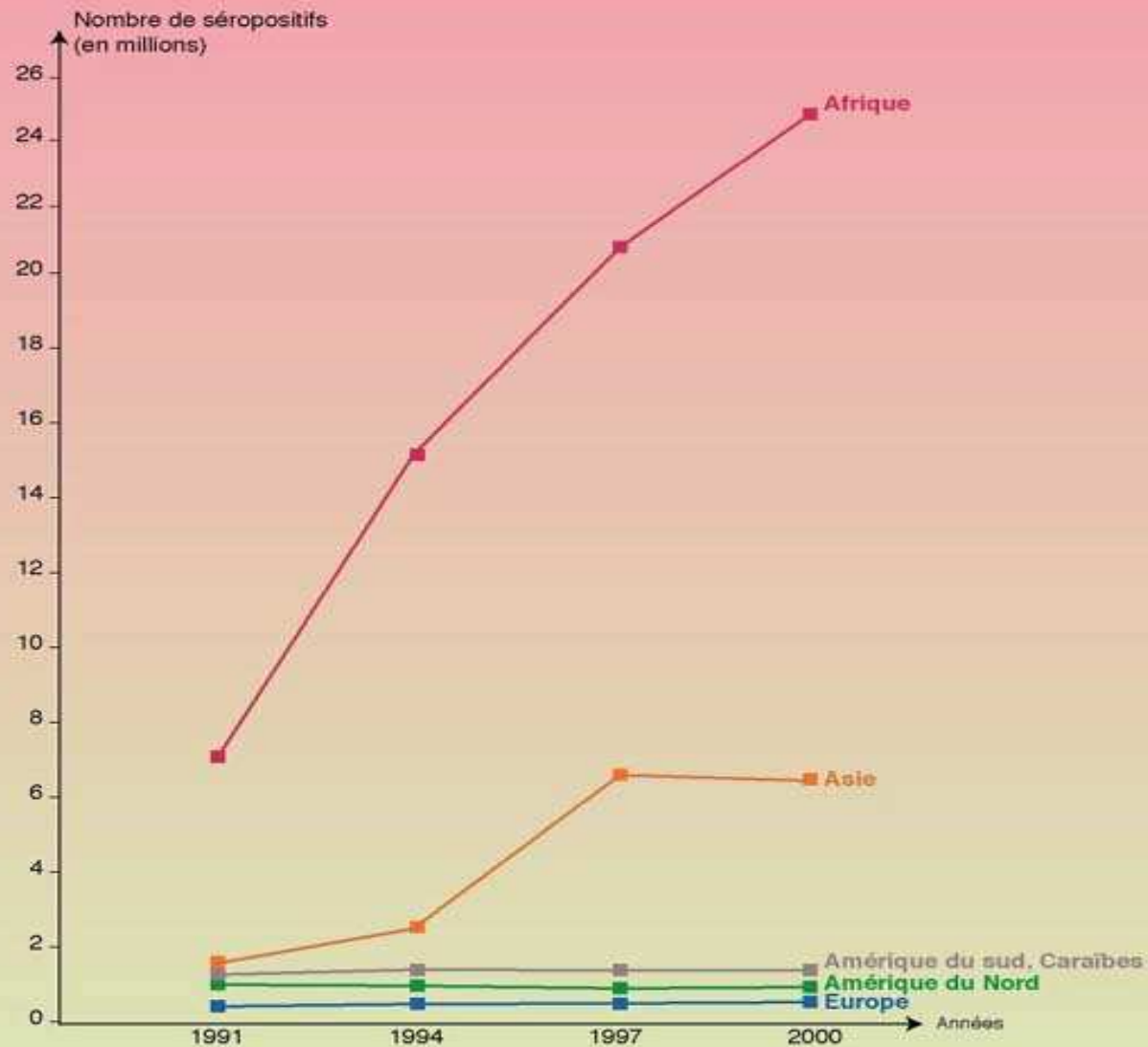
1. Nel periodo preconcezionale si vaccina la donna sieronegativa il cui partner risulti positivo per l'HBsAg.
2. Durante la gravidanza viene eseguita la ricerca, obbligatoria per legge nel 3° trimestre, dell'HBsAg.
3. Alla nascita tutti i nati da madre HBsAg positiva devono essere sottoposti a profilassi(vaccino + immunoglobuline specifiche) entro 12–24 ore di vita.

- **Sifilide**

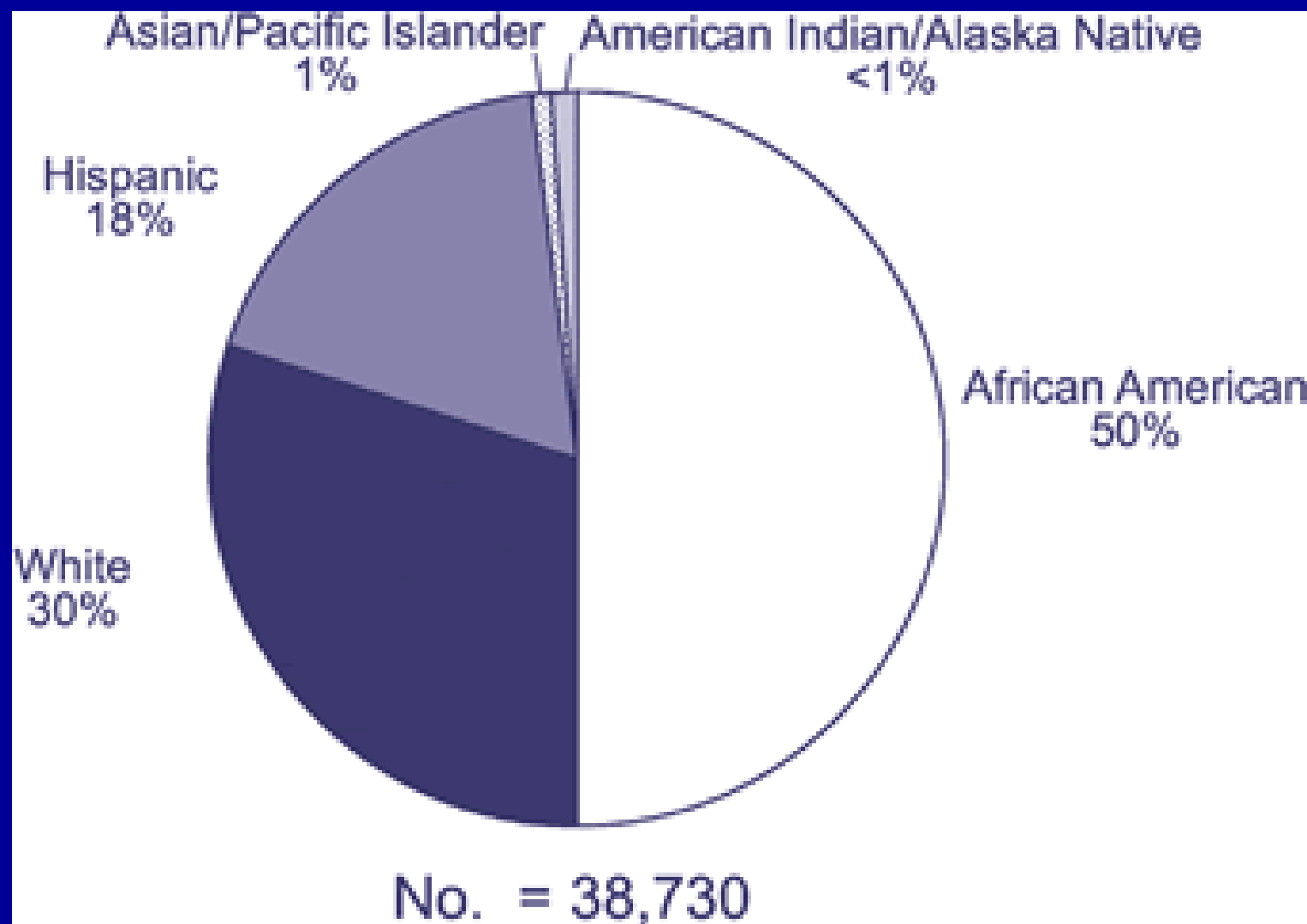
1. Indagini sierologiche a tutte le gestanti
2. Trattamento della gestante affetta con penicillina, possibilmente prima della sedicesima settimana

L'AIDS nel mondo

L'Afrique concentre de plus en plus le sida de la planète



Race/ethnicity of persons (including children) with HIV/AIDS diagnosed during 2004 in USA



L'AIDS in Italia

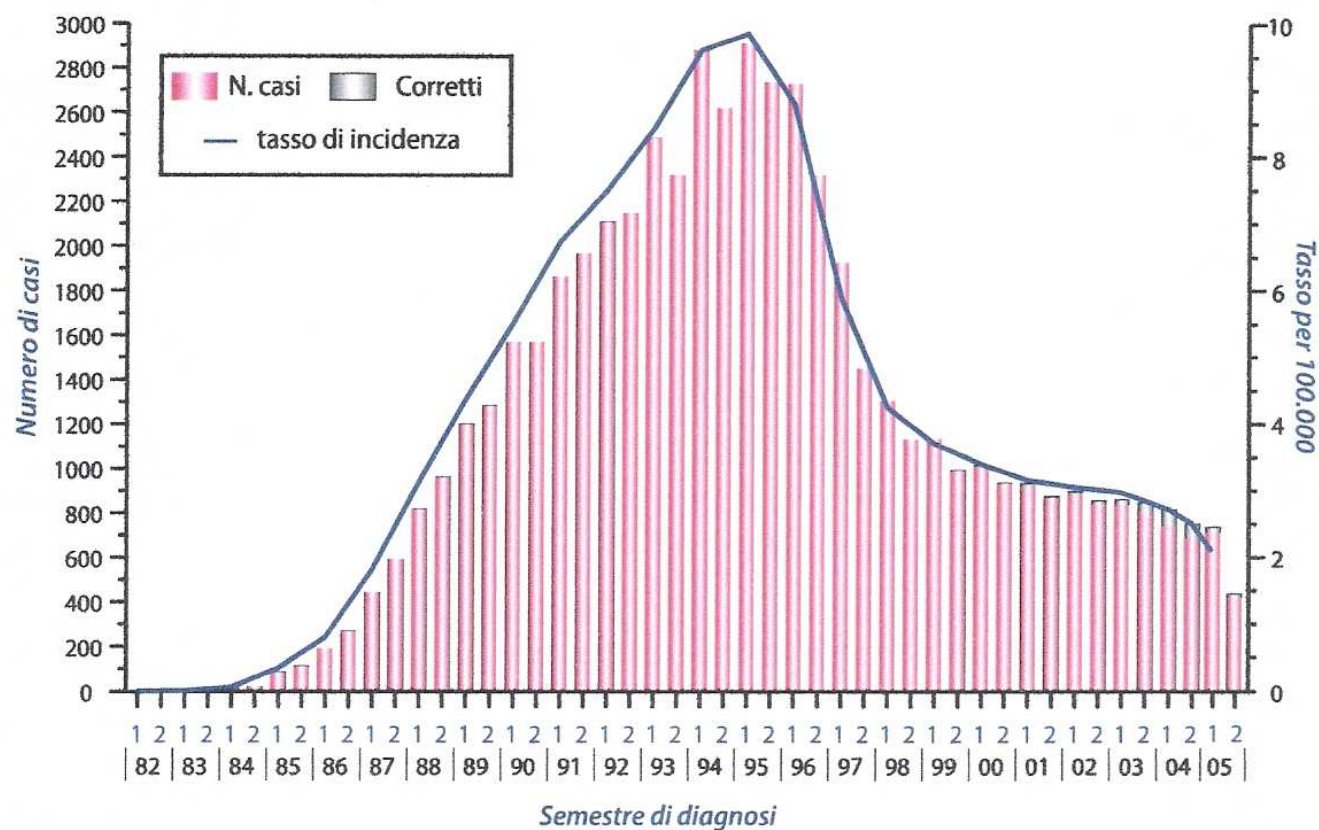


Figura 1 - Casi di AIDS in Italia per semestre di diagnosi, corretti per ritardo di notifica e tasso annuale di incidenza al 31 dicembre 2005

L'AIDS in Italia

...anti dei pazienti, diagnosticati in uno specifico anno, risultano deceduti in un determinato anno
...come il rapporto tra i decessi per anno di diagnosi ed i casi diagnosticati nello stesso anno



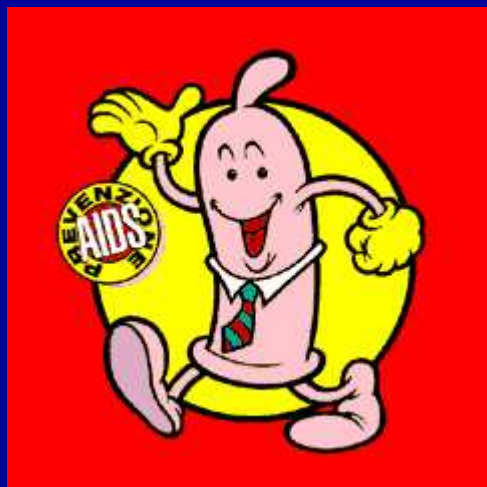
Figura 2 - Tasso di incidenza di AIDS per regione di residenza (per 100.000 abitanti) per i casi notificati tra gennaio e dicembre 2005

L'AIDS in Pediatria

Aggiornamento casi AIDS al 31 dicembre 2005

Tabella 11 - Distribuzione dei casi pediatrici di AIDS per modalità di trasmissione, per anno di diagnosi e per sesso

Modalità di trasmissione	Periodo di diagnosi							Sesso		Totale
	<1994	1994-95	1996-97	1998-99	2000-01	2002-03	2004-05	Maschio	Femmina	
Trasmissione verticale	413 94,3	137 97,2	81 96,4	26 76,5	15 75,0	16 72,7	5 71,4	693 92,9	334 90,3	359 95,5
Emofilico	15 3,4	0 0,0	0 0,0	0 0,0	0 0,0	0 0,0	0 0,0	15 2,0	15 4,1	0 0,0
Trasfuso	8 1,8	3 2,1	1 1,2	0 0,0	0 0,0	0 0,0	0 0,0	12 1,6	5 1,4	7 1,9
Altro/ Non determinato	2 0,5	1 0,7	2 2,4	8 23,5	5 25,0	6 27,3	2 28,6	26 3,5	16 4,3	10 2,7
Totale	438	141	84	34	20	22	7	746	370	376



C'è chi dice che l'AIDS non è più un problema e che comunque riguarda solo alcuni.

Non è così, l'AIDS colpisce ancora oggi, approfittando dell'indifferenza e della disinformazione.

Nel nostro Paese la soglia di attenzione nei confronti di questa malattia si è abbassata: il primo complice dell'AIDS è ancora la disinformazione.

Oggi i casi di contagio sono in aumento soprattutto fra le persone che hanno rapporti sessuali pensando di non essere a rischio.

L'invito del Ministero della Salute è "L'amore per noi stessi è il primo che ci protegge dall'AIDS "

Lezione di prevenzione AIDS in una scuola della Cambogia



Infezione da HIV: misure preventive per la trasmissione perinatale.

- Aumentare il livello di coscienza nelle donne in età fertile non infette sulle modalità di acquisizione dell'infezione e sugli strumenti di profilassi.
- Prima di intraprendere una gravidanza o nei primi tempi della gravidanza dovrebbe essere consigliato di effettuare un test per la ricerca su siero degli anticorpi anti HIV 1.
- La gravidanza HIV+ dovrebbe essere adeguatamente monitorizzata al fine di ridurre al minimo tutti i fattori che potrebbero contribuire ad incrementare il rischio di trasmissione.

Infezione da HIV: misure preventive alla trasmissione perinatale

- Importanza della diagnosi precoce e pre-gravidica delle donne con infezione da HIV.
- Terapia antiretrovirale materna e neonatale
- Allattamento artificiale.
- Taglio cesareo d'elezione.
- Pur adottando tutti gli interventi, rimane un rischio residuo di infezione del **2% circa**.

Sostanze voluttuarie

- **Fumo**

Il fumo di sigaretta durante la gravidanza provoca nel neonato un peso inferiore rispetto a quello di neonato di madre non fumatrice. Ritardo di accrescimento è spesso presente anche nei figli di madri che non fumano, ma esposte a fumo passivo.

- **Alcool**

La sindrome feto-alcolica si osserva in bambini nati da donne alcooliste. Si tratta di neonati e bambini con grave ritardo di crescita e di sviluppo. E' colpito il sistema nervoso, caratteristica è anche la "facies".

Effetti del fumo sulla donna fertile e in gravidanza

- **Il fumo è sempre più donna in tutto il mondo**
- **Mentre i fumatori diminuiscono (dal 35% al 32%) le donne fumatrici aumentano dal 17% al 18,3%**
- **In america il 26% delle donne in età riproduttiva fuma e il 20% in gravidanza**

Effetti del fumo sulla donna fertile e in età riproduttiva

- **Il fumo è associato ad effetti negativi sulla capacità riproduttiva**
- **Riduzione della fertilità anche maschile**
riduzione della qualità e quantità dello sperma
- **Aumentata abortività**
- **Aumento di gravidanze ectopiche**
- **Aumento di placenta previa**
- **Aumento di distacco di placenta**
- **Aumento di rottura prematura delle membrane**

Effetti del fumo sul feto

- Il fumo attivo determina una significativa riduzione della crescita intrauterina del feto
- La riduzione è stimata intorno al 10% (200-300 gr)
- Le mamme che smettono di fumare nell'ultimo trimestre hanno un rischio sempre aumentato ma minore
- Il consumo di alcool e caffeina è sinergico al fumo

Effetti perinatali

- **Basso peso alla nascita (<2500gr)**
rischio raddoppiato
- **Prematurità**
- **Aumento della mortalità perinatale**
(dal 20 al 40%)
- **Malformazioni congenite**
(labiopalatoschisi) non confermate

Effetti sull'allattamento

- Ridotta produzione di latte per abbassamento dei livelli di prolattina ed inibizione del riflesso di eiezione di latte(da circa 514 a 406)
- Dalle 20 alle 30 sigarette die il bambino può avere nausea,vomito,dolori addominali,diarrea
- Comunque i rischi legati al non allattamento sono maggiori di quelli legati ad allattamento e fumo(DrJ.Newman)
- Se la mamma decide di smettere può utilizzare il cerotto (da 44nanogr/ml a 17)o la gomma (variazioni più ampie come per la sigaretta)

Effetti sul lattante

- **Aumento del rischio di SIDS di 2-3 volte(più correlato al fumo in gravidanza)**
- **Aumentato numero di bambini con pianto ed irrequietezza (coliche) dal 26% al 40%**
- **Maggiore incidenza di bronchite e polmonite(esposizione postnatale)**

Effetti sul bambino

- Maggiore incidenza di malattie respiratorie ed ospedalizzazione
- Il fumo materno è associato ad incremento della prevalenza di asma e riacutizzazione della stessa
- Maggiore incidenza di otite ricorrente e media sierosa
- Adenotonsillectomia 2 volte più frequente
- Piccola riduzione delle funzioni mentali linguaggio e più frequenti problemi di comportamento(?)
- Sviluppo di tumori?
- Se la mamma è fumatrice lo sarà anche il futuro adolescente (25%)

Strategie operative

- Su 12 donne in gravidanza che ricevono il messaggio sui possibili danni del fumo sul bambino solo una smette di fumare(dato non trascurabile)
- Linee guida della Commissione dell'Istituto Superiore di Sanità per il personale sanitario con l'obiettivo far tendere a zero la prevalenza delle gestanti fumatrici
- Progetto gravidanza senza fumo(Policlinico Umberto I Roma)

Strategie operative

- E' inutile insistere eccessivamente sui danni da fumo
- Tentare una riduzione del danno motivando la mamma a ridurre il numero delle sigarette
- Non fumare in presenza del bambino(presa di coscienza -stimolo reiterato alla decisione di cessazione definitiva)

La sindrome feto alcolica (FAS)

è caratterizzata da: basso peso e statura, ridotta dimensione del cranio, ridotta apertura degli occhi, sottigliezza del labbro superiore, malformazione degli organi interni come reni, cuore, e di altre regioni del corpo quali il palato, le articolazioni, le dita, le unghie, ma soprattutto da anomalie cerebrali, in quanto il cervello è l'organo più colpito dall'alcol.

L'alcol esercita infatti un effetto tossico sui neuroni e può provocare alterazioni dello sviluppo psicomotorio, con disturbi del comportamento e deficit intellettuale.



Fetal Alcohol Spectrum Disorder

FASD

Spettro dei disordini feto-alcolici

descrive un continuum permanente di difetti congeniti causati dal consumo materno di alcol durante la gravidanza, che include, ma non è limitato a fetale sindrome di alcol (FAS)
Il danno specie al SNC può essere valutato in tre settori:
strutturale, neurologo e funzionale

L'alcol etilico
pur essendo presente
in abitudini e stili alimentari
è una droga
perché altera
la funzionalità del SNC
dà assuefazione
dipendenza
induce comportamenti pericolosi

La quantità di alcol
da potersi ritenere
sicura
per la salute
non è certa

Il figlio di madre tossicodipendente

- Negli USA il 10-15% delle partorienti ha assunto qualche droga durante la gestazione per un periodo più o meno lungo.
- L'uso di **marijuana, alcool** o **tabacco** rimane prevalente.
- Sempre più diffusa la **cocaina**
- Continua il consumo di **eroina** e **LSD**.

Il figlio di madre tossicodipendente

- **Sommazione di effetti tossici:**

la tossicodipendenza è spesso caratterizzata dall'assunzione multipla di farmaci, oltre che di alcool e fumo.

- **Fattori socio-ambientali:**

l'ambiente di vita dei genitori può esercitare un'influenza negativa, spesso rilevante, sullo sviluppo neuro-comportamentale del bambino.

Il figlio di madre tossicodipendente

- **La dipendenza fisica**, si realizza quando la privazione della sostanza, dopo esposizione a dosi crescenti, provoca una **sindrome da astinenza**.
- **Emivita fetale più lunga**: la maggior parte delle sostanze vengono metabolizzate a livello del fegato fetale ove, per l'im maturità dei sistemi enzimatici, il metabolismo è più lento.

Il figlio di madre tossicodipendente

- ❖ Conseguenze di assunzione di droghe in gravidanza sul feto e sul neonato:
 1. **Effetti tossici diretti**
 2. **Dipendenza passiva: sindrome da astinenza**
 3. **Azione teratogena** (alcool, idantoina, valproato, barbiturici e cocaina).
 4. **Mortalità infantile** (27‰ contro il 12‰ della popolazione normale) per:
 - a) Prematurità
 - b) SAM
 - c) Malformazioni congenite
 - d) Sindrome della morte improvvisa