

# Notiziario

## REGISTRO TOSCANO DIFETTI CONGENITI

Anno 4° n. 2 Giugno 2004

### SPERMATOGENESI E INQUINAMENTO

In questi ultimi anni sempre più numerose sono le segnalazioni sui danni a carico della spermatogenesi provocate da sostanze chimiche presenti nell'ambiente. Vengono infatti segnalati difetti del tratto genitale, quali: ipospadia e criptorchidismo, alterazioni ormonali, modificazioni dei comportamenti sessuali, processi di femminilizzazione e riduzione della fertilità in animali nati e vissuti in ambienti inquinati da sostanze xenobiotiche (pesticidi, alchifenoli, ftalati, etc). Vari difetti organici e/o funzionali dell'apparato riproduttivo, potrebbero essere secondari all'esposizione all'azione xenoestrogenica di varie sostanze chimiche, nel periodo prenatale, in grado di modificare l'equilibrio ormonale. Numerose sono le segnalazioni che ci vengono fornite, in particolare sulla possibile relazione tra l'esposizione ai metalli pesanti e la riduzione della fertilità, essendo il bromo in grado probabilmente di diminuire il numero, la motilità e la vitalità degli spermatozoi; il cadmio, il cromo ed il manganese di provocare una riduzione della fertilità femminile; il mercurio di provocare un decremento dei livelli di SHBG; ma sempre maggiori e più documentate sono le informazioni che riguardano il piombo.

Viene riportata in numerosi studi, una probabile azione del piombo a livello ipotalamo-ipofisario: ratti adulti esposti, mostrano un alterato rilascio di LH, mentre lavoratori con una modesta esposizione presentano una riduzione dell'FSH ed un aumento della secrezione della prolattina.

Un trattamento cronico nel macaco, fin dai primi giorni di vita, provoca danni ultrastrutturali alle cellule del Sertoli ed una alterazione della cromatina spermatica.

Aumentati livelli ematici di piombo sono associati ad una riduzione del numero degli spermatozoi, del volume dell'eiaculato, della percentuale di forme

mobili, e ad un aumento della presenza di spermatozoi con alterata morfologia. L'uso di parametri seminologici quale indice dell'effetto tossico degli inquinanti ambientali, presenta diversi limiti: la difficoltà dell'interpretazione dell'eiaculato alla luce di dati clinici ed ormonali; la variabilità individuale della conta spermatica in soggetti diversi, o nello stesso soggetto in relazione a diversi fattori quali le abitudini sessuali, le variazioni stagionali, le abitudini di vita; le variazioni legate alle diverse metodiche; la presenza di infezioni spesso subcliniche; fattori ambientali fisici come le radiazioni ionizzanti ed il calore.

Tuttavia l'esame del liquido seminale presenta un grande vantaggio: essendo l'epitelio seminifero un bersaglio interessato precocemente da basse concentrazioni di inquinanti, presenta alterazioni che pur silenziose e non facilmente individuabili, se non in Centri altamente qualificati, sono precoci rispetto al resto dell'organismo e molto significative per le conseguenze in termini di fertilità.

I meccanismi fisiopatologici attraverso i quali è interessato l'apparato riproduttivo sono poco conosciuti, è probabile che ogni particolare sostanza inquinante possa provocare danni con un meccanismo diverso dalle altre, esistendo pertanto numerosi e diversi meccanismi d'azione tossica. È probabile che una sostanza possa produrre un unico tipo di alterazione a carico delle gonadi o più danni diversi tra loro a carico di altri organi, dando origine a più quadri patologici ai quali corrisponde un unico meccanismo fisiopatologico; parimenti diverse sostanze potrebbero provocare un tipo di alterazione patologica simile attraverso meccanismi d'azione differenti o alterazioni dissimili attraverso lo stesso meccanismo d'azione che si estrinseca in sedi anatomiche differenti.

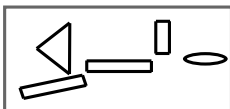
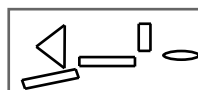
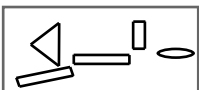
È chiaro che il quadro clinico del soggetto in esame rivela poco rispetto a ciò che lo ha prodotto e del modo in cui si sia prodotto.

REGIONE  
TOSCANA



Notiziario R.T.D.C. a cura della Regione Toscana Giunta regionale  
Direzione Generale del diritto alla salute e delle politiche di solidarietà  
Hanno collaborato a questo numero: Renato Scarinci, Anna Pierini, Fabrizio Bianchi, Giovanni Centini,  
Laura Caramelli, Ivette Baldini, Federica Viti - Edizioni Regione Toscana CNR  
I contributi da pubblicare vanno inviati a: segreteria Registro Toscano Difetti Congeniti  
Regione Toscana - Via di Novoli 26 - 50127 Firenze tel. 055/4383 338/564 fax 0554383120

stampa in 500 copie - Distribuzione gratuita



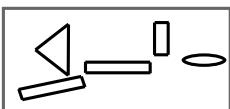
### LA SINDROME DEL QT LUNGO

Si tratta di una cardiopatia causata da alterazioni del sistema elettrico del cuore, che riguardano in particolare il processo di ripolarizzazione, che nei soggetti affetti richiede un tempo più lungo rispetto alla norma. Questa anomalia cardiaca predispone a perdite di coscienza, aritmie e morte improvvisa. Le anomalie cardiache sono provocate da alterazioni di alcune proteine responsabili del trasporto degli ioni potassio e sodio attraverso la membrana delle cellule cardiache; i difetti di questi canali possono essere determinati dall'azione di alcuni farmaci od essere di origine genetica.

Tra le forme ereditarie di questa patologia si distinguono forme clinicamente simili tra loro ma causate da alterazioni in geni differenti. Ad oggi sono stati identificati almeno 5 geni in causa nella sindrome del QT lungo: gene KVLQT1 canale per potassio LQT1 (cromosoma 11), HERG canale per potassio LQT2 (cromosoma 7); SCN5A canale per sodio LQT3 (cromosoma 3); KCNE1 canale per potassio LQT5 (cromosoma 21); KCNE2 canale per potassio LQT6 (cromosoma 21).

Le mutazioni dei geni KVLQT1 e KCNE1 sono responsabili anche delle sindromi di Jervell e Lange Nielsen in cui il difetto del QT lungo si associa a sordità neurosensoriale.

La sindrome del QT lungo si trasmette con modalità autosomica dominante e viene anche indicata come sindrome di Romano-Ward e presenta una penetranza incompleta, per cui non tutti i soggetti che presentano l'alterazione genetica manifestano i sintomi della malattia. Le sindromi di Jervell e di Lange Nielsen hanno invece una trasmissione autosomica recessiva. È possibile effettuare diagnosi prenatale di sindrome del QT lungo, purchè in famiglia sia stata identificata la mutazione in un soggetto affetto.



### CINCA

Con il termine CINCA (chronic infantile neurologic cutaneous articular) viene denominata una malattia genetica con comparsa alla nascita o nelle prime settimane di vita con sintomi infiammatori a carico di vari organi (pelle, sistema nervoso, organi di senso, apparato osteoarticolare).

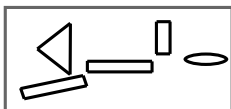
I sintomi più caratteristici sono costituiti da una eruzione cutanea orticarioide, accompagnata a febbre che non scompare mai completamente ed asso-

ciati a ritardo di crescita, sintomi neurologici con progressiva sordità percettiva, riduzione dell'acuità visiva, talora deficit dello sviluppo intellettivo, sintomi articolari ed ossei (artrite, deformità) e dismorfismi del volto.

La malattia è dovuta a mutazioni del gene CIAS1, la proteina prodotta da questo gene è implicata nel controllo dell'infiammazione e della morte cellulare programmata. Le mutazioni di CIAS1 conducono all'attivazione infiammatoria dei granulociti nei tessuti colpiti e ad una abnorme crescita delle cellule delle cartilagini, con le conseguenti alterazioni articolari ed ossee.

Diverse mutazioni a carico dello stesso gene sono responsabili di altre sindromi infiammatorie rare (la malattia di Muckle Wells e la febbre familiare con orticaria da freddo).

La CINCA si trasmette con modalità autosomica dominante.



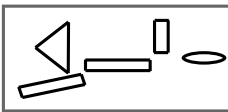
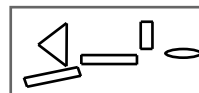
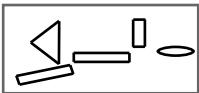
### LA SINDROME DI LEIDEN

La sindrome di Leiden o resistenza alla proteina C attivata, o mutazione Leiden del fattore V<sup>o</sup> della coagulazione, è la più frequente causa ereditaria di trombosi venosa profonda.

Le manifestazioni cliniche della malattia sono molto variabili, ma la maggior parte degli individui portatori della mutazione conducono una vita normale senza complicazioni trombotiche.

La terapia con anticoagulanti è solitamente superflua, ma si può rendere necessaria in previsione di interventi chirurgici.



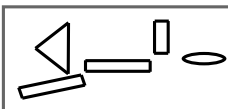


### LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO

Presso l'Università di Debrecen in Ungheria, sono state seguite le gravidanze di 140 donne affette da LES. La percentuale di gravidanze normali nelle donne con LES è risultata di 1/3 rispetto ai 3/4 delle donne senza LES.

È stato registrato inoltre un aumento nell'incidenza dei parti prima del termine e di aborti spontanei di 6,8 e 4,7 volte, rispettivamente. Quando il LES era associato alla sindrome da antifosfolipidi od erano presenti anticorpi beta 2 glicoproteina, è stata osservata un'ulteriore riduzione nella percentuale di gravidanze normali.

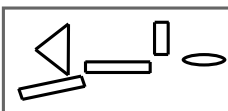
La malattia è rimasta stabile in oltre il 30% delle donne. La maggior parte delle donne che hanno portato a termine la gravidanza presentavano un LES in forma lieve.



### SCLEROSI MULTIPLA

Presso il Cancer Research Center di Seattle, sono state seguite le gravidanze di 198 donne con sclerosi multipla, rispetto a 1584 donne sane. Ad eccezione dell'anemia materna, le donne con sclerosi multipla non hanno presentato una maggiore incidenza di complicazioni durante la gravidanza ed il parto. Non è stata osservata inoltre una maggiore incidenza di parti prematuri, di nascita di bambini sotto peso e di malformazioni.

Le donne con sclerosi multipla hanno invece presentato un rischio doppio, rispetto alle donne sane di una riospedalizzazione entro i tre mesi susseguenti al parto.



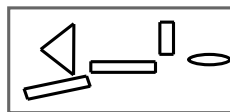
### OSTEOGENESI IMPERFETTA

Con il termine di osteogenesi imperfetta si comprendono una serie di patologie a carattere ereditario trasmesse in gran parte con carattere autosomico dominante, caratterizzate da difetti sui cromosomi 7 e 17 con coinvolgimento dei geni che codificano per il collagene di tipo I.

Le diverse forme di osteogenesi presentano manifestazioni cliniche differenti caratterizzate sempre da eccessiva fragilità del tessuto osseo, passando da forme lievi a forme gravissime con letalità neonatale. In questi ultimi anni, nel trattamento dell'osteogenesi sono stati proposti i bifosfonati.

Il neridronato (aminobifosfonato) viene somministrato per via endovenosa al dosaggio di 2 mg/kg ogni 3 mesi per un periodo di 3 anni nei pazienti con età superiore a 6 anni.

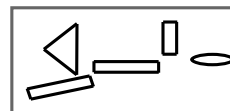
Nei pazienti pediatrici si è ottenuto un aumento della massa ossea in tutti i siti scheletrici con una riduzione dell'incidenza delle fratture di circa il 50%. Nei pazienti adulti si è avuto un aumento della densità ossea del 25% con riduzione significativa delle fratture.



### LA SINDROME DI MARFAN

Le malattie ereditarie del tessuto connettivo associate al gene FBN1 potrebbero coinvolgere l'interstizio cardiaco con anomalie funzionali. Sono stati studiati 28 soggetti con sindrome di Marfan, nessuna differenza è stata osservata rispetto al gruppo di controllo riguardo le dimensioni del ventricolo sinistro ed i parametri della funzione sistolica, mentre è stata osservata una differenza importante nel tempo di rilasciamento isovolumetrico e nel tempo di decelerazione dell'onda E ed A. Da ciò si deduce che nei soggetti Marfan sono presenti alterazioni diastoliche subcliniche in modo indipendente dalla malattia valvolare.

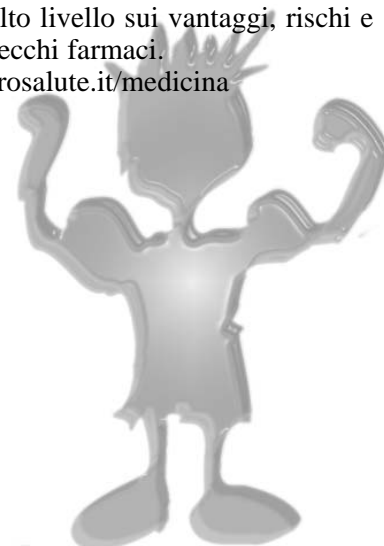
Questo potrebbe rappresentare un marker precoce di coinvolgimento miocardico.

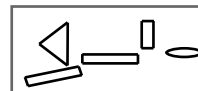
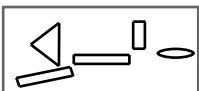


### NUOVO SITO SUI FARMACI

Sul portale del Ministero della Sanità è disponibile la sezione Informazione sui farmaci che vuole offrire la possibilità di accedere ad una informazione indipendente e di alto livello sui vantaggi, rischi e limiti dei nuovi e vecchi farmaci.

<http://www.ministerosalute.it/medicina>





**III Corso di Aggiornamento  
Malformazioni congenite: dalla diagnosi prenatale  
alla terapia chirurgica.**

Viareggio, 18-19 novembre 2004

*Giovedì 18 h: 14.45*

**Sessione Cardiopatie congenite :**

Diagnosi alla nascita  
Fenotipo e genotipo  
Trattamento chirurgico e gestione in utero  
Trattamento medico postnatale

*Venerdì 19 h: 9.00*

**Sessione Difetti corteccia cerebrale:**

Diagnostica per immagini prenatale  
Diagnostica per immagini postnatale  
Genetica  
Tossicologia  
Clinica

*Venerdì 19 h: 14.00*

**Sessione Diagnosi prenatale:**

Indicatori ecografici  
Indicatori biochimici  
Ruolo della consulenza genetica  
Svantaggi e vantaggi di una diagnosi prenatale precoce  
Nuove tecniche diagnostiche  
Fino a dove spingere la diagnosi genetica  
Per informazioni : Anna Pierini c/o CNR Pisa  
Tel: 050 3152102 Fax: 050 3152095  
E-mail: [apier@ifc.cnr.it](mailto:apier@ifc.cnr.it)

**La Risorsa Down**

Corso di aggiornamento  
Siena, 9 ottobre 2004  
Possibilità ed etica diagnosi prenatale;  
nuove possibilità genetiche e privacy; comunicazione di  
patologia; limiti alle cure del bambino disabile;  
risorse per la disabilità; paralisi cerebrale; risorse tera-  
peutiche nel Down.  
Segr. Scientifica : Carlo Bellieni,  
E-mail: [bellieni@iol.it](mailto:bellieni@iol.it)  
Tel: 0577 586550 Fax: 0577 586182

**60° Congresso Nazionale Società Italiana di Pediatria**

Napoli, 30 settembre – 4 ottobre 2004  
Informazioni: AISC e MGR – AIM Group  
Tel: 055 2480202 – Fax : 055 2480246  
Sito web: [www.aimgroup.it](http://www.aimgroup.it)

**Endocrinologia Perinatale**

Siena, 25-26 novembre 2004  
Apparato cardiocircolatorio  
Apparato respiratorio  
Sepsi neonatale – Rene  
Nato da madre ipertesa  
Ipofisi – Tiroide – Pancreas  
Ormoni e stress  
Metabolismo calcio-fosforico  
Segr.Org: Tel 0577 232132 fax 0577 232134  
[www.unisi.it/eventi/endoperinatale](http://www.unisi.it/eventi/endoperinatale)

**Workshop on Genetic advances in neural tube defects.**

Badia Benedettina della Castagna (Genova Quarto), 12-13 novembre 2004  
Embriologia umana e meccanismi di formazione del tubo neurale.  
Interazione geni-ambiente.  
Dal topo ai geni umani.  
Metabolismo dei folati ed epidemiologia.  
Segr. Org.: International School of Pediatric Sciences – Ospedale Gaslini  
Tel: 010 5636554 Fax: 010 3776590  
E-mail: [sisp@ospedale-gaslini.ge.it](mailto:sisp@ospedale-gaslini.ge.it)  
Sito: [www.sispge.com](http://www.sispge.com)

**XVI Congresso nazionale Associazione Culturale Pediatri**

Montesilvano (PE), 15-17 ottobre 2004  
EBM in endocrinologia, in gastroenterologia, in neurologia, nel bambino maltrattato  
Segr.Org.: Athena Congressi  
Tel: 085 4214343 Fax: 085 4213788  
E-mail: [info@athenacongressi.it](mailto:info@athenacongressi.it)

