



**REGIONE
LOMBARDIA**



**UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI DI MILANO**



**COMUNE
DI MILANO**

CONVEGNO NAZIONALE

**La sindrome della morte improvvisa
del lattante (SIDS)
e della morte inaspettata del feto:
patologia, fattori di rischio e prevenzione**

**Con l'alto patrocinio del
Presidente della Repubblica**

Milano, 24 giugno 2002

Anatomia patologica della sindrome della morte improvvisa del lattante (SIDS) e della morte inaspettata del feto

L. Matturri, A.M. Lavezzi, G. Ottaviani, L. Rossi

Le ipotesi patogenetiche più accreditate della sindrome della morte improvvisa del lattante (SIDS) (cardiaca-aritmogena, respiratoria-apnea e/o soffocamento e discinetica-viscerale) (1-4) sembrano privilegiare, nella maggior parte dei casi, una disfunzione del sistema nervoso autonomo di controllo dell'attività cardio-respiratoria, delle prime vie digestive e del risveglio (5-11). Pertanto, i substrati istologici della SIDS vanno ricercati nel sistema nervoso vegetativo, mediante un esame accurato che comprende i nuclei del tronco cerebrale (nuclei dorsale del vago, del tratto solitario, ipoglosso, ambiguo, superficie ventrale midollare con nucleo arcuato, area nucleare pontina parabrachiale di Kölliker-Fuse), il nucleo intermedio-laterale del midollo spinale, i plessi gangliari-paragangliari mediastinici, i recettori intercarotidei e il sistema di conduzione cardiaco (5-13). Dall'esame istopatologico su sezioni seriate di tali strutture in 120 vittime di SIDS, 37 controlli e 60 feti nati morti, emergono significative anomalie congenite e/o alterazioni acquisite particolarmente di componenti del tronco cerebrale, sede di confluenza dei riflessi vago-simpatici, e del sistema di conduzione cardiaco.

Neuropatologia

I nostri studi morfologici hanno messo in evidenza una varietà di

Ricerca finanziata con i contributi del Progetto della Regione Lombardia per la "riduzione del rischio di SIDS e di morte inaspettata del feto" DGR n. 49210 del 24.3.2000, del Progetto MURST Cofin 1998 n. 9806158628 "Studio anatomo-clinico della SIDS: dall'epidemiologia alla biologia molecolare" e del Progetto MURST Cofin 2000 n. MM06153578 "Studio anatomo-patologico della morte fetale inaspettata"

lesioni congenite ed acquisite del sistema nervoso autonomo. Le anomalie di sviluppo comprendono la presenza di spine dendritiche, indicative di immaturità neuronale, e ipoplasia dei nuclei del tronco cerebrale. Particolarmente frequente è l'ipoplasia del nucleo arcuato, coinvolto nella chemorecezione centrale, osservata nel 55% dei nostri casi di SIDS - bilaterale in 29/66 casi (44%) e monolaterale, interessante sempre il lato destro, in 8/66 casi (12%) (9,11).

In una vittima di SIDS, in un caso di Ondine, il nucleo arcuato era del tutto assente (aplasia).

La ricostruzione morfometrica tridimensionale ha permesso di quantificarne la riduzione volumetrica e la deplezione neuronale di questa anomalia, come è indicato nella tabella n.1.

| Nucleo Arcuato | Casi di SIDS con ipoplasia del nucleo arcuato (n=66) | Casi controllo (n=37) |
|---|--|-----------------------|
| Densità neuronale (cell/mm ²) | 156 ± 16 | 236 ± 14 |
| Volume (mm ³) | 0.2 ± 0.2 | 4.3 ± 0.6 |

Tab. 1 – Analisi morfometrica del nucleo arcuato

Da questi risultati emergono alcune domande. Quale è la natura dell'ipoplasia? È primaria/di sviluppo o piuttosto è secondaria, causata da danni pre- e/o peri-natali che producono lesioni neuronali? L'assenza di microgliosi, la negatività all'analisi dell'antigene di proliferazione cellulare (PCNA) e la similitudine degli indici apoptotici tra il nucleo arcuato ipoplasico e il nucleo arcuato ben sviluppato depongono per un difetto primario di sviluppo. La natura congenita dell'anormalità sarebbe, inoltre, confermata dai risultati e dall'incidenza riscontrata in 26 feti nati morti "sine causa" (24 antepartum e 2 intrapartum), di età gestazionale compresa tra 25 e 40 settimane, con cariotipo normale. Infatti si è osservata un'incidenza di ipoplasia del nucleo arcuato simile a quella osservata nella SIDS (11). Questa anomalia nei feti è frequentemente associata a ipoplasia della formazione reticolare, ipoplasia del polmone e ipossia cronica.

I chemorecettori, irrilevanti per la vita fetale, diventano di vitale importanza nel periodo intra-partum e post-partum; perciò, se il loro sviluppo è alterato, possono determinare anomalie cardio-ventilatorie, critiche per la SIDS. I chemorecettori normalmente sono già ben sviluppati nella tarda gravidanza. Questi stessi recettori, centrali e periferici, tuttavia, saranno pronti per una corretta funzione chemoreflessogena dopo la nascita, appena la circolazione sanguigna si sposta dall'ossigenazione materno-fetale alla respirazione neonatale, che diviene bruscamente divergente dalla prima. Inoltre, questa nuova respirazione chemorecettore-dipendente, contrapposta con l'approvvigionamento di ossigeno fetale, può rendere possibile un danneggiamento funzionale dello sviluppo chemorecettoriale che si manifesterebbe solamente intra- o -postpartum, con ovvie, ancora imprevedibili, tragiche sequele. Questo centro riflessogeno poco conosciuto, che esercita nel feto una azione inibitoria sulla chemoreflessogenesi, è stato ampiamente studiato solo in esperimenti su animali ed è stato localizzato nel ponte cranio-laterale in prossimità del peduncolo cerebellare superiore, prendendo il toponimo di nucleo "parabrachiale di Kölliker-Fuse". Questa area nucleare, nei feti quasi a termine, è importante per la forte azione inibitoria della chemoreflessogenesi, prevenendo così moti respiratori attivi potenzialmente letali per il feto. Nella fase del parto, in modo ancora non definito, il nucleo di Kölliker-Fuse, cambia rapidamente funzione facilitando la respirazione. Ciò lo annovera tra i centri respiratori della fisiologia post-natale. La nuova ipotesi, mai aperta né investigata, suggerisce che non solo anomalie dei chemorecettori ma anche la persistenza di un blocco respiratorio chemoriflesso post-partum possono essere chiamati in causa nel determinismo della SIDS.

Il meccanismo per il quale questa anomalia congenita può provocare disturbi respiratori immediatamente dopo la nascita ci viene suggerito da 2 casi della nostra serie di vittime di morte intra-parum nei quali una posizione anomala del cordone ombelicale avrebbe favorito una disfunzione chemorecettoriale, come importante fattore predisponente o contribuente alla morte. L'osservazione in questi casi di una insufficienza respiratoria sembra indicare che il meccanismo patogenetico della morte respiratoria coinvolge

solo due fattori: 1) la vulnerabilità determinata dall'ipoplasia del nucleo arcuato e 2) uno stress esogeno rappresentato dal trauma della nascita. Particolarmente interessante è anche la nostra osservazione di un lattante di 4 mesi con disfunzione della regolazione autonoma cardio-respiratoria: una leptomeningite a linfociti T estesa alla superficie ventrale midollare a livello dell'area subaracnoidea, con coinvolgimento dello strato esterno del nucleo arcuato ipoplasico (12), sottolinea l'importanza eziopatogenetica della patologia combinata del campo chemosensitivo centrale. Pertanto, l'ipoplasia del nucleo arcuato caratterizzerebbe un rilevante gruppo di SIDS con difetto primario nella regolazione centrale respiratoria, cardio-circolatoria e/o del risveglio.

Di particolare interesse sono anche i casi che mimano la SIDS, presentando all'esame autoptico lesioni encefaliche specifiche.

Riguardo alle anomalie del sistema nervoso autonomico periferico, specialmente quelle dell'innervazione cardiaca simpatica, in 100 vittime di SIDS abbiamo identificato 9 casi con immaturità neuronale in entrambi i gangli cervicali superiori, associata con cellule capsulari poco sviluppate ed elementi interneuronali argentaffini (cellule SIF).

I paragangli chemorecettoriali hanno presentato iperplasia in 25 casi di SIDS (25%). Ciò è stato ricondotto ad una ipossia prolungata, che, secondo i nostri studi, non coinvolgerebbe i glomi carotidei, bensì quelli mediastinici (13).

SIDS - borderline

In tre lattanti, abbiamo osservato aspetti di encefalite (probabilmente di eziologia virale) in nuclei del tronco cerebrale. In un altro caso sono stati osservati degenerazione focale e necrosi del nucleo del tratto solitario. Recentemente, abbiamo osservato il caso di un lattante di 4 mesi di sesso maschile che presentava disturbi respiratori e di deglutizione. All'esame post-mortem è stato riscontrato un emangioendotelioma capillare dell'area postrema che ha infiltrato estesamente e bilateralmente il tronco cerebrale postero-mediale, risparmiando solo il nucleo dorsale del vago e compromettendo diffusamente, perfino distruggendo, i circuiti neuronali del tratto solitario, del nucleo ipoglosso, del nucleo ambiguo e della formazione

reticolare. Sembra evidente che il bambino sia riuscito a sopravvivere per 4 mesi grazie alla conservazione dell'area ventrale midollare chemosensitiva-respiratoria, comprendente il nucleo arcuato, e dei nuclei dorsali visceromotori (14).

Cardiopatologia

È evidente che non solo e non tutte le alterazioni ad alto rischio per le funzioni cardio-viscero-respiratorie sono dipendenti dalle sopra menzionate manifestazioni neuropatologiche, ma possono essere chiamate in causa anche anomalie strutturali intrinseche del cuore stesso. Tali anomalie, a parte le malformazioni cardiache macroscopiche, dovrebbero essere ricercate attentamente con rigidi criteri e tecniche (15).

Fra le anomalie microscopiche che di solito sono alla base di aritmie cardiache, le più frequenti sono le vie accessorie atrio-ventricolari (fibre di James, Mahaim e Kent). Queste fibre accessorie, in particolari condizioni e sotto stimolazione neuronale autonoma, possono scatenare aritmie potenzialmente letali. Tali aritmie sono generalmente da rientro giunzionale, essendo le più frequenti nel feto e nel neonato (16-23).

Degni di menzione sono i risultati di ricerche di genetica molecolare.

Il gene *KvCHIPz* (o canale *Kv* proteina-interagente o *Ito*) provvede alla regolazione Ca^{+} -indipendente dei canali ionici K^{+} , durante la ripolarizzazione precoce, giocando pertanto un ruolo chiave nella normale attivazione elettrica dei miociti (26). Questo meccanismo genetico rappresenta un'alternativa plausibile all'ipotesi di Schwartz concentrata solo sull'equazione *SIDS/LQTS* (27,28). Studi recenti hanno supportato anche ulteriori analogie clinico-pato-genetiche con aritmie letali della tarda ripolarizzazione, spesso conseguenti ad anomalie di sviluppo fetali del sistema della conduzione. Spesso sono conseguenti a vie atrio-ventricolari accessorie, la cui alta frequenza nei casi *SIDS* è stata documentata dai presenti autori (29). È importante sottolineare che Hai-Chien Kuo e coll. (26) enfatizzano sul ruolo possibile del sistema della conduzione fra i substrati

ontogenetici dell' anormalità di Ito. Questo concetto è stato confermato anche da un recente lavoro di uno dei presenti autori (29).

Un altro aspetto poco considerato, è la morte pre- o peri-natale da blocco cardiaco dovuto a severa reazione autoimmunitaria del tessuto giunzionale atrio-ventricolare. Questo si può verificare in neonati da madri asintomatiche portatrici di anticorpi anti-SSA/SSB ("anti-RO"). Tale osservazione istopatologica in alcuni casi di SIDS è stata recentemente riportata in letteratura da Cimaz e coll. (30) in casi di QT lungo associato ad anti-SSA/RO positività.

Sono di particolare interesse i casi limite o "borderline" nei quali l'esame microscopico ha dimostrato lesioni specifiche del sistema di conduzione: un tumore nodulare di Purkjinie nella biforcazione (24), un fibroma del nodo atrio-ventricolare (25), un celotelioma del centro tendineo vicino al nodo atrio-ventricolare, ipertrofia e metaplasia cartilaginea del corpo fibroso comprimente il fascio di His (15,20).

Conclusioni

In conclusione, i risultati anatomo-patologici sottolineano l'elevata frequenza delle lesioni, per lo più di natura congenita, primitiva, di strutture del sistema nervoso autonomo e del sistema di conduzione, verosimili basi strutturali dello scatenamento di riflessi vagali, ad alto rischio.

La prepotenza dell'influenza vagale sul controllo cardio-ventilatorio incentrato sull'arco barochemo-riflesso, si basa sulla partecipazione delle comuni componenti simpatico-vagali ma anche del nervo glossofaringeo particolarmente influente sul sistema carotideo barochemo-riflesso. In particolare, il coinvolgimento neuropatologico del circuito neuronale vagale glossofaringeo può spiegare alcuni meccanismi riflessogeni letali della SIDS, citati in letteratura come "riflesso da tuffo", "riflesso della finta morte" e/o "riflesso di Ondine" (7,10). Inoltre, alterazioni del tronco cerebrale paraipoglosso-glossofaringee favorirebbero un soffocamento da ipotono della lingua durante il sonno, soprattutto se associate ad una formazione reticolare

anomala che danneggerebbe la respirazione e/o favorirebbe l'entrata in trachea di reflusso gastro-esofageo (11,13).

I reperti neuropatologici consentono di eliminare i recinti semantici tra la SIDS cardiaca, la SIDS respiratoria e/o quella neuronale autonoma.

L'identificazione di un'associazione di anomalie congenite e precisamente della coesistenza in alcuni casi di ipoplasia del nucleo arcuato, ipoplasia della formazione reticolare, ipoplasia del complesso parabrachiale/Kölliker-Fuse e ipoplasia polmonare, suggerisce l'esistenza di una sindrome più ampia che potrebbe essere identificata con l'acronimo composto SIUD-SIDS (Sudden Intrauterine Unexplained Death – Sudden Infant Death Syndrome). Pertanto è ipotizzabile che alla base di tale sindrome possa essere individuato un complesso malformativo interessante più strutture coinvolte nella funzione respiratoria.

Non è compito del patologo trarre conclusioni sulla diagnosi clinica e sulla prevenzione della SIDS e della morte perinatale. Il patologo, anche se arriva troppo tardi per evitare la tragedia, può comunque soddisfare il bisogno di un accurato esame post-mortem volto ad individuare i substrati morfologici della SIDS e della morte inaspettata fetale tardiva, in particolare l'istopatologia riflessa e i circuiti neuronali cardio-respiratori, finora trascurati.

La necessità di sottoporre le vittime SIDS a un approfondito esame neuropatologico e cardiopatologico sarà ribadita nel corso del 7° Congresso Internazionale sulla SIDS di Firenze, con la proposta di modificare la definizione di SIDS: “la morte improvvisa di un lattante al di sotto di un anno di età che rimane inspiegata anche dopo un accurato studio del caso, comprendente un'autopsia completa, lo studio della scena del ritrovamento e una revisione della storia clinica” citando *“una completa autopsia con dettagliato esame istologico dell'innervazione cardio-respiratoria e del sistema di conduzione cardiaco, eseguita da patologo esperto e affidabile”*. (*)

(*) Tale definizione è stata approvata nel corso del Congresso soprannominato: Maturri L, Lavezzi AM, Rossi L. Proposal to modify the definition of SIDS, with regard to the post-mortem exam. In: Atti del 7th International Conference on SIDS, Firenze, 31 agosto- 4 settembre, 2002:103.

Bibliografia

1. Guntheroth WG, Spiers PS. Prolongation of the QT interval and the sudden infant death syndrome. *Pediatrics* 1999;10:813-814.
2. Guntheroth WG, Spiers PS. Are bedding and rebreathing suffocation a cause of SIDS? *Pediatr Pulm* 1996;22:335-341.
3. James TN. Apoptosis in congenital heart disease. *Coronary Artery Dis* 1997; 8: 599-616.
4. Guntheroth WG. The Sudden Infant Death Syndrome. *Futura Pub.Co.*, Futura Mount Kisco, NY 1989.
5. Kinney HC, Filiano JJ, Harper RM. The neuropathology of the sudden infant death syndrome. A review. *Neuropath Exp Neur* 1992;51:115-126.
6. Filiano JJ, Kinney HC. Arcuate nucleus hypoplasia in the sudden infant death syndrome. *Neuropath Exp Neur* 1992;51: 394-403.
7. Rossi L, Maturri L. Anatomico-histological features of the heart's conduction system and innervation in SIDS. In: Rognum T.O. Ed. Sudden Infant Death Syndrome: New Trends in the Nineties. Scandinavian University Press, Oslo, 1995:207-212.
8. Maturri L, Biondo B, Mercurio P. Severe hypoplasia of medullary arcuate nucleus: quantitative analysis in sudden infant death. *Acta Neuropathol* 2000;99:371-375.
9. Maturri L, Biondo B, Suárez-Mier MP, Rossi L. Brain stem lesions in the sudden infant death syndrome: variability in the hypoplasia of the arcuate nucleus. *Acta Neuropathol* 2002;194:12-20.
10. Rossi L, Maturri L. Cardiac conduction and nervous system in health disease and sudden death: an anatomoclinical overview. *Ospedale Maggiore* 1995;89:239-257.
11. Maturri L, Minoli I, Lavezzi AM, Cappellini A, Ramos S, Rossi L.

Hypoplasia of medullary arcuate nucleus in unexpected late fetal death (stillborn infants): a pathological study. *Pediatrics* 2002;109: E43.

12. Maturri L, Ottaviani G, Biondo B, Ramos SG, Rossi L. Discrete T-lymphocytic leptomeningitis of the ventral medullary surface in a case of sudden unexpected infant death. *Adv Clin Pathol* 1998;2:313-316.
13. Ramos SG, Maturri L, Biondo B, Ottaviani G, Rossi L. Hyperplasia of the aorticopulmonary paraganglia: a new insight into the pathogenesis of sudden infant death syndrome? *Cardiologia* 1998;43:953-958.
14. Maturri L, Ottaviani G, Rossi L. Sudden and unexpected infant death due to an hemangioendothelioma located in the medulla oblongata. *Adv Clin Pathol* 1999;3:29-33.
15. Maturri L, Ottaviani G, Ramos SG, Rossi L. Sudden Infant Death Syndrome (SIDS). A study of cardiac conduction system. *Cardiovasc Pathol* 2000;9:137-145.
16. James TN. Sudden death in babies: new observation in the heart. *Am J Cardiol* 1968;22:479-506.
17. Lie JT, Rosenberg HS, Erickson EE. Histopathology of the conduction system in the sudden infant death syndrome. *Circulation* 1976;53:3-8.
18. Valdes-Dapena MA, Greene M, Basavanand N, Catherman R, Truex RC. The myocardial conduction system in sudden death in infancy. *New Engl J Med* 1973;289:1179-1180.
19. Suárez-Mier MP, Aguilera B. Histopathology of the conduction system in sudden infant death. *Forensic Sci Int* 1998;93:143-154.
20. Maturri L, Ottaviani G, Lavezzi AM, Turconi P, Cazzullo A, Rossi L. Expression of apoptosis and Proliferating Cell Nuclear Antigen (PCNA) in the cardiac conduction system of crib death (SIDS). *Adv Clin Pathol* 2001;5:79-86.
21. Ottaviani G, Goisis M, Ramos SG, Maturri L. Dispersione del tessuto

- giunzionale e sue conseguenze in un caso di morte improvvisa del lattante. *Cardiologia* 1998;43:737-739.
22. Ottaviani G, Rossi L, Bondurri A, Ramos SG, Maturri L. Morte improvvisa del lattante: un caso di sdoppiamento del nodo atrio-ventricolare. *Riv It Ped* 1998;24:1165-1167.
 23. James TN. Normal and abnormal consequences of apoptosis in the human heart. From postnatal morphogenesis to paroxysmal arrhythmias. *Circulation* 1994;90:556-573.
 24. Rossi L, Piffer R, Turolla E, Frigerio B, Coumel P, James TN. Multifocal Purkinje-like tumor of the heart: occurrence with other anatomic abnormalities in the atrioventricular junction of an infant with junctional tachycardia, Lown-ganong-Levine syndrome, and sudden death. *Chest* 1985;87:340-345.
 25. Ottaviani G, Rossi L, Ramos SG, Maturri L. Pathology of the heart and conduction system in a case of sudden death due to a cardiac fibroma in a 6-month-old child. *Cardiovasc Pathol* 1999;8:109-112.
 26. Kuo HC, Cheng CF, Clark RB, Lin JJ, Lin JL, Gu Y, Ikeda Y, Chu PH, Ross Jr J, Giles WR, Chien KR. A defect in the Kv channel-interacting protein 2 (KchIP2) gene leads to a complete loss of Ito and confers susceptibility to ventricular tachycardia. *Cell* 2001;107:801-812.
 27. Schwartz PJ, Stramba-Badiale M, Segantini A, Austoni P, Bosi G, Giorgetti RR, Grancini F, Marini ED, Perticone F, Rositi D, Salice P. Prolongation of the QT interval and the sudden infant death syndrome. *New Engl J Med* 1998;1709:338.
 28. Priori SG, Bloise R, Crotti L. The long QT syndrome (Review). *Europace* 2001;3:16-27.
 29. Basso C, Corrado D, Rossi L, Thiene G. Ventricular pre-excitation in children and young adults: atrial myocarditis as a possible trigger of sudden death. *Circulation* 2001;103:269.

30. Cimaz R, Stramba-Badiale M, Brucato A, Catelli L, Panzeri P, Meroni PL. QT interval prolongation in asymptomatic anti-SSA/Ro-positive infants without congenital heart block. *Arthritis Rheum* 2000;43:1049-1053.

Prof. Luigi Maturri

Direttore Istituto di Anatomia Patologica

Università degli Studi di Milano

Via della Commenda, 19 - 20122 Milano

tel +39-02 5419521/2 fax +39-02 5419540

e-mail luigi.maturri@unimi.it

<http://users.unimi.it/~pathol/pathol.html>