

Screening neonatale
della
**sindrome della
morte improvvisa infantile (SIDS)**

Rapporto Tecnico

Agosto 2010

Autori del Rapporto:

Dante Baronciani	neonatologo – Centro per la Valutazione dell'Efficacia dell'Assistenza Sanitaria – CeVEAS - Modena
Enrica Perrone	medico - Centro per la Valutazione dell'Efficacia dell'Assistenza Sanitaria - CeVEAS - Modena
Roberto Buzzetti	epidemiologo
Natalia Cirilli	biologa

Revisori

Paola Dalla Casa	neonatologa – responsabile gruppo di studio
Fabrizio De Maria	neonatologo – Azienda USL Bologna
Massimo Farneti	pediatra di comunità – Azienda USL Cesena
Alfredo Ferrari	pediatra di famiglia – Azienda USL Modena
Cinzia Magnani	neonatologa - Azienda USL Parma
Giovanni Marmi	pediatra di famiglia – Azienda USL Bologna
Luciana Nicoli	pediatra di comunità – Azienda USL Bologna
Francesco Torcetta	neonatologo – Azienda USL Modena
Elisa Calzolari	genetista
Gabriele Bronzetti	Servizio di Cardiologia Pediatrica e dell'Età Evolutiva – AOSP Bologna
Fernando Maria Picchio	Servizio di Cardiologia Pediatrica e dell'Età Evolutiva – AOSP Bologna
Angelo Placci	U.O. Cardiologia e UTIC - AUSL Ravenna
Patrizia Limonetti	U.O. Cardiologia e UTIC - AUSL Forlì
Alessandro Volta	U.O. Pediatria - AUSL Reggio Emilia

Copia del Rapporto può essere scaricata dal sito internet: <http://www.saperidoc.it/screening>

La riproduzione, in parte o totale, o la traduzione di questo Rapporto Tecnico sono consentite a condizione che venga citata la fonte e che la distribuzione non avvenga a fini di lucro o congiuntamente a prodotti commerciali

Indice

1. La condizione patologica da sottoporre a screening	
1.1 Definizione e frequenza della SIDS	4
1.2 La modificabilità della storia naturale	5
1.2.1 I fattori di rischio associati	6
1.2.2 Gli interventi di prevenzione primaria	8
1.2.3 Sindrome del QT lungo e SIDS: la proposta dello screening	9
1.2.4 Sindrome del QT lungo e SIDS: gli aspetti genetici	10
1.2.5 Il trattamento in caso di diagnosi precoce della sindrome del QT lungo	12
2. Il test di screening	14
3. Screening per SIDS o screening per sindrome del QT lungo ?	16
3.1 La condizione patologica da sottoporre a screening	16
3.2 Modificabilità della storia naturale della sindrome	17
4. I costi	19
5. Allegato – I fattori di rischio	
- <i>La posizione nel sonno</i>	20
- <i>Il fumo di sigaretta</i>	22
- <i>L'eccessivo riscaldamento</i>	22
- <i>Le coperte e il letto</i>	22
- <i>La condivisione del letto (bed sharing)</i>	23
- <i>Lo svantaggio socio economico</i>	24
- <i>Gli episodi apparentemente rischiosi per la vita - "Apparent Life-Threatening Events"</i>	24
- <i>Familiarità</i>	25
- <i>Vaccinazioni</i>	25
- <i>Mancato allattamento al seno</i>	26
- <i>Il succhiotto</i>	26
Bibliografia	27

1. La condizione patologica da sottoporre e screening

1.1 Definizione e frequenza della SIDS

La SIDS è definita come morte di un bambino, di età inferiore a un anno, che si verifica improvvisamente e che resta inspiegabile dopo un'accurata valutazione diagnostica comprendente: l'esecuzione dell'autopsia; l'esame dello scenario in cui si è verificato il decesso; l'esame della storia clinica con particolare attenzione alle modalità dell'ultimo sonno.¹ Tale definizione non è univocamente accettata e ciò si riflette nelle diverse frequenze osservate in vari Paesi.²

La SIDS rappresenta un sottoinsieme (circa l'80%) della cosiddetta SUID (Sudden Unexpected Infant Death) che comprende anche le cause di morte post-natale improvvisa in cui si riscontra una chiara eziologia.³ In particolare sono state identificate due importanti cause di morte per SUID: disordini dell'ossidazione degli acidi grassi (in particolare mutazioni della Acil-CoA deidrogenasi a catena media, responsabili di circa l'1% di SUID)⁴ e canalopatie genetiche del muscolo cardiaco (responsabili di circa il 5%-15% di SUID).^{5,6} Nella diagnosi differenziale della SUID deve essere posta attenzione ai possibili casi di abuso (shaken baby e soffocamento).⁷ Alcuni autori hanno proposto che i decessi per i quali siano definite le cause vengano esclusi dai casi di SUID.⁴

Nei Paesi industrializzati la SIDS è responsabile del 40% dei decessi registrati nel primo anno di vita (dopo il primo mese), costituendo la prima causa di morte infantile post-neonatale. Il 90% dei bambini morti per SIDS non ha compiuto i 6 mesi di vita, con una massima incidenza tra 2 e 4 mesi. Se il numero dei decessi viene rapportato ai cosiddetti "anni di vita potenziali persi prima dei 65 anni (AVPP)", la sindrome si colloca tra le prime dieci cause di AVPP.⁸

La stima dell'incidenza della SIDS è un problema di non facile soluzione, potendo variare in modo consistente, oltre che per reali differenze geografiche e temporali, in relazione a:^{8,9}

- l'accuratezza diagnostica; in molte realtà l'autopsia non è eseguita per ogni caso e quando eseguita non sempre lo è secondo criteri standardizzati. La diagnosi è "di esclusione"; sono stati definiti protocolli relativi alle indagini (con particolare attenzione all'esame autoptico) e alla valutazione della "scena" di dove è avvenuto il decesso;^{10,11}
- problemi legati alla corretta registrazione della causa di morte (pur esistendo in Italia un codice specifico ISTAT per la SIDS, continuano ad essere utilizzate diagnosi non corrette e

fuorvianti, come "arresto cardio-respiratorio nel sonno" o "condizioni morbose perinatali").

Esistono ampie variazioni nel tasso di SIDS nei Paesi industrializzati; i valori più bassi sono riportati in Giappone e Olanda (attorno a valori dello 0.1 per mille nati vivi), quelli più elevati in Nuova Zelanda e Australia (0.8‰-0.9‰).^{8,9} E' necessario tenere conto che in Giappone e Olanda la frequenza di autopsie è inferiore a quella registrata nella maggior parte dei Paesi industrializzati.⁸

Per quanto riguarda la realtà italiana, la maggior parte degli studi è antecedente al 2000:

- uno studio ha stimato, retrospettivamente, il tasso di mortalità infantile e l'incidenza di SIDS in Lombardia, negli anni 1990-2000, prima e dopo l'implementazione di interventi preventivi. A fronte di un tasso di mortalità infantile del 4,1‰, l'incidenza di SIDS risulta dello 0,13‰. Si osserva una riduzione del 60% nel periodo considerato (da 0,20 a 0,08 per 1.000 nati vivi). Allargando la definizione anche ai "possibili" casi di SIDS (non etichettati ufficialmente come SIDS), il tasso sale a 0,54‰.¹² Uno studio realizzato nel periodo 1987-1991 nella Provincia di Milano riporta un'incidenza di SIDS pari allo 0,55‰;¹³
- nell'area di Trieste, nel periodo 1980-1993, si rileva un'incidenza di 0,20‰. In Friuli Venezia Giulia l'incidenza è dello 0,3‰ nel 1993 e di 0,7‰ nel 1994 mentre nel periodo 1995-1997 non si rilevano decessi per SIDS;¹⁴
- dati dell'osservatorio epidemiologico della SIDS dell'Emilia Romagna (Università di Parma) riportano un'incidenza dello 0,62‰ nel periodo 1989-92; il dato è sovrapponibile a quello di uno studio realizzato in precedenza (1985-88). Vengono segnalate ampie oscillazioni da centro a centro (da 0,3‰ a 1,2‰), attribuite a problemi locali (assistenziali e sociali) e di raccolta dati;¹⁴
- nella Provincia di Firenze è stata rilevata un'incidenza dello 0,37‰ nel periodo 1985-91;¹⁴
- in uno studio prospettico, che ha reclutato oltre 33.000 neonati, l'incidenza è stimata intorno allo 0,7 per 1.000 nati vivi.⁵

In una revisione relativa a 13 Paesi industrializzati si evidenzia che tra il 1990 e il 2005 si è osservato un netto decremento dell'incidenza di SIDS (dal 40% in Argentina all'83% in Irlanda) associato a campagne tese a modificare i fattori di rischio per la SIDS.¹⁵ Tale decremento potrebbe essere in parte determinato da una più accurata diagnosi di SIDS; ad una riduzione dell'incidenza di SIDS corrisponde infatti un relativo incremento delle altre cause di mortalità post-natale.^{5,9}

Commento

La SIDS è definita come morte di un bambino, di età inferiore a un anno, che si verifichi improvvisamente e che resta inspiegabile dopo un'accurata valutazione diagnostica comprendente: l'esecuzione dell'autopsia; l'esame dello scenario in cui si è verificato il decesso; l'esame della storia clinica.

La frequenza della SIDS è stimabile attorno allo 0.1‰-0.8‰ dei nati vivi; costituisce la prima causa di morte in epoca post-neonatale (circa il 40% dei decessi). I dati italiani, non aggiornati, sembrano indicare un'incidenza tra 0.5‰ e 0.7‰.

Le difficoltà nella stima dell'incidenza della SIDS derivano dalla accuratezza del processo diagnostico nonché da problemi relativi alla classificazione della condizione.

Si osserva una riduzione dei casi nei Paesi ove è stata implementata una campagna di prevenzione, anche se non si può escludere che la riduzione sia in parte determinata da un miglioramento nell'approccio diagnostico e nella classificazione dei casi di morte "senza causa".



1.2 La modificabilità della storia naturale

L'esistenza di un ipotetico periodo di latenza tra l'insorgenza della condizione e il decesso rende necessario comprendere la storia naturale della sindrome e verificare la possibile modificabilità della stessa.

Per spiegare le cause della sindrome sono state formulate diverse ipotesi: apnea improvvisa e spontanea favorita dal sonno, deficienze metaboliche, instabilità cardiaca, infezioni e geni multifattoriale. Per quanto riguarda l'ipotesi dell'instabilità cardiaca vedi punto 1.2.3.

Gli studi relativi all'associazione tra posizione del sonno e SIDS hanno favorito lo sviluppo di un'ipotesi di *modello di rischio "triplice"*, basato cioè sulla contemporanea presenza di (*vedi Tabella 1*):^{16,17}

- una vulnerabilità prenatale di base;
- un periodo critico nello sviluppo (da 2 a 6 mesi);
- fattori di stress esogeni.

Durante il primo anno di vita si osservano rapidi cambiamenti nella maturazione del controllo cardiorespiratorio e nel ciclo sonno-risveglio; il rischio aumentato di SIDS nei primi 6 mesi di vita probabilmente riflette una convergenza di sistemi omeostatici immaturi.^{16,18,19}

La concomitanza dei vari fattori (intrinseci ed estrinseci) porterebbe a una minore risvegliabilità durante il sonno, con conseguente minore difesa da agenti letali quali ad esempio le apnee prolungate.

Tabella 1: Componenti del modello di rischio triplice

Rischi di fattori intrinseci	
genetici	nesso maschile
	polimorfismi nel gene codificante il trasportatore della serotonina
	gruppi etnici ad alto rischio
sviluppo	nascita pretermine
ambientali	esposizione prenatale al fumo materno
	genitori fumatori o che assumono alcol o droghe
	svantaggio socio-economico
Rischi di fattori estrinseci	
Posizione prona o sul fianco durante il sonno	
Giaciglio soffice (soft bedding)	
Condivisione del letto (bed sharing)	
Lievi infezioni, compreso "raffreddore"	

da Kinney HC,¹⁰ modificato

La rete causale che associa i disturbi respiratori alla SIDS può essere schematizzata in 5 tappe:⁹

1. un evento rischioso per la vita (che può verificarsi in qualsiasi bambino durante il sonno) causa un'asfissia grave o un'ipoperfusione cerebrale (o entrambe). Tale evento comporta, nella posizione prona (o in posizione supina, se la faccia è coperta): la respirazione dei gas espirati (*rebreathing*), un'apnea originante dal chemioriflesso laringeo (presente in età infantile) e una possibile apnea ostruttiva da rigurgito gastrico;
2. il bambino, in condizioni di vulnerabilità, non si sveglia e non gira la testa in risposta all'ipossia e ipercapnia il che comporta il *rebreathing* o l'incapacità a riaversi dall'apnea;
3. l'asfissia progressiva porta a perdita di coscienza e areflessia, il così detto coma ipossico;

4. fa seguito una bradicardia estrema e un gasping ipossico;
5. nel soggetto vulnerabile la capacità di "autoranimazione" è compromessa a causa di un gasping inconcludente, ne consegue un'apnea ininterrotta e il decesso.

La SIDS non è sempre un disordine improvviso, la morte può essere preceduta da episodi di tachicardia, bradicardia o apnee che possono presentarsi per ore o giorni prima dell'evento letale, scatenando un circolo vizioso.⁹

La patofisiologia della condizione comporta una disfunzione o deterioramento del sistema nervoso autonomo. Il risveglio (*arousal*) dal sonno è un'importante risposta di sopravvivenza a eventi minacciosi per la vita (*life-threatening*), quali l'ipotensione o un'apnea prolungata.

Il risveglio, scatenato da livelli anomali di anidride carbonica e ossigeno, risulta essenziale per l'attivazione della risposta protettiva delle vie aeree; comportando una progressiva attivazione di specifiche strutture corticali e sub-corticali. Al risveglio si rileva un aumento della frequenza cardiaca, pressione arteriosa e ventilazione e l'evocazione di una risposta comportamentale che permette movimenti del corpo in grado di evitare gli stimoli minacciosi per la vita.

Studi prospettici di lattanti, successivamente deceduti per SIDS, hanno evidenziato un deficit subclinico dei sistemi coinvolti nel risveglio; i soggetti hanno:

- più frequenti e lunghi episodi di "risveglio sub-corticale" (mediato dalle vie metaboliche del tronco cerebrale con aumento della frequenza cardiaca, pressione arteriosa, respirazione e tono posturale);
- minori episodi di "risveglio corticale" (che vede il coinvolgimento di neuroni noradrenergici, serotonergici, dopaminergici, colinergici e istaminergici del tronco mesencefalico, proencefalo basale e ipotalamo).^{20,21,22}

Le ricerche relative alla SIDS sono quindi state rivolte essenzialmente allo studio del tronco mesencefalico, sede di reti neurali che mediano la respirazione, la chemio sensibilità, la funzione del sistema autonomo, il sonno e il risveglio. Sono state evidenziate anomalie in diversi neurotrasmettitori o nei loro recettori in bambini deceduti per SIDS. In particolare nel 50%-75% di

tali soggetti si evidenziano anomalie del sistema della serotonina (5-idrossitriptamina).²³ La serotonina influisce su un largo spettro di funzioni autonome, comprese la respirazione, il risveglio e la regolazione cardiovascolare e circadiana.

In accordo al *modello del rischio triplice* la SIDS non determina il decesso in neonati sani, ma solo in quelli che presentano una vulnerabilità; la rimozione dei fattori di stress esogeno fa sì che il soggetto vulnerabile abbia maggiori possibilità di passare indenne attraverso il periodo critico. È stato ipotizzato un maggior ruolo dell'asfissia nella patogenesi della SIDS;²⁴ tuttavia è da rilevare come la diagnosi di asfissia sia soggettiva in quanto sono sconosciuti i valori di emogasanalisi nella fase terminale.⁹

Non è da sottovalutare il ruolo delle infezioni e della risposta infiammatoria nella SIDS (o più correttamente nella SUID). In diversi studi è riportata un'elevata frequenza (attorno al 50%) di infezioni banali presenti al momento del decesso, di lievi infiammazioni tracheobronchiali, anomali livelli di citochine e immunoglobuline seriche e la presenza di germi isolati all'autopsia.^{25,26} L'interazione tra fattori ambientali e batteri (in particolare E.Coli e S.aureus) potrebbero innescare la cascata delle citochine e una aberrante risposta infiammatoria determinando un evento analogo allo shock settico.

1.2.1 Fattori di rischio associati

Diversi studi hanno analizzato i fattori di rischio associati ad una maggiore incidenza di SIDS, tra essi di particolare importanza è uno studio condotto in 20 Paesi europei, compresa l'Italia, che ha esaminato 745 casi di SIDS e 2.411 soggetti di controllo (European Concerted Action on SIDS, ECAS).²⁷ Modificando in parte la tassonomia proposta nella *Tabella 1*, nelle *Tabella 2* e *3* sono riportati i valori di OR (multivariati) e i relativi intervalli di confidenza (IC 95%) dei singoli fattori di rischio studiati, distinguendo quelli modificabili da interventi di prevenzione (*Tabella 2*) dai non modificabili (*Tabella 3*).²⁸

Nell'*Allegato* vengono esaminati i principali fattori di rischio associati ad una aumentata frequenza di SIDS.^{8,9,29,30}

Dai dati riportati nella Tabella 2 (esposizione modificabili) si evidenzia che:

- la *posizione prona durante il sonno* (versus la supina) costituisce un rilevante fattore di rischio (OR:13.1). La posizione prona determina un aumento della quantità totale del tempo che i lattanti impiegano ad addormentarsi e, in particolare, della fase del sonno quieto, uno stato di ridotta risvegliabilità, spontanea e indotta.^{31,32,33,34,35,36} La posizione prona è stata associata ad alterazioni del controllo del sistema autonomo che si manifestano con aumentata frequenza cardiaca, ridotta variabilità della stessa e aumentato tono simpatico.^{37,38} Un'ipotesi è che l'associazione tra posizione prona e SIDS veda implicata, quale fattore chiave, anomalie del sistema della serotonina (5-idrossitriptamina);^{22,39,40}
- la posizione sul fianco è comunque associata ad un modesto aumento del rischio (OR:1.3, NS). Altre revisioni evidenziano una significatività dell'associazione (*vedi Allegato*);
- il *fumo materno* costituisce un fattore di rischio con effetto gradiente risposta; l'effetto è notevolmente potenziato se associato alla *condivisione del letto* (OR:17.7). Analogamente a quanto riferito per la posizione prona è dimostrato che il fumo materno riduce la risvegliabilità spontanea e indotta;^{41,42,43}
- *l'esposizione al fumo passivo*, in epoca postnatale, è comunque un fattore di rischio (OR di 1.5 se il soggetto fuma tra le 10 e 19 sigarette).

Tabella 2: Fattori di esposizione modificabili		
	OR	IC 95%
Posizione all'ultimo sonno		
- fianco vs supina	1,31	(0,93-1,85)
- prona vs supina	13,1	(8,51-20,2)
Fumo materno e bed sharing		
- no fumo – no bed sharing	1	
- no fumo – SI bed sharing	1,56	(0,91-2,68)
- <10 sig./die – no bed sharing	1,52	(1,10-2,09)
- ≥10 sig./die – no bed sharing	2,43	(1,76-3,36)
- fumo SI – SI bed sharing	17,7	(10,3-30,3)
Fumo di altri dopo la nascita		
- nessuno	1	
- 1-9 sigarette/die	1,07	(0,71-1,61)
- 10-19 sigarette/die	1,54	(1,11-2,14)
- 20-29 sigarette/die	1,73	(1,21-2,48)
- ≥ 30 sigarette/die	3,31	(1,84-5,96)
Utilizzo abituale succhiotto	0,74	(0,58-0,95)

Al contrario, l'utilizzo abituale del succhiotto costituirebbe un fattore di protezione (OR 0.74).

Più controversi i dati sul ruolo protettivo dell'allattamento al seno e sul rischio determinato da un eccessivo riscaldamento, mentre non si osserva un'associazione con l'effettuazione di pregresse vaccinazioni (*vedi Allegato*).

Tra i fattori intrinseci associati ad un aumentato rischio di SIDS vanno distinti quelli legati: alla madre e alla sua storia ostetrica, a fattori di svantaggio socio-culturale o alle condizioni del neonato dai fattori di ordine genetico.

Dai dati riportati nella Tabella 3a (associazioni non modificabili con *fattori materni*) e Tabella 3b (fattori neonatali) si evidenzia un aumento del rischio di SIDS:

- nelle *madri di giovane età* (OR:11 per età inferiore ai 18 anni versus superiore ai 30);
- nelle donne con condizione di *svantaggio sociale*;
- nelle *donne multipare* (OR:10.6 se 4 o più precedenti nati vivi);
- nel caso si sia verificato un episodio di *infezione delle vie urinarie* in gravidanza (OR:1.6);
- nel caso di *parti multipli* versus singoli (OR:2.4);
- in *nati di basso peso* (OR: 4.8 per peso <2000 g. versus >3500 g.);
- nei nati di *sesso maschile* (OR:1.5);
- nel caso di ricovero in Unità di Terapia Intensiva Neonatale (OR:2.2);
- nel caso di pregresso episodio apparentemente rischioso per la vita (ALTE) (OR:2.8).

Tabella 3a: Fattori di rischio <u>materni</u> associati ad aumentata frequenza di SIDS		
	OR	IC 95%
Età materna		
- >30 anni	1	
- 26-30 anni	1,64	(1,22-2,21)
- 21-25 anni	3,21	(2,30-4,48)
- 19-20 anni	6,91	(4,09-11,7)
- <18 anni	11,00	(5,38-22,4)
Precedenti nati vivi		
- nessuno	1	
- 1	2,76	(2,06-3,70)
- 2	3,94	(2,76-5,63)
- 3	4,68	(2,89-7,58)
- 4+	10,6	(5,78-19,3)
IVU in gravidanza	1,61	(1,08-2,41)
Parto multiplo vs singolo	2,4	(1,27-4,52)
Single vs coniugata	1,63	(1,10-2,40)
Partner disoccupato	1,85	(1,39-2,45)

Tabella 3b: Fattori di rischio <u>neonatali</u> associati ad aumentata frequenza di SIDS		
	OR	IC 95%
Peso alla nascita		
- >3.500 g	1	
- 2.500–3.499 g	1,44	(1,14–1,83)
- 2.000–2.499 g	3,36	(1,92–5,88)
- <2.000 g	4,83	(2,36–9,88)
Sesso maschile	1,49	(1,11–1,99)
Ricovero in UTIN	2,19	(1,51–3,17)
Storia di ALTE	2,76	(1,76–4,32)

E' necessario tenere presente che la rimozione dei fattori di rischio estrinseci riduce, ma non annulla l'evento; circa il 10% delle SIDS si verifica in bambini che dormono in posizione supina, non condividono il letto e non sono troppo coperti.⁴⁴

Diversi polimorfismi sono stati associati alla SIDS: sono state identificate mutazioni in geni coinvolti nello sviluppo embriogenetico precoce del sistema nervoso autonomo, nella neurotrasmissione, nel metabolismo energetico e nella risposta alle infezioni.^{45,46,47} La vulnerabilità della risposta del bambino ai fattori ambientali può riflettere una aberrante risposta intrinseca. Eventi o condizioni estrinseche ambientali, quali l'esposizione a fumo e droghe, possono avere un effetto diretto sui sistemi dei neurotrasmettitori implicati nel controllo omeostatico dello sviluppo cerebrale, scatenando una risposta intrinseca nel soggetto vulnerabile.⁴⁸

Uno studio caso controllo, condotto su 31 casi di SIDS e 31 controlli, ha ipotizzato un'associazione tra la positività del test di screening con emissioni otoacustiche (difetto cocleare unilaterale) e aumentato rischio di SIDS.⁴⁹ Lo studio è stato sottoposto a diverse critiche di ordine metodologico nonché alla mancata conferma di tale osservazione in altri studi.^{50,51,52}

1.2.2 Gli interventi di prevenzione primaria

L'American Academy of Pediatrics sulla base dei numerosi studi osservazionali (in prevalenza caso-controllo), ha emesso nel 2005 le raccomandazioni per la riduzione del rischio di SIDS:⁵³

- mettere i bambini a dormire in posizione supina;
- evitare il fumo in gravidanza e dopo il parto;
- evitare il riscaldamento eccessivo;
- mettere i bambini a dormire in un letto separato, ma nella stessa stanza dei genitori;
- mettere i bambini a dormire su una superficie liscia e rigida evitando i cuscini e l'eccesso di coperte;

- prendere in considerazione l'utilizzo del succhiotto.

Una revisione relativa all'efficacia degli interventi di prevenzione non ha trovato, per ovvie ragioni di natura etica, revisioni sistematiche o singoli studi randomizzati controllati e ha evidenziato, attraverso una valutazione con metodo GRADE, una scarsa qualità degli studi osservazionali sull'argomento.⁵⁴ La revisione giunge alle seguenti conclusioni:

- si osserva una significativa riduzione nell'incidenza di SIDS successivamente alle campagne tese a contrastare la posizione prona durante il sonno;
- le campagne aventi l'obiettivo di contrastare l'esposizione al fumo sembrano poter ridurre l'incidenza di SIDS;
- non è chiaro quanto le campagne informative relative alle misure per evitare l'ipertermia e la condivisione del letto possano ridurre l'incidenza di SIDS;
- non vi sono studi aventi l'obiettivo di valutare l'impatto di consigli relativi a promuovere l'utilizzo del succhiotto e la condivisione della stanza (non del letto).

Uno studio ha valutato l'adesione alle raccomandazioni dell'AAP, intervistando 2300 madri a 3 mesi di vita (1800 a 12 mesi):⁵⁵

- a 3 mesi, il 26% non utilizza la posizione supina durante la notte (29% a 6 mesi e 36% a 12 mesi);
- la "condivisione del letto" viene praticata dal 42% a 2 settimane, dal 34% a 3 mesi, dal 27% a 12 mesi;
- a 3 mesi, l'85% dei bambini dorme nella stessa stanza della madre, a 12 mesi il 29%;

In Italia, ad oggi, sono state realizzate importanti campagne di prevenzione della SIDS a livello regionale (vedi *Allegato*).

Secondo lo studio ICONA 2003⁵⁶ che ha raccolto informazioni retrospettive a proposito della posizione per il sonno del lattante, solo il 27% delle madri italiane mette il bambino a dormire in posizione supina; la percentuale diminuisce da Nord a Sud.

E' da rilevare come la diffusione delle pratiche preventive (soprattutto per quanto riguarda la posizione nel sonno), oltre a mutamenti di carattere demografico, abbia determinato alcuni importanti cambiamenti nelle caratteristiche della popolazione con SIDS:⁵⁷

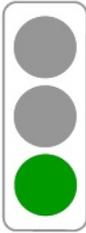
- è diminuita la proporzione di SIDS tra i nati a termine con un relativo aumento della proporzione associata alla nascita pretermine (dal 12% al 34%);

- è aumentata la proporzione di bambini deceduti per SIDS appartenenti a famiglie con svantaggio socio-economico (dal 47% al 74%);
- è aumentata la proporzione di deceduti per SIDS con madre fumatrice (dal 57% all'87%).

Tali dati evidenziano come le campagne di prevenzione siano svolte con modalità tali da raggiungere con maggiori difficoltà i gruppi di popolazione ad alto rischio (lo svantaggio socio-

economico è associato ad un aumentato tasso di nascita pretermine e ad una maggiore frequenza di madri che fumano in gravidanza).^{8,9,58,59,60}

Da segnalare che la proposta commerciale di monitoraggio cardiorespiratorio domiciliare non è supportata da prove di efficacia relative a un suo ruolo nella prevenzione della SIDS¹⁸ e per tale motivo non raccomandata dall'America Academy of Pediatrics.⁶¹

Commento	
<p><i>La storia naturale della SIDS non è completamente nota; vi è un accordo sul fatto che si tratti di una condizione multifattoriale.</i></p> <p><i>Gli studi relativi all'associazione tra posizione del sonno e SIDS hanno favorito lo sviluppo di un'ipotesi di "modello di rischio triplice", basato cioè sulla contemporanea presenza di: una vulnerabilità prenatale di base, un periodo critico nello sviluppo (da 2 a 6 mesi) e di fattori di stress esogeni.</i></p> <p><i>Dai dati epidemiologici che supportano tale modello sono derivate alcune raccomandazioni relative alla rimozione dei fattori di rischio esogeni (in particolare posizione supina nel sonno e interruzione del fumo materno) che si sono rivelate efficaci nel ridurre l'incidenza di SIDS. Gli studi sull'implementazione di tali raccomandazioni sono di scarsa qualità. Dai dati disponibili si evidenzia una importante difficoltà nel raggiungere con l'informazione la popolazione con svantaggio socio-culturale.</i></p>	

1.2.3 Sindrome del QT lungo e SIDS: la proposta dello screening

A fronte del modello di rischio triplice diversi studi hanno indagato l'ipotesi dell'instabilità cardiaca, in particolare l'associazione tra SIDS e sindrome congenita del QT lungo (LQTS).

La sindrome congenita del QT lungo è una condizione caratterizzata da un prolungamento dell'intervallo QT nell'ECG con un elevato rischio di aritmie fatali o minacciose per la vita.⁶²

Il meccanismo patogenetico comporta la presenza di alterate proteine che mediano il passaggio di ioni sodio e potassio attraverso la membrana cellulare della cellula miocardica. Il prolungamento potrebbe derivare sia da una ridotta fuoriuscita della corrente di potassio che da un'inappropriata entrata tardiva di ioni sodio e calcio nei miociti.

Di qui un prolungamento del periodo di depolarizzazione e un'aumentata vulnerabilità, con possibili aritmie innescate da battiti anomali che si producono durante tale periodo prolungato (fenomeno di "torsade de point").

Il valore di QT viene corretto per la frequenza cardiaca (QTc= QT/radice quadrata del R-R precedente, secondo la formula di Bazett).

Nell'85% dei casi la condizione è ereditata da uno dei genitori; il disordine ha una penetranza

variabile. Nel 15% si tratta di mutazione "de novo". Se la condizione è dovuta a mutazioni omozigoti coinvolgenti il gene KCNQ1, al difetto cardiaco (grave) è associata una sordità (sindrome di Jervell e Lange-Nielsen).

La prevalenza è stimata in 1 caso su 2.500 nati vivi.⁶³ In una revisione relativa alla sindrome si riporta una prevalenza di 1:5000; circa il 10% dei soggetti con genotipo LQTS ha due mutazioni.⁶²

L'età di inizio dei sintomi, inclusa la morte improvvisa, dipende dal sottotipo di LQTS e va dalla nascita ai 15 anni.

L'ipotesi di un'associazione tra SIDS e LQTS è stata inizialmente suggerita, a metà degli anni '70, da uno studio condotto sui genitori di bambini deceduti per SIDS (o sopravvissuti a un episodio di ALTE) in cui si evidenziava che il 25% degli stessi presentava un allungamento del QT.⁶⁴ Nello stesso anno viene proposta un'ipotesi sul fatto che la SIDS sia legata alla presenza di anomalie dell'innervazione simpatica cardiaca.⁶⁵ Uno studio evidenzia un allungamento del QT e una ridotta variabilità della frequenza cardiaca,⁶⁶ mentre un secondo studio non conferma tale osservazione.⁶⁷

E' da sottolineare come il picco di incidenza della SIDS, a 2-3 mesi di vita, coincida con il periodo in cui il QTc tende ad allungarsi, dopo le prime settimane di vita.^{68,69}

Un punto di svolta è rappresentato da uno studio di coorte, condotto in Italia dal 1976 al 1994, che prevede l'esecuzione, al terzo e quarto giorno di vita, di un esame elettrocardiografico a 34.442 neonati sani (di cui 1408 persi al follow-up).⁵

Nel follow-up (fino a 1 anno di vita) sono state registrate 34 morti, 24 delle quali attribuite a SIDS (incidenza 0.7‰). In tutti i morti, e in un campione casuale di 9.725 neonati sopravvissuti, gli ECG sono stati analizzati in dettaglio, con la misurazione dell'intervallo QTc.

In 12 dei 24 morti per SIDS si evidenzia un intervallo QTc maggiore a 440 msec (97.5 centile), mentre nei bambini deceduti per altre cause l'intervallo ha valori inferiori a 425 msec (90° centile). Dei 12 soggetti con LQTS: 8 hanno un QTc compreso tra 440-469 msec e 4 un QTc > 470 msec.

Il rischio di SIDS per i neonati maschi con QTc > 440 msec presenta un OR uguale a 46.9 (IC95%:15.4-144.2), mentre per le femmine un OR pari a 33.0 (IC 95%:7.4-141.7). La regressione logistica multipla, per sesso e frequenza cardiaca, evidenzia che il QTc è un predittore significativo per la SIDS. Da sottolineare come il rischio assoluto di SIDS sia dell'1.5% nei bambini che presentano un QTc > 440 msec.

Gli Autori, sulla base dei dati del loro studio, propongono lo screening neonatale, mediante elettrocardiografia, al fine di evidenziare i soggetti con LQTS.

La proposta ha suscitato un ampio dibattito; le principali osservazioni rispetto alle caratteristiche e ai dati dello studio sono:

- non sono sufficientemente precisati i criteri diagnostici della SIDS;^{70,71}
- la stima del rischio è basata su un'analisi univariata, e non indaga la co-presenza di fattori di rischio, quali la posizione prona e il fumo materno;^{70,71}
- sebbene il rischio relativo di SIDS sia elevato nel caso di riscontro di LQTS, la bassa incidenza della SIDS comporta un basso valore predittivo positivo dello screening (<1%), il che implica un elevato numero di falsi positivi, con i problemi che ne conseguono.^{72,73}

Uno studio su oltre 45.000 tracciati polisinnografici di lattanti, tra le 5 e le 20 settimane di vita, ha analizzato i dati relativi a 18 soggetti successivamente deceduti per SIDS e altrettanti controlli.⁷⁴ Nel gruppo dei deceduti i valori medi di QTc sono significativamente maggiori rispetto ai corrispettivi valori dei controlli, durante tutte le fasi del sonno. Analizzando tuttavia la tabella dei valori di QTc dei singoli soggetti, si nota che:

- solo 1 dei 18 casi (deceduti per SIDS) ha un valore *mediano* di QTc superiore a 440 msec vs 0/18 nei controlli;
- solo 2 dei 18 casi hanno un valore *massimo* di QTc superiore a 440 msec vs 0/18 nei controlli.

L'associazione tra SIDS e allungamento del QT non è stata confermata da studi di minori dimensioni.^{75,76} Il sonno quieto prolunga l'intervallo QT mentre non è chiaro il rapporto tra posizione prona nel sonno e lunghezza del QT.

1.2.4 Sindrome del QT lungo e SIDS: gli aspetti genetici

Negli ultimi anni si sono acquisite nuove conoscenze sugli aspetti genetici che caratterizzano la SIDS e il suo rapporto con la sindrome del QT lungo.⁷⁷

A seguito di osservazioni cliniche, epidemiologiche e neuropatologiche, sono stati studiati i geni di 5 categorie:⁴⁶

- sulla base del riscontro di LQTS nelle vittime di SIDS, sono stati studiati geni che codificano *proteine del canale ionico cardiaco* coinvolte nelle correnti ioniche modulanti. Sono responsabili della malattia le mutazioni dei geni che causano il prolungamento della durata del potenziale d'azione;
- sulla base dell'osservazione di una ridotta capacità legante dei recettori serotoninergici nel tronco mesencefalico nelle vittime di SIDS, sono stati studiati geni codificanti il *trasportatore della serotonina*;
- sulla base dell'osservazione di una disregolazione del sistema nervoso autonomo nelle vittime di SIDS, sono stati studiati geni pertinenti alla *embriologia precoce* di tale sistema;
- sulla base dell'osservazione dell'associazione tra SIDS e esposizione al fumo sono stati studiati geni per *enzimi metabolizzanti la nicotina*;
- sulla base dell'osservazione dell'associazione tra SIDS e: infezione postnatale, basso peso alla nascita, e/o surriscaldamento sono stati studiati geni regolanti *l'infiammazione, l'ipoglicemia, la produzione di energia e la termoregolazione*.

La ricerca, relativa al rapporto tra LQTS e geni, è partita da alcuni case-report che hanno evidenziato casi di bambini con LQTS in cui è stata evidenziata una mutazione nel gene che regola il passaggio del sodio nei miociti cardiaci (SCN5A) non presente nei genitori (mutazione "spontanea").^{78,79,80}

Uno studio ha effettuato analisi molecolari di tessuto miocardico in 93 casi di SIDS, evidenziando mutazioni nel SCN5A in 2 casi.⁸¹

E' stato condotto in Norvegia uno screening molecolare per 7 geni (codificanti canali ionici), associati con LQTS, in 201 casi diagnosticati come SIDS e in 182 controlli (bambini e adulti).⁶ Sono state individuate 8 mutazioni (e 7 varianti rare) in 19 dei 201 casi (9.5%; IC 95%, 5,8-14,4%). Se l'analisi è meno conservativa, includendo anche i casi che non hanno un deficit funzionale dimostrabile, si osservano 26 casi (13%) di varianti genetiche rare o mutazioni non evidenziate nei controlli.

In uno studio condotto in Germania relativo a 41 soggetti deceduti per SIDS, la ricerca di mutazioni nei principali geni associati alla LQTS risulta negativa.⁸²

Uno studio sulla prevalenza della sindrome del QT lungo e sugli aspetti genetici della stessa è stato condotto su 44.596 neonati sani, arruolati in 18 centri italiani.⁶³ I neonati sono stati sottoposti ad un ECG tra i 15 e 25 giorni di vita secondo i criteri indicati dall'European Society Cardiology per i tracciati in epoca neonatale.⁸³ Il protocollo di studio prevede la ripetizione dell'esame (dopo 1-2 settimane) se l'allungamento del QTc risulta maggiore di 450 msec. e l'effettuazione dell'analisi genetica (7 geni) per QTc maggiore di 470 msec. (prevista anche per i genitori). Nella Tabella 4 è riportata la distribuzione della popolazione in studio secondo il valore di QTc:

Valore del QTc	numero	%
< 440 msec	43.459	97.46%
441-450 msec	894	2.00%
451-460 msec	184	0.41%
461-470 msec	28	0.06%
> 470 msec	31	0.07%

Dei 31 neonati con QTc>470 (0.7%), 2 sono persi al follow-up; dei 29 rimasti in 26 casi il valore di QTc è confermato alla seconda valutazione dell'ECG mentre in 3 casi il valore è compreso tra 461-470. Nei 29 soggetti l'ecocardio non evidenzia alterazioni e l'ECG Holter non evidenzia aritmie. Tutti questi soggetti sono stati sottoposti a trattamento con propanololo (durata: mediana 2.8 anni; range 0.7-6.9) e sono rimasti asintomatici. Due dei 28 neonati con QTc compreso tra 461-470 msec. sono stati sottoposti a trattamento per un'ulteriore prolungamento del QTc all'ECG Holter.

L'analisi genetica è stata condotta in 28 dei 29 neonati con QTc>470 msec.: mutazioni LQTS sono state individuate in 12 dei 28 neonati; in 8

casi una mutazione eterozigote sul gene KCNQ1 (LQT1), e 4 su KCNQ2 (LQT2). Il QTc risulta più lungo nei neonati con mutazione rispetto a quelli senza (la mutazione è presente in 6 dei 7 neonati con QTc>485 msec.). Lo studio genetico è stato condotto anche su 14 dei 28 neonati con QTc compreso tra 461-470 msec.; sono state identificate 4 mutazioni; quindi nel complesso sono state identificate 16 mutazioni su 42 neonati con QTc>460 msec.

Si osserva una normalizzazione del QTc, a un anno di vita, in 3 dei 16 soggetti con mutazione e in 24 dei 26 soggetti con genotipo negativo. Sulla base di tali dati la prevalenza nella popolazione caucasica è di 1:2534 (IC 95%: 1:1583-1.4350).

Gli Autori dello studio sottolineano come non sia possibile valutare la frequenza dei portatori di mutazione silente in quanto risulta improponibile uno screening di massa genetico e suggeriscono che un test genetico dovrebbe essere offerto immediatamente a tutti i nati con QTc>485 msec. Stante l'elevata frequenza di normalizzazione a un anno di vita del QTc compreso tra 460-485 msec., sarebbe ipotizzabile posticipare l'effettuazione dell'esame a tale epoca di vita; tuttavia gli Autori sottolineano che tale prassi comporterebbe la possibile mancata diagnosi dei soggetti ad altro rischio di SIDS tra i 2 e 6 mesi di vita.

Uno studio condotto in Germania su 83 bambini con LQTS (di cui si conosceva il genotipo) identifica un QTc>500 msec. come il principale fattore predittivo per eventi cardiaci durante il follow-up.⁸⁴

Gli studi genetici supportano l'impressione clinica che la SIDS sia eterogenea, con più di un'entità e con più di una possibile eziologia genetica.

Attualmente sono stati identificati 12 geni associati alla malattia.^{46,47,85}

I difetti nei canali ionici potrebbero render conto del 5%-15% dei casi di SIDS;^{5,6,86,87,88} il contributo potrebbe essere più elevato tenendo conto che le mutazioni potrebbero non essere identificate nel 15%-30% dei casi di LQTS confermata clinicamente.⁸⁹

La Tabella 5 riporta una sintesi delle conoscenze (al 2007) relative ai principali 3 geni coinvolti nella LQTS e la frequenza dei casi di SIDS con mutazione.⁴⁶

Tabella 5: Distribuzione mutazioni dei 3 geni maggiormente implicati nella LQTS (modificata) ⁴⁶			
Gene	Sindrome	% casi LQTS con mutazione	% casi di SIDS con mutazione
KCNQ1	LQT1	30-35%	~ 1%
KCNH2	LQT2	25-30%	~ 1%
SCN5A	LQT3	5-10%	3-5% (caucasici)

Le mutazioni in questi 3 geni rendono conto del 75% dei casi di LQTS. Le forme LQT1 (la più frequente) e LQT2 sono dovute a mutazioni che agiscono sulle correnti di potassio mentre LQT3 sulle correnti del sodio.

L'attenzione allo screening sembra spostarsi dalla semplice identificazione della sindrome del QT lungo allo screening delle mutazioni genetiche. Gli studi futuri dovrebbero essere indirizzati a identificare gli aspetti fenotipici che potrebbero aiutare a chiarire l'eterogeneità e migliorare il valore predittivo dei fattori genetici identificati.⁴⁶ E' stato sottolineato come sia "improbabile che in un prossimo futuro vengano eseguiti test genetici routinari dei neonati per la ricerca di difetti genetici SCN5A".⁸⁸

1.2.5 Il trattamento in caso di diagnosi precoce della sindrome del QT lungo

Stante la bassa prevalenza di LQTS non è possibile valutare l'efficacia delle terapie attraverso studi clinici randomizzati. Ciò comporta che le prove di efficacia derivino da studi osservazionali di lunga durata.

La terapia primaria per la sindrome del QT lungo, in età infantile, è rappresentata dai β -bloccanti.⁶²

Riguardo all'efficacia della terapia con β -bloccanti nei pazienti con QT lungo è importante analizzare i dati:

- di uno studio, effettuato su 869 pazienti con LQTS (valore medio di QTc >500 msec.) trattati con β -bloccanti (157 soggetti hanno un'età <5 anni).⁹⁰ Si osserva una significativa riduzione degli eventi cardiaci (sincopi, arresto cardiaco abortito o morte) sia nei probandi che nei familiari dopo l'inizio della terapia. Si rileva, tuttavia, che i pazienti sintomatici prima dell'inizio della terapia hanno un'elevata verosimiglianza di ricorrenza di eventi cardiaci (32% entro 5 anni) nonostante il trattamento. Tra 139 soggetti di cui si conosce il genotipo si osserva che la terapia ha minimi effetti sul QTc per tutti e tre i genotipi; mentre si osserva una significativa riduzione degli eventi cardiaci nei gruppi di pazienti con LQT1 e LQT2, lo stesso non avviene nei 28 pazienti con LQT3. Quest'ultimo dato è confermato in altro studio;⁹¹

- di uno studio relativo a 122 bambini (24 neonati e 98 soggetti di età compresa tra 6 mesi e 15 anni di vita) con LQTS.⁹² Il follow-up, relativo a 111 sopravvissuti e non trattati con pacemaker, ha la durata media di 7.5 anni (± 5.3). Non si è registrato alcun decesso mentre in 5 casi si è osservato un evento cardiaco avverso (mai in soggetti LQT1). Secondo gli Autori la persistenza di aritmia o sintomi nonostante il trattamento dovrebbe indirizzare verso sindromi diverse dalla LQT1;
- di uno studio retrospettivo relativo a 216 pazienti con LQT1 seguiti per una mediana di 10 anni che confermano un'elevata efficacia del trattamento con β -bloccanti nel ridurre gli eventi cardiaci avversi.⁹³ Lo studio evidenzia come i "fallimenti" siano ascrivibili sia alla "non compliance" al trattamento sia all'utilizzo di farmaci controindicati nei soggetti con LQTS;
- di uno studio relativo a 3.323 pazienti con LQTS (QTc>450 msec.), arruolati nel Registro internazionale LQTS, che evidenzia come i soggetti (16) che hanno un arresto cardiaco "abortito" nel primo anno di vita hanno un rischio pari a 23.4 di incorrere in un altro episodio analogo o di morire improvvisamente tra 1 e 10 anni di vita.⁹⁴ Tali soggetti possono non rispondere alla terapia con β -bloccanti e sono candidati all'impianto di defibrillatori (come già affermato raramente utilizzati in questa fascia d'età per il timore di complicazioni).
- uno studio ha analizzato la storia di 18 soggetti con LQT3 suggerendo che tale diagnosi non può essere sinonimo di rinuncia all'utilizzo di β -bloccanti con la conseguente decisione di procedere sempre a terapia con defibrillatore cardiovertore impiantabile.⁹⁵

Da segnalare che durante l'infanzia la terapia con β -bloccanti è indipendentemente associata con una riduzione del rischio di eventi avversi o decessi in bambini ad alto rischio che avevano un precedente episodio di sincope nei precedenti 2 anni mentre assai minori sono i risultati nei bambini a basso rischio.⁶²

Se il paziente presenta un ulteriore episodio sincopale nonostante i β -bloccanti a pieno dosaggio, deve essere effettuata una denervazione simpatica cardiaca sinistra e deve essere considerata una terapia con defibrillatore cardiovertore impiantabile, basando la decisione finale sulle caratteristiche individuali dei pazienti.⁹⁶ L'utilizzo di defibrillatore cardiovertore impiantabile o di pacemaker permanente in bambini richiede lo sviluppo di specifiche tecniche nonché una rivalutazione del rapporto rischi benefici.⁹⁷

La prognosi della malattia è solitamente buona nei pazienti che vengono diagnosticati e trattati

correttamente. Tuttavia, esistono poche eccezioni gravi per i pazienti affetti dalle varianti di LQTS : i pazienti affetti dalla sindrome di Timothy (caratterizzata da un accentuato prolungamento dell'intervallo QT, un blocco atrioventricolare funzionale 2:1 e una sindattilia), i pazienti con sindrome di Jervell e Lange-Nielsen portatori delle mutazioni di KCNQ1 (una forma grave di LQTS associata a una sordità congenita e una ricorrenza molto precoce di aritmie cardiache).⁹⁶

Si stima che bisognerebbe trattare 100 bambini con β -bloccanti per salvare due vite.⁵

E' da sottolineare che, in caso di screening, i falsi positivi vanno incontro al trattamento, che non è privo di effetti collaterali."⁹⁸

La maggior parte dei cardiologi pediatri del nord America è scettica sull'opportunità di uno screening elettrocardiografico dei bambini con LQTS.⁹⁹

Commento

Una serie di studi supportano l'associazione tra sindrome del QT lungo (LQTS) e SIDS.

La sindrome congenita del QT lungo è una condizione caratterizzata da un prolungamento dell'intervallo QT nell'ECG con un elevato rischio di aritmie fatali o minacciose per la vita. Ha una prevalenza stimata di 1:2500 nati vivi.

Gli studi genetici supportano l'impressione clinica che la SIDS sia eterogenea, con più di un'entità e con più di una possibile eziologia genetica. I difetti nei canali ionici potrebbero render conto del 5%-15% dei casi di SIDS. Non vi sono studi con analisi multivariate che indichino quanti casi di SIDS si verificano in soggetti con LQTS esposti alla presenza dei principali fattori di rischio (posizione prona nel sonno e fumo materno).

La storia naturale della LQTS è modificabile in quanto la terapia con β -bloccanti è in grado di ridurre, ma non di annullare, la probabilità di eventi cardiaci avversi associati alla sindrome. L'impiego di cardiovertori defibrillatori impiantabili è problematico nei primi mesi di vita.

Per quanto riguarda i limiti che caratterizzano il test di screening vedi al punto 2.

Per quanto riguarda l'organizzazione dello screening neonatale deve essere segnalato come, nei maggiori studi, si evidenzino: una perdita al reclutamento (specie se il test viene effettuato a 2-3 settimane di vita), una perdita al follow-up e una possibile non aderenza alle indicazioni terapeutiche.

L'efficacia degli interventi preventivi costituisce un punto fondamentale per decidere se effettuare o meno uno screening. Secondo i "Criteri per valutare la fattibilità, l'efficacia e l'appropriatezza di un programma di screening" definiti dal UK National Screening Committee (Marzo 2003) una condizione preliminare all'ipotesi di screening è che: "Tutti gli interventi di prevenzione primaria costo-efficaci devono essere stati implementati, per quanto possibile".

Ne deriva che prima di ipotizzare l'effettuazione di uno screening dovrebbero essere messi in atto gli interventi di prevenzione per rimuovere i fattori di rischio esogeni.

Nel caso non si adottasse una politica di screening universale sembra comunque opportuno agire in due direzioni:

- *effettuare la valutazione del QT in tutti i familiari di bambini deceduti per SIDS al fine di evidenziare eventuali casi di LQTS;*
- *inserire nell'anamnesi neonatale una serie di quesiti relativi ad eventuali morti improvvise precoci nei familiari al fine di valutare la necessità di effettuare un ECG neonatale per evidenziare la presenza di eventuale LQTS.*



2. Il test

Per l'interpretazione dell'ECG in epoca neonatale ci si può riferire alle linee guida definite dalla Task Force of the European Society of Cardiology.⁸³ Per quanto riguarda la misurazione del QT gli Autori forniscono i valori di riferimento in relazione all'età del soggetto.

Il valore medio al IV giorno di vita è 400 ± 20 msec. senza differenze nei due sessi. Il limite normale superiore (2DS sopra la media, 97.5 centile) è 440 msec.; il che significa che il 2.5% dei neonati normali avrà un valore di QTc superiore a tale dato. Nei nati sani vi è un fisiologico prolungamento del QTc dal secondo mese di vita (valore medio 410 msec.) con un successivo declino progressivo così che al VI mese torna ai valori simili a quelli rilevati nella prima settimana di vita.

La diagnosi di LQTS è particolarmente difficile nei neonati in quanto dalla nascita a 1 mese di vita si riscontra, con maggior frequenza, un QTc maggiore di 470 msec., per una immaturità dei canali ionici;⁵ la formula utilizzata per il calcolo del QTc potrebbe sovrastimare lo stesso vista l'elevata frequenza cardiaca neonatale tanto che alcuni autori suggeriscono, per la correzione, l'utilizzo della formula di Fridericia ($QT_F = QT/RR^{1/3}$).¹⁰⁰

I valori di riferimento del QTc sono dipendenti dall'età e dal sesso, come riportato in Tabella 6.⁶²

	1-15 anni	Maschio adulto	Femmina adulta
Normale	< 440 msec	< 430 msec	< 450 msec
Borderline	440-460 msec	430-450 msec	450-470 msec
Prolungato	>460 msec	>450 msec	>470 msec

Gli stessi autori della Linea Guida segnalano come, a fronte dell'apparente semplicità, la misura del QT possa comportare degli errori.⁸³ Si rilevano difficoltà di lettura, in particolare per quanto riguarda:

- la corretta identificazione dell'intersezione tra ramo discendente della T e linea isoelettrica (stante l'elevata frequenza cardiaca). Il calcolo del QTc può avvalersi di una specifica Carta che riporta in ascissa i valori di RR e in ordinata quelli del QT;
- la difficoltà derivante dal fatto che un piccolo quadrato dell'ECG corrisponde a 40 msec. il che comporta un "sano scetticismo" relativo alla diagnosi di piccoli gradi di "prolungamento del

QT". Il limite di interpretazione dovrebbe essere relativo ai 10 msec (1/4 di mm).

In epoca precedente i test genetici è stato definito un punteggio per facilitare una diagnosi corretta di LQTS che tiene conto sia delle caratteristiche elettrocardiografiche, sia della storia clinica e della familiarità.¹⁰¹

E' necessario sottolineare che raramente un soggetto asintomatico è identificato come portatore di LQTS se l'ECG è effettuato per altri motivi.⁶²

Non esistono studi formali che analizzino la riproducibilità intra e inter-observer (statistica Kappa) della misurazione dell'intervallo QT. A fronte di tale mancanza è da segnalare che:

- uno studio di follow-up evidenzia una significativa variabilità nella durata dell'intervallo QTc in una serie di ECG registrati per lo stesso soggetto;¹⁰²
- nello studio relativo alla prevalenza della condizione dei 29 soggetti con $QTc > 470$ msec. ad una prima valutazione, in 3 casi il valore non è confermato ad una seconda valutazione (valore è compreso tra 461-470);⁶³

La validità del test (sensibilità, specificità e valore predittivo) dipende dal valore di QTc (da 440 a 470 msec) scelto come cut-off.⁷³

In assenza di studi formali, sono stati utilizzati i dati dello studio di Schwartz⁵ (sintetizzati in Tabella 7) per valutare la validità dell'esame proposto quale test di screening (Tabella 8).

Un neonato, scelto a caso nella popolazione studiata ha un rischio (probabilità pre-test) di morire per SIDS pari a 1 su 1.376 (0,07%). Ma se il test è positivo (QTc uguale o superiore a 440msec, o QT superiore al 97,5 centile in base alla frequenza), tale probabilità (post-test) vale 1,45%, cioè circa 1 su 69 (IC al 95%: 1:44-1:157). In caso di negatività invece (QTc non superiore a 440msec) la probabilità di SIDS vale 1 su 2.684 (0,04%). I rapporti di verosimiglianza valgono all'incirca 20 e 0,5 (rispettivamente in caso di test positivo e di test negativo).

	SIDS	no SIDS	totale
QTc ≥ 440 msec.	12	814	826
QTc < 440 msec.	12	32.196	32.208
Totale	24	33.010	33.034

Tab. 8: Misure di validità del test di screening		
probabilità pre test	0,07%	
sensibilità	50,0%	(da 29,6% a 70,4%)
specificità	97,5%	(da 97,4% a 97,7%)
probabilità post test positivo	1,45%	(da 1,0% a 2,2%)
probabilità post test negativo	0,04%	(da 0,0% a 0,1%)
valore predittivo negativo	99,96%	(da 100,0% a 99,9%)
odds ratio	39,6	(da 17,72 a 88,31)

Come si evidenzia dai dati, esistono due diversi aspetti:

- la presenza di un elevato numero di "falsi negativi". Tale dato può avere importanti ripercussioni sulla messa in atto delle misure di prevenzione. Se i genitori non comprendono appieno l'esistenza del "rischio residuo" possono essere meno motivati ad attuare interventi di prevenzione in quanto convinti che la negatività del test elettrocardiografico sia sinonimo di assenza del rischio di SIDS;
- d'altra parte, l'esistenza di falsi positivi può comportare importanti problemi, che non si limitano all'ansia nei genitori, ma che possono ripercuotersi sulle modalità di allevamento e la crescita del bambino.

Un miglioramento della specificità può essere ottenuto (come è avvenuto nello studio sulla prevalenza)⁶³ sottoponendo i casi di QTc superiore ad una soglia definita (440 msec) alla lettura di un professionista con specifiche competenze nel campo dell'elettrocardiografia neonatale. Tale scelta comporta problemi di carattere

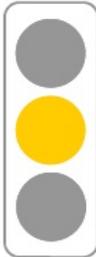
organizzativo nonché un aumento dei costi dello screening.

Un aspetto non secondario è quello relativo all'epoca dell'effettuazione del test. L'effettuazione nei primi 3 giorni di vita è associato ad un più elevato numero di "falsi positivi" ed è quindi raccomandato che l'ECG sia effettuato a 2-3 settimane di vita.⁸³ Questa scelta comporta importanti problemi di carattere organizzativo per evitare una significativa perdita nel reclutamento.

Da ricordare, sempre per quanto riguarda gli aspetti organizzativi, che nel caso l'ECG evidenzi un QTc ≥ 440 msec. è necessario procedere ad una ripetizione dell'esame a distanza di pochi giorni.

La validità clinica dello screening genetico deve essere ulteriormente studiata; i test genetici correntemente utilizzati possono identificare circa il 75% dei soggetti fenotipicamente affetti da LQTS, mentre un esame negativo in un soggetto con LQTS clinico non fornisce elementi per escludere la diagnosi.¹⁰³ D'altra parte è necessario sottolineare che la positività del test genetico influenza il trattamento e consente l'identificazione di casi sconosciuti di LQTS: il 25-50% di soggetti evidenziati geneticamente come affetti ha una mancata diagnosi di allungamento del QTc o una errata interpretazione dei sintomi.^{104,105}

L'effettuazione di un test genetico comporta problemi specifici per quanto riguarda i falsi positivi.¹⁰⁶

Commento	
<p><i>L'effettuazione del test di screening (l'ECG) è sicuramente <u>accettabile</u> da parte dei genitori.</i></p> <p><i>Non vi sono studi formali sulla <u>validità</u> e <u>riproducibilità</u> del test, dai dati disponibili si può dedurre che:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - <i>vi sono problemi di riproducibilità che richiedono, sul piano organizzativo, che l'interpretazione dei tracciati sia validata da un professionista con competenze specifiche per quanto riguarda l'ECG in epoca neonatale. Ciò può comportare anche un miglioramento nella specificità del test.</i> - <i>vi sono problemi di sensibilità e specificità. Non può essere trascurato l'effetto dell'esistenza dei "falsi negativi" sulla possibile mancata attuazione degli interventi preventivi relativi alla SIDS (sottostima o incomprensione del rischio residuo). L'esistenza di "falsi positivi" può ripercuotersi sui genitori (aumento dell'ansia) e sul processo di crescita del bambino (diverse modalità di allevamento)</i> <p><i>La decisione di effettuare il test a 2-3 settimane di vita aumenta la specificità (rispetto all'effettuazione nei primi giorni di vita), ma può tuttavia comportare una perdita nel reclutamento dei soggetti.</i></p>	

3. Screening per SIDS o screening per sindrome del QT lungo ?

Uno dei principali assertori dello screening neonatale con ECG ha sottolineato come tale screening non sia semplicemente legato alla possibilità di prevenire la SIDS quanto, piuttosto, a prevenire gli esiti negativi associati alla LQTS (sincope, arresto cardiaco "abortito", morte cardiaca improvvisa) nonché a diagnosticare altre patologie la cui storia naturale risulti modificabile (coartazione aorta e altre cardiopatie).¹⁰⁷ Egli sottolinea come la SIDS rappresenti solo una parte dei decessi associati alla LQTS, che risultano più frequenti tra i 3 e 20 anni.

Gli screening molecolari post-mortem effettuati in soggetti deceduti improvvisamente prima dei 30 anni di vita evidenziano, a fronte di una autopsia negativa, che nel 20%-30% dei casi i soggetti sono portatori di una mutazione causante LQTS.^{108,109}

Sulla base di tali considerazioni è necessario valutare il rapporto tra LQTS ed eventi cardiaci avversi (morte improvvisa non spiegata in giovane età, sincopi ...). E' da ricordare che oltre alla forma congenita di LQTS esistono le forme acquisite (da ischemia miocardica, cardiomiopatie, ipopotassiemia, ipocalcemia, ipomagnesemia, effetti di farmaci e ipotermia).

3.1 La condizione patologica da sottoporre a screening

Per quanto riguarda la definizione di LQTS, nonché per le caratteristiche generali e le caratteristiche del test, vedi quanto affermato precedentemente (punti 1.2.3 e 1.2.4). In questa sezione del Rapporto, si prendono in esame alcune caratteristiche della sindrome nelle età successive a quella neonatale.

Il rapporto tra LQTS e manifestazioni cliniche risulta diverso, nei due sessi, in relazione all'età dei soggetti:

- durante l'infanzia i maschi con forma LQT1 hanno un incremento del rischio pari al 71% di un primo evento cardiaco rispetto alle femmine (l'incremento non è rilevato nelle forme LQT2 e LQT3);¹¹⁰
- il rischio, in relazione al sesso, si inverte dopo i 16 anni di età risultando tre volte più elevato nelle femmine (per le forme LQT1 e LQT2) rispetto ai maschi;¹¹¹
- secondo alcuni studi che analizzano i dati del "Registro internazionale LQTS" l'inizio dell'inversione del rischio, in relazione al sesso, avviene più tardi (dopo i 20 anni).^{112,113,114} L'aumentato rischio nel sesso femminile in epoca post-adolescenziale sembra associato ai mutamenti nei livelli ormonali (gli estrogeni modificano l'espressione dei canali del potassio).

Un QTc di base maggiore di 500 msec. è associato ad un elevato rischio di eventi cardiaci (sincope, arresto cardiaco "abortito" o morte improvvisa cardiaca).^{112-114,115,116} In uno studio di follow-up si evidenzia una significativa variabilità nella durata dell'intervallo QTc in una serie di ECG registrati per lo stesso soggetto; il maggior predittore degli eventi cardiaci è costituito dal valore massimo di QTc piuttosto che dai valori di baseline.¹⁰¹

Stanno emergendo numerose relazioni tra genotipo e fenotipo incluse le osservazioni di specifici "fattori scatenanti" (triggers) l'aritmia:¹¹⁷

- nei soggetti con genotipo LQT1 si osserva un'elevata frequenza di eventi cardiaci in presenza di un'attività fisica intensa (ad esempio il nuoto);
- nei soggetti con genotipo LQT2 un elevato rischio di evento cardiaco è associato alla presenza di rumori improvvisi, specialmente durante il sonno;
- nei soggetti con genotipo LQT3 gli eventi cardiaci si registrano durante il sonno e a riposo.

E' stato osservato che vi sarebbe una maggiore letalità nei soggetti con genotipo LQT3, rispetto a quelli con LQT1 e LQT2.¹¹⁸ Tuttavia tale dato non sembra confermato una volta che si opera l'aggiustamento per sesso, durata del QTc e storia clinica (pregressa storia di sincope).¹¹²⁻¹¹⁴

3.2 Modificabilità della storia naturale della sindrome

Sulla base dei tassi di mortalità è stato categorizzato il rischio per i soggetti con LQTS:⁹⁰

- rischio *elevato*: storia pregressa di arresto cardiaco "abortito" e/o un ECG che documenti episodi di "torsade de point". Il rischio di evento cardiaco avverso (probabilità di arresto cardiaco abortito o morte improvvisa) a 5 anni è stimato al 14%;
- rischio *intermedio*: storia di pregresso episodio di sincope (tempo-dipendente) e/o QTc>500 msec.. Il rischio di evento cardiaco avverso a 5 anni è stimato al 3%;
- rischio *basso*: soggetti senza pregressa storia di sincope e QTc≤500 msec. Il rischio di evento cardiaco avverso a 5 anni è stimato allo 0.5%.

Da rilevare come i casi sintomatici di LQTS diagnosticati in epoca neonatale (o fetale) abbiano solitamente una prognosi infausta.¹¹⁹

Nella *Tabella 9* sono riportati, per i soggetti con LQTS ad alto rischio, i fattori specifici per l'età, associati ad eventi cardiaci minacciosi per la vita (arresto cardiaco "abortito" e morte cardiaca improvvisa).⁶²

Tabella 9: Fattori di rischio, specifici per l'età, per eventi cardiaci minacciosi per la vita, in soggetti LQTS		
Infanzia (1-12 anni) ¹¹⁴	Tasso di rischio (valore p)	Efficacia β-bloccanti percentuale di riduzione
Sesso maschile	4.0 (<0.001)	73% (0.002)
QTc>500 msec	2.1 (0.02)	
Sincope recente (<2aa)	14.3 (<0.001)	
Sincope remota (≥2aa)	6.5 (<0.001)	
Adolescenza (10-20 aa) ¹¹²		
QTc>530 msec	2.3 (<0.001)	64% (0.01)
≥ 2 episodi sincope recente (<2aa)	18.1 (<0.001)	
Sincope recente (<2aa)	11.7 (<0.001)	
≥ 2 episodi sincope remota (2-10 aa)	5.8 (<0.001)	
Sincope remota (2-10 aa)	2.7 (<0.001)	
Età adulta (18-40 aa) ¹¹³		
Sesso femminile	2.7 (<0.05)	60% (<0.01)
QTc≥500 msec	6.4 (<0.01)	
QTc: 500-549 msec	3.3 (<0.01)	
Pregressa sincope	5.1 (<0.01)	

Uno studio ha analizzato la prognosi in relazione alle caratteristiche genetiche dei soggetti, valutando la probabilità cumulativa di un primo evento cardiaco (sincope, arresto cardiaco, morte improvvisa) insorto prima dei 40 anni in soggetti senza terapia.¹¹⁴ Sono stati reclutati 647 soggetti derivanti da 193 famiglie con LQTS. Si sono verificate 67 morti improvvise. L'incidenza dell'evento cardiaco avverso è più bassa nei soggetti con mutazione in LQT1 (30%), rispetto a quelli con mutazione in LQT2 (46%) e LQT3 (42%). L'analisi multivariata evidenzia che sia il locus genetico che il QTc (non il sesso) sono predittori del rischio. Il QTc è un predittore indipendente nelle forme LQT1 e LQT2, ma non nei pazienti con forma LQT3 (in cui il sesso costituisce un predittore indipendente).

Stante la bassa prevalenza della condizione non è possibile valutare l'efficacia delle terapie attraverso studi clinici randomizzati. La categorizzazione del rischio è utilizzata per definire le opzioni terapeutiche:⁶²

- i *β-bloccanti* rappresentano la prima scelta in tutti i pazienti a rischio elevato e intermedio, mentre nei pazienti a basso rischio l'opzione del trattamento deve essere valutata su base individuale. Alcuni autori suggeriscono di trattare anche tutti i soggetti a basso rischio (salvo controindicazioni);
- nei pazienti a rischio elevato si evidenzia un'alta efficacia dei *defibrillatori cardiovertori impiantabili*. In combinazione con i *β-bloccanti* sono indicati nella prevenzione secondaria in pazienti LQTS e per la prevenzione primaria in pazienti a rischio elevato che restano sintomatici nonostante la terapia con *β-bloccanti*;
- la *denervazione simpatica cervico-toracica sinistra* dovrebbe essere presa in esame in pazienti con sincopi ricorrenti nonostante la terapia con *β-bloccanti* e in pazienti, portatori di defibrillatori cardiovertori impiantabili, che presentino una "tempesta" (*storm*) aritmica.

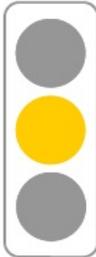
Nonostante le diverse terapie, una serie di pazienti risultano sintomatici, in particolare:⁶²

- i *β-bloccanti* sono associati ad un'importante riduzione degli eventi avversi nei soggetti con forma LQT1 e LQT2, mentre minore sembra l'efficacia in quelli con forma LQT3.⁹⁰ Sebbene diversi studi abbiano evidenziato l'efficacia anche in pazienti ad alto rischio, si osserva un elevato rischio residuo.^{90,112-114,116} In particolare, uno studio relativo a 335 pazienti (47% con storia di precedente evento cardiaco avverso) evidenzia che, nonostante il trattamento, si verificano eventi cardiaci nel 10% dei pazienti con forma LQT1, nel 23% di quelli con LQT2 e nel 32% di quelli con LQT3. Se il QTc è maggiore di 500 msec. il rischio di eventi a 7 anni, nonostante la terapia, aumenta (RR 4.3; IC 95% 2.4-8.0).¹¹⁶
- anche nel caso di *defibrillatori cardiovertori impiantabili* e *denervazione simpatica* esiste un rischio residuo, rispettivamente del 4% e 54%.

I benefici associati all'effettuazione dello screening sarebbero:¹⁰⁷

- trattamento e protezione di bambini affetti da aritmie minacciose per la vita, riducendo i decessi relativi a LQTS in età infantile e nelle epoche successive;
- identificazione dei familiari affetti da LQTS e a rischio di morte improvvisa;
- trattamento di tutti i bambini affetti da LQTS sintomatica proteggendo quelli a rischio di SIDS;
- identificazione di cardiopatie congenite correggibili chirurgicamente non diagnosticate alla visita di routine.

Le linee guida dell'American College of Cardiology/ American Heart Association Task Force and the European Society of Cardiology non riportano raccomandazioni relative all'esecuzione dell'ECG neonatale di routine.¹²⁰

Commento	
<p><i>La scelta di effettuare uno screening elettrocardiografico, al fine di evidenziare i soggetti con LQTS, non è solo determinato dalla possibilità di prevenire la SIDS ma potrebbe ridurre gli esiti negativi associati alla LQTS (sincope, arresto cardiaco "abortito", morte cardiaca improvvisa).</i></p> <p><i>La frequenza dell'LQTS e la sua associazione con un aumentato rischio di gravi eventi cardiaci fa sì che tale patologia possa essere candidata ad uno screening.</i></p> <p><i>Da questa considerazione deriva la proposta di uno screening a due stadi: utilizzo del test ECG per identificare i casi di LQTS e genotipizzazione degli stessi (e dei familiari).</i></p> <p><i>La storia naturale dell'LQTS è, almeno parzialmente, modificabile, in quanto esistono terapie (β-bloccanti, defibrillatori cardiovertori impiantabili, denervazione simpatica) in grado di ridurre sensibilmente, senza annullarlo, il rischio di eventi avversi in giovane età.</i></p> <p><i>Allo stato attuale vi è una carenza di studi prospettici, relativi ai soggetti identificati con LQTS, che supportino l'efficacia pratica di uno screening di massa. Comprendere meglio la storia naturale dei soggetti considerati a basso rischio che sarebbero comunque sottoposti ad un trattamento risulta una delle aree grigie di maggior importanza.</i></p> <p><i>Per quanto riguarda lo screening genetico la sua validità clinica deve essere ulteriormente studiata.</i></p>	

4. I costi

L'analisi costo-efficacia varia ampiamente per i diversi sistemi sanitari (presenza o meno di un Servizio Sanitario Nazionale) e dipende da molteplici fattori inclusi: il costo dell'effettuazione del test, l'accuratezza nell'interpretazione, il "costo" relativo ai falsi positivi allo screening e l'efficacia del trattamento per i veri positivi.^{72,121}

Uno studio ha valutato il rapporto costo-efficacia sia nell'ipotesi di uno screening universale (tutti i neonati in terza giornata di vita) che quella di uno screening selettivo (limitato a neonati ad "alto rischio" che, in base ai fattori di rischio noti, hanno un rischio relativo di SIDS pari a 5 rispetto agli altri neonati).⁷² E' stata condotta una analisi costo-efficacia "incrementale" con un modello di analisi decisionale simulando una coorte ipotetica di neonati a termine e sani. Sono stati posti alcuni assunti relativi a: incidenza di SIDS e LQTS, probabilità di morte (nel I anno e nei trattati), frequenza di eventi avversi, validità del test, ..). Tali assunti non sono sempre condivisibili, ad esempio la stima della prevalenza della LQTS è di 1:10.000 assai inferiore a quanto riportato in letteratura e si prevede l'esecuzione dello screening a 3-4 giorni di vita, allorché il rischio di falsi positivi è particolarmente elevato.

L'analisi è stata effettuata per 3 diverse ipotesi, nelle quali lo screening neonatale identifichi:

1. i bambini con LQTS (con risposta ai β -bloccanti e con monitoraggio domiciliare per il primo anno di vita)

2. i bambini con instabilità cardiaca transitoria e non SIDS-correlata, da ritardato sviluppo dell'innervazione simpatica (con risposta ai β -bloccanti e con monitoraggio domiciliare per il primo anno di vita)
3. i soggetti con una disregolazione autonoma da anomalie dello sviluppo della corteccia cerebrale; la SIDS avviene per una causa extracardiaca (nessuna risposta alla terapia con β -bloccanti anche se vengono così identificati i casi LQTS)

Per le prime due ipotesi viene stimato un costo di 3.403 US \$ per anno di vita salvata (in caso di screening per il gruppo ad alto rischio) mentre bisogna calcolare un costo aggiuntivo di 18.465 US \$ per anno di vita salvata in caso di screening universale. I corrispondenti valori per vita salvata sono 106.550 US \$ (alto rischio) e 571.984 US \$ (universale). Per la terza ipotesi il costo per anno di vita salvata in caso di screening universale è di 309.527 US \$

I costi stimati potrebbero rientrare nel range di altri interventi sanitari (vaccinazione epatite B, cure intensive neonatali) se potesse essere identificato un sottogruppo ad alto rischio. I costi sono strettamente dipendenti dal meccanismo fisiopatologico e quindi dall'efficacia della terapia con β -bloccanti nei veri positivi al test. Nello screening universale il costo-efficacia si deteriora rapidamente se l'efficacia della terapia scende al di sotto del 30%.

I costi stimati non comprendono test aggiuntivi quali ecocardiografia, esami del sangue, altre terapie o altre procedure o l'eventuale valutazione

dei familiari, che possono aumentare la stima dei costi.

Una seconda analisi costo-efficacia dello screening neonatale è stata condotta in Italia con tecniche di analisi decisionale (albero decisionale: screening versus no screening).¹²¹ Il metodo suggerito da Markov (Markov processes) è stato utilizzato al fine di simulare il peso che i diversi fattori assumono nella storia clinica dei pazienti. Per valutare l'impatto dei potenziali errori è stata condotta un'analisi di sensibilità variando tutti i valori di baseline del $\pm 30\%$. L'analisi è stata effettuata rispetto ad un obiettivo primario costituito dalla identificazione dei casi LQTS e successivamente rispetto ad un obiettivo secondario che comprende l'identificazione di casi di malattie cardiache congenite attraverso lo screening (coartazione aortica e anomalie di origine dell'arteria coronaria sinistra dall'arteria polmonare).

L'analisi incrementale costo-efficacia, rispetto all'obiettivo primario, evidenzia che il costo per anno di vita salvato sarebbe di 11.740 €. Il costo per l'intera vita (70 anni) sarebbe pari a 820.000 €. In base all'analisi di sensibilità ($\pm 30\%$), il costo per anno di vita salvato rimane tra i 7.400 € e 20.400 €.

Se l'analisi viene estesa all'obiettivo secondario (comprendente i casi di malattie cardiache congenite) il costo per anno di vita salvato scende a 7022€ (IC 95%:4.000-14.200) e il costo per l'intera vita a 490.000 €.

5 . **Allegato. I fattori di rischio**

- **La posizione nel sonno**

L'associazione tra posizione prona e aumentato rischio di SIDS è stata evidenziata nei primi anni '90.¹²² Una revisione sistematica della letteratura con relativa metanalisi ha identificato 40 studi osservazionali che analizzano la relazione tra SIDS e posizione nel sonno.²⁹ Ventiquattro di questi riportano informazioni sulla posizione non prona distinguendo tra posizione supina e quella sul fianco. I risultati della meta-analisi mostrano:

- un OR di 4,46 (IC 95% 2,98-6,68) per la posizione prona rispetto alla supina (25 studi);
- un OR di 4,15 (3,27-5,26) per la posizione prona rispetto alla non prona (40 studi);
- un OR di 1,36 (IC 95% 1,03-1,8) per la posizione sul fianco rispetto alla supina (24 studi).

La stessa revisione, attraverso la meta-analisi cumulativa, mostra come già negli anni '70 sarebbe stato possibile identificare la posizione prona come fattore di rischio di SIDS prevenendo circa 10.000 morti infantili nel Regno Unito e 50.000 in Europa, USA e Australia.

Una precedente revisione sistematica, condotta sugli stessi lavori, evidenzia come l'OR aumenti al diminuire della prevalenza della posizione prona nei controlli.¹²³ Negli studi condotti prima dell'avvio delle campagne di informazione (1965-1995) l'OR è di 2.95 (IC 95%:1.7-5.2), dopo tale periodo l'OR è pari a 6.91 (IC 95%:4.6-10.3). Tale osservazione fa ipotizzare che l'adesione alle raccomandazioni sia più frequente tra le famiglie a "basso rischio" di SIDS.

La posizione sul fianco, come detto, aumenta il rischio di SIDS. Uno studio condotto in California ha ipotizzato che possano essere a più alto rischio di SIDS i bambini messi a dormire in posizione diversa, ma poi trovati a pancia in giù di quelli messi a dormire prona nell'ultima notte.¹²⁴ Altri studi, condotti in Nuova Zelanda^{125,126} e l'Inghilterra,¹²⁷ evidenziano un rischio attribuibile di popolazione per la posizione sul fianco più alto di quello per la posizione prona.

Come già spiegato nella sezione 2.2.2 di questo Rapporto (Gli interventi di prevenzione primaria), una revisione relativa all'efficacia degli interventi di prevenzione conferma una significativa riduzione nell'incidenza di SIDS successivamente alle campagne tese a contrastare la posizione prona durante il sonno.⁵³

Nella Tabella 1, sono riportate le riduzioni nell'incidenza di SIDS registrate successivamente alla campagna informativa in alcuni Paesi:

Tabella 1: Impatto sull'incidenza di SIDS delle campagne di prevenzione "Dormire sul dorso" ("Back to sleep") realizzate in alcuni Paesi.				
Paese	PRE intervento		POST intervento	
	Anno	Incidenza SIDS (per mille nati vivi)	Anno	Incidenza SIDS (per mille nati vivi)
Olanda	1984	1,2	2000	0,12
Inghilterra e Galles	anni 80	2-2,3	2000	0,4
Norvegia	1989	2,4	2000	0,4
Svezia	1991	1,1	1995	0,4
Danimarca	1990	1,6	1995	0,2
Spagna (Navarra)	1985-93	1,3	1994	0,4
Tirolo	1984-94	1,8	1995-98	0,4
USA	1992	1,2	1998	0,8
Nuova Zelanda	1987-88	4,3	1991-93	2,0
Australia	1990	1,9	1995	0,8
Australia (Tasmania)	1988-90	3,8	1991-92	1,5

Tabella tratta dal "Materiale informativo per gli operatori" messo a punto nella Campagna "Genitoripiu"
(URL: <http://www.genitoripiu.it/>)

Non sono segnalati particolari effetti collaterali associati alla posizione supina, in particolare:

- non aumenta il rischio di soffocamento secondario a rigurgito;¹²⁸
- l'associazione con un modesto ritardo psicomotorio (evidenziato a 6 mesi) non si conferma a 18 mesi di vita;¹²⁹
- la "plagiocefalia" da posizione è un problema risolvibile variando la posizione della testa del bambino durante il sonno (ad esempio: una settimana a destra e una a sinistra) e utilizzando posizioni alternative a quella supina durante le ore di veglia.¹³⁰

In Italia, grazie ad alcune campagne di promozione della posizione supina che hanno previsto una componente di valutazione dell'efficacia (con interviste ai genitori), sono disponibili dati su come i genitori mettono a dormire i bambini nei primi mesi di vita. Si tratta di esperienze realizzate a livello regionale (Lombardia, Toscana e Trentino Alto Adige ed Emilia Romagna).^{131,132} Nelle aree citate, prima degli interventi, circa il 50% dei bambini viene messo a dormire in posizione supina nei primi mesi di vita, il 30% sul fianco, il 10% in posizione prona (il 10% dei genitori ha riferito una posizione variabile).⁵⁶

In particolare, in Emilia Romagna sono stati analizzati 6290 e 6037 questionari rispettivamente nel 2002 e nel 2005.¹³¹ Nel 2002 il 52,6% dei neonati viene posto a dormire in posizione supina nei primi giorni di vita in ospedale e il 52,6% a domicilio; nella rilevazione del 2005 si osserva un netto miglioramento in tutte le AUSL (posizione supina in ospedale: 72,7%; a casa: 64%)

confermandosi tuttavia importanti differenze interaziendali. I fattori che aumentano la possibilità di essere messi in posizione supina a casa (analisi multivariata) sono: essere messi in posizione supina in ospedale, aver ricevuto informazioni a riguardo, aver partecipato al corso di accompagnamento alla nascita. Nel 2005 essere figlio di donna straniera risulta essere un fattore favorente la posizione supina a casa nonostante tale gruppo di popolazione riceva meno informazioni e partecipi meno ai corsi di accompagnamento alla nascita.

L'efficacia degli interventi di promozione nelle regioni del "progetto 6+1" (condotto in Basilicata, Friuli e alcune Aziende Sanitarie della Regione Piemonte e Veneto) è passata dal 45% prima dell'intervento al 60% dopo, a scapito proprio della posizione sul fianco (URL: <http://www.genitoripiu.it/>). In Lombardia si è passati dal 48% pre al 68% post-intervento, anche qui con riduzione della quota relativa alla posizione sul fianco (dati non pubblicati).

Nel "progetto 6+1" sono stati valutati i determinanti del comportamento dei genitori a casa. Da un'analisi di regressione logistica è emerso che il fattore che con più forza si associa all'adozione del comportamento protettivo a casa da parte dei genitori è la posizione in cui il bambino viene messo a dormire in ospedale (OR 7, IC 95% 6-8). Questo dato sottolinea il ruolo fondamentale dei professionisti sanitari, confermando quanto già segnalato dalla letteratura nord-americana.¹³³

Attualmente in diverse Regioni Italiane è in atto la campagna "Genitoripiù", uno sviluppo del "progetto 6+1", promossa dal Ministero della Salute (*URL: <http://www.genitoripiu.it>*).

- Il fumo di sigaretta

Una meta-analisi ha indagato la relazione tra fumo di sigaretta e SIDS.¹³⁴ Sono stati identificati oltre 60 studi caso-controllo e di coorte. Il rischio relativo (RR) associato al fumo materno è risultato pari a 2,86 (IC 95% 2,77-2,95) prima delle campagne "dormire sul dorso" e a 3,93 (IC 95% 3,78-4,08) dopo.

Sette studi hanno consentito di valutare gli effetti del fumo dopo la gravidanza in quanto si riferiscono all'esposizione al solo fumo paterno; anche in questo caso è stato riscontrato un aumento del rischio [RR= 1,49 (IC 95% 1,25-1,77)].

Viene segnalato un gradiente dose-risposta: il rischio di SIDS verrebbe moltiplicato (rispetto ai figli di non fumatrici) per 4.7; 5.7; o 7.8 volte rispettivamente nei nati da madri che in gravidanza fumavano da 1 a 9 sigarette al giorno, da 10 a 19, oltre 20.¹³⁵

In sintesi, l'associazione tra fumo di sigaretta e SIDS è ampiamente dimostrata. L'esposizione in utero risulta particolarmente pericolosa, tanto da far prevedere che l'abolizione del fumo in gravidanza possa determinare una riduzione di oltre il 30% delle possibili morti per SIDS. Con la riduzione del numero di bambini posti a dormire in posizione prona e di fianco dopo le campagne "Dormire sul dorso", il fumo di sigaretta è diventato il fattore di rischio più importante di SIDS, potendo render conto fino all'80% dei casi (rischio attribuibile).¹³⁶

In Emilia Romagna (Rapporto nascita 2009)¹³⁷ si osserva che la frequenza di donne fumatrici, nei cinque anni precedenti la gravidanza, è pari al 16.1%. Delle donne che hanno dichiarato di avere l'abitudine di fumare: il 25.8% interrompe prima della gravidanza, il 32.2% nel corso della gravidanza (non è specificato il trimestre) mentre il 42.0% continua nel corso della gravidanza. In particolare, si rileva una minor frequenza di fumatrici tra le donne con cittadinanza straniera rispetto alle donne con cittadinanza italiana (8.2% vs. 19.9%), ma un rischio aumentato (ai limiti della significatività statistica), di continuare a fumare in gravidanza (OR 1.23; IC 95% 1.03-1.46), in riduzione rispetto all'anno precedente (2007: OR 1.33; IC 95% 1.13-1.58). Analogamente, fra le donne con scolarità medio bassa rispetto alle donne che hanno conseguito una laurea si registra una maggiore abitudine al fumo (18.8% vs. 12.15%) e un rischio aumentato

di continuare a fumare in gravidanza (OR 2.70; IC 95% 2.25-3.24).

- L'eccessivo riscaldamento

La possibile associazione tra l'elevazione della temperatura corporea e il rischio di SIDS, dipendente dalle alte temperature ambientali e/o dall'eccessiva copertura del bambino con gli indumenti, è stata segnalata a partire dagli anni '80, quando fu ipotizzato che la febbre e l'eccessiva copertura fossero implicate nella patogenesi del colpo di calore.

Da allora sono stati condotti una serie di studi epidemiologici nei quali l'elevazione della temperatura è risultata un fattore di rischio indipendente. Se associata alla posizione prona e/o alla copertura del capo, il rischio aumenta in maniera considerevole (anche di 6-10 volte).^{138,139}

Alte temperature ambientali esterne non sono state associate ad una maggiore incidenza di SIDS.¹⁴⁰ Recentemente è stato consigliato l'uso di un ventilatore, che avrebbe un OR pari a 0,28 (IC 95% da 0,10 a 0,77).¹⁴¹

Alcuni autori sostengono che dopo le campagne "Dormire sul dorso" l'eccessivo riscaldamento come fattore di rischio si sia molto ridimensionato rispetto a quanto si ipotizzava in precedenza.¹³⁴

- Le coperte e il letto

Nel 1944 fu osservato che il 40% dei neonati che morivano improvvisamente durante il sonno venivano trovati proni, con naso e bocca infossati in "cuscini, materassi, o coprimaterassi soffici".¹⁴² Nel tempo si sono accumulate numerose segnalazioni di bambini colpiti da SIDS trovati con il volto coperto da lenzuola o coperte ("head covering").

Il 22% (44/203) dei morti per SIDS in Australia del sud, negli anni 1987-1993, sono stati trovati con la testa sotto le coperte, aggrovigliata in pigiami o lenzuola.¹⁴³ Il 16% (60/375) dei casi deceduti per SIDS, in uno studio condotto in Nuova Zelanda dal 1987 al 1990, sono stati trovati con la testa coperta.¹⁴⁴

Uno studio caso-controllo, condotto nel Regno Unito negli anni 1993-1995, segnala che il 19% (34/182) dei casi sono stati trovati con le coperte sopra la testa dopo l'ultimo sonno rispetto al 2% (18/765) dei controlli [OR= 18,9 (8,05-44,48)].¹⁴⁵ L'associazione aumenta dopo aggiustamento per variabili quali l'ambiente, la posizione nel sonno e l'esposizione al fumo di tabacco [OR= 21,58 (IC 95% 6,21-74,99)]. L'uso di trapunte è più comune fra i casi che tra i controlli [OR= 2,82 (IC 95% 1,95-4,08)].

Uno studio caso-controllo, condotto negli Stati Uniti, ha confermato la forte associazione della SIDS con

l'uso di materassi soffici [OR=5,1 (IC 95% 3,1-8,3)] o cuscini [OR= 2,5 (IC 95% 1,5-4,2)], indipendente dalla posizione prona nel sonno (OR_{agg}=5,2 e 2,8, rispettivamente).⁵⁸

Una revisione sistematica con metanalisi, relativa a 10 studi sul "head covering" ha evidenziato:¹⁴⁶

- la prevalenza di "head covering" tra le vittime di SIDS è del 24.6% (IC 95%: 22.3%-27.1%) versus una prevalenza nei controlli (non deceduti) del 3.2% (IC 95%: 2.7%-3.8%). La prevalenza è più elevata nei tre studi antecedenti il maggior declino della incidenza della SIDS (36.1%) verso i 7 successivi (21.0%);
- il rischio di SIDS associato all'esposizione ha un valore di OR, aggiustato con analisi multivariata, pari 16.9 (IC 95%:12.6-22.7). Assumendo che l' "head covering" sia in relazione causale con la SIDS, i dati suggeriscono che il rischio attribuibile di popolazione sia del 27.1% (IC 95%:24.7%-29.4%);
- in 4 studi è stata posta la domanda ai genitori se "avessero precedentemente trovato il bambino con la testa coperta da lenzuola o coperte"; tale evento è stato riportato con analoga frequenza nei due gruppi (OR_{agg.} 1.1: IC 95% 0.9-1.4).

Gli Autori della revisione sottolineano le scarse conoscenze relative al ruolo che l' "head covering" assume nella patogenesi della SIDS: da un lato i dati non supportano completamente né l'ipotesi di un ruolo nell'ipossia-iperapnea né quello dell'ipertemia, ma d'altra parte non vi sono prove che l' "head covering" sia il risultato di una agitazione del bambino nella fase terminale. Stante questo difetto di conoscenze i dati supportano comunque interventi atti a prevenire l'esposizione.^{54,147}

- La condivisione del letto (bed sharing)

La condivisione del letto nei primi mesi di vita è una pratica molto diffusa che può aiutare ad avviare e a proseguire l'allattamento al seno specie nel primo periodo di vita del bambino e, come tale, è preferita da alcuni genitori. Fino al 2004 si riteneva che tale pratica fosse sicura in assenza di alcune condizioni che aumentavano il rischio di SIDS (genitori fumatori; consumo di alcool da parte dei genitori o assunzione di farmaci che interferiscono con il sonno alterando la capacità di risveglio; condizioni di sovraffollamento in casa; condizioni di stanchezza inusuali e tali da rendere difficile la risposta alle sollecitazioni del bambino).^{145,148}

Si raccomandava quindi di evitare la condivisione del letto in presenza di queste condizioni.

Negli ultimi due anni sono stati pubblicati alcuni studi che hanno messo in dubbio la sicurezza della condivisione del letto con i genitori, tanto da portare ad una modificazione delle raccomandazioni dell'American Academy of Pediatrics (AAP).⁵⁴

Nel documento dell'AAP vengono citati in modo particolare due studi caso-controllo: uno studio realizzato in 20 regioni Europee²⁷ ed uno, più recente, realizzato in Scozia.¹⁴⁹ Entrambi evidenziano un aumentato rischio di SIDS nei bambini piccoli (soprattutto le 8 e le 11 settimane di vita rispettivamente) che condividono il letto con i genitori, rischio che sarebbe indipendente dalla esposizione al fumo dei genitori.

Nello studio europeo è stato rilevato, per le madri che hanno fumato in gravidanza, un aumento del rischio di SIDS legato alla condivisione del letto durante le prime settimane di vita [OR=27 (IC 95% 13-55)].²⁷ Tale rischio è in parte attribuibile al consumo di alcol da parte della madre (aumento dell'OR di 1,66 per ogni bicchiere bevuto). Per le madri che non hanno fumato in gravidanza, il rischio derivante dalla condivisione del letto è più basso [OR=2,4 (IC 95% 1,2-4,6)] ed è significativo solo nelle prime 8 settimane di vita. Secondo gli autori il 36% dei casi di SIDS sarebbero attribuibili al fatto che il bambino dorme in una stanza diversa da quella dei genitori ed il 16% alla condivisione del letto con i genitori. Va segnalato che gli autori non hanno distinto tra condivisione del letto e condivisione di divani o poltrone, dove si sa essere più alto il rischio di SIDS.^{150,151,152}

Il secondo lavoro, ha reclutato 123 casi di SIDS e 263 controlli. All'analisi multivariata la condivisione della superficie su cui si dorme è risultata essere associata a SIDS [OR= 2,9 (IC 95% 1,4-5,9)], specie nei bambini con meno di 11 settimane [OR=10,2 (IC 95% 2,9-34,8)].¹⁴⁸ Come già evidenziato da altri studi, il rischio maggiore deriva dalla condivisione del divano. L'associazione rimane anche in caso di madre non fumatrice [OR= 8 (IC 95% 1,2-53)] e nei bambini ancora allattati al seno [OR =1,31 (IC 95% 1,29-1,33)]. Non è però chiaro dai risultati se il tipo di alimentazione del bambino sia stata inserita nei modelli multivariati. Il limite principale del lavoro è legato al fatto di non aver richiesto alle donne informazioni sul fumo in gravidanza, ma solo su quello attuale, né sul consumo di alcolici e non è riportata la definizione utilizzata per l'allattamento al seno.

Gli autori concludono che la condivisione del materasso per dormire, il dormire in una stanza diversa da quella dei genitori ed il condividere il letto con genitori fumatori sono associati ad un rischio aumentato di SIDS e che in Scozia

l'associazione con la condivisione del letto si mantiene anche per madri non fumatrici e madri di bambini ancora allattati al seno.

Una revisione sistematica della letteratura su rischi e benefici della condivisione del letto con i genitori, basandosi sui risultati di 27 studi ha evidenziato che:¹⁵³

- ci sono evidenze consistenti del maggior rischio di SIDS nei genitori fumatori; nei genitori non fumatori le evidenze sono meno consistenti e i dati disponibili non sono sufficienti per stabilire in maniera convincente un'associazione;
- il rischio di SIDS in caso di condivisione del letto è maggiore nei bambini più piccoli;
- la condivisione del letto ha un'associazione positiva con l'allattamento al seno ma i dati disponibili non sono sufficienti a stabilire un nesso causale.

Vi sono studi che supportano l'ipotesi che la pratica della condivisione del letto sia particolarmente a rischio nelle prime 12 settimane di vita.^{27,145}

Uno studio ha analizzato le principali modificazioni epidemiologiche della SIDS rilevate negli ultimi 20 anni in una regione del Regno Unito, rilevando che la proporzione di bambini morti durante la condivisione del letto con i genitori è aumentata nel periodo studiato dal 12% al 50%, anche se il reale numero di morti per SIDS nel letto dei genitori si è dimezzato.⁵⁷ La proporzione sembra essere aumentata in parte perché le campagne "Dormire sul dorso" hanno portato a una maggiore riduzione delle morti nei bambini che dormono da soli e in parte per l'aumento nel numero di morti di bambini che dormivano con i genitori su un divano. Da segnalare, tuttavia, che altri studi antropologici hanno rilevato come vi sia una bassa incidenza di SIDS in alcune società caratterizzate culturalmente da un vasto ricorso alla "condivisione del letto".¹⁵⁴

Secondo uno studio tedesco, condotto in epoca successiva alle campagne "Dormire sul dorso" e relativo ai principali fattori di rischio legati all'ambiente in cui il bambino è messo a dormire, possono costituire un rischio: la condivisione del letto, i cuscini, i piumini, e il dormire al di fuori della camera da letto (comprese le case di amici e parenti), e, sempre, la posizione prona; mentre conserverebbe un effetto protettivo (vedi oltre) l'uso del succhiotto.¹⁵⁵

- Lo svantaggio socio-economico

Il basso livello socio-economico è da tempo considerato un significativo fattore di rischio per SIDS. Una revisione con metanalisi condotta su lavori pubblicati tra il 1966 ed il 2002 ha consentito di selezionare 52 studi osservazionali

(30 caso-controllo e 22 di coorte); in 51 di questi è stata rilevata una associazione tra morte improvvisa e inattesa (SUID) e basso livello socio-economico.¹⁵⁶ La revisione riporta la sintesi dei diversi studi, ma non è stato possibile effettuare una metanalisi dei dati. Gli indicatori di svantaggio socio-economico utilizzati variano nei diversi studi comprendendo: bassa scolarità materna, disoccupazione materna o del partner, madre non coniugata, giovane età materna, residenza in aree povere, punteggi di deprivazione o classi sociali standardizzate, ..).

In 33 studi sono state utilizzate misure dello svantaggio socio-economico, in 32 casi il rischio SIDS risulta proporzionale (gradiente esposizione-effetto) al grado di povertà. In 16 studi è riportato un aggiustamento del rischio per possibili variabili confondenti (fumo materno, peso alla nascita, etnia, sesso posizione nel sonno, cure prenatali,..): il livello socio-economico si è rivelato un fattore di rischio indipendente in 15 studi.

L'analisi dell'associazione è resa complessa dal fatto che alcuni dei fattori di rischio associati alla SIDS (fumo materno, basso peso e nascita pretermine, condivisione del letto, ..) presentano una più elevata frequenza nella popolazione con svantaggio socio-culturale. E' stato precedentemente sottolineato come i dati del Rapporto nascita 2009, evidenzino come le popolazioni con svantaggio abbiano una maggiore probabilità di continuare a fumare in gravidanza.¹³⁷ Un'analoga osservazione si può fare, utilizzando i dati di tale Rapporto, rispetto alla nascita pretermine e al basso peso:

- il rischio per donne con scolarità medio-bassa di avere un figlio di peso inferiore ai 2500 g. presenta un OR:1.58 (IC 95%: 1.46-1.71); di avere un figlio di peso inferiore ai 1500 g un OR:1.58 (IC 95%: 1.30-1.93);
- il rischio per donne con scolarità medio-bassa di avere un figlio pretermine (e.g.<37 settimane) presenta un OR:1.39 (IC 95%: 1.29-1.49); di avere un figlio con grave prematurità (e.g.<32 settimane) un OR:1.52 (IC 95%: 1.26-1.84).

Da sottolineare come lo svantaggio socio-culturale determini una minore aderenza alle raccomandazioni di carattere preventivo^{8,9,58-60} nonché un minor utilizzo dei servizi in epoca prenatale,^{58,157} ciò comporta nel tempo, con la riduzione dell'incidenza di SIDS, un sempre maggior ruolo dell'associazione tra SIDS e svantaggio. Questo fattore di rischio può essere modificato sia a livello di politiche macro (diversa distribuzione del reddito, sviluppo dello stato sociale), sia con una maggiore attenzione ai gruppi svantaggiati nei processi di trasferimento delle conoscenze.

- Gli episodi apparentemente rischiosi per la vita - "Apparent Life-Threatening Events"

Crisi di apnea associate a variazioni del colorito cutaneo (pallore, cianosi o eritrosi) e del tono muscolare (ipotonia o rigidità), sono riportate in letteratura, in una percentuale estremamente variabile (0,6-10‰) dei lattanti nei primi mesi di vita. Questi episodi, che comportano la richiesta di una stimolazione vigorosa (e qualche volta manovre rianimatorie), sono stati definiti nel 1986 dal National Institutes of Health Consensus Development Conference on Infantile Apnea "Apparent Life-Threatening Events" (episodi apparentemente rischiosi per la vita) o ALTE.¹⁵⁸

Questo termine sostituisce quello di "near miss for SIDS", poiché non si ha la certezza che in tutti i casi tali eventi critici rappresentino delle morti improvvise fortunatamente mancate. I lattanti con storia clinica di ALTE costituiscono un gruppo eterogeneo, hanno in genere un'età uguale o leggermente inferiore rispetto ai bambini che muoiono per SIDS e, nella maggior parte dei casi, vanno incontro a tali episodi durante il giorno, quando la sorveglianza dei genitori è maggiore.

La stima dell'incidenza di ALTE varia da 0.58/1000 nati vivi in uno studio condotto in Olanda,¹⁵⁹ al 2.46‰ in uno studio condotto nel Tirolo.¹⁶⁰ L'applicazione di metodi di indagine rigorosi consente di porre diagnosi eziologica in circa la metà dei casi, mentre i rimanenti risultano idiopatici (IALTE).¹⁶⁰

Alcuni studi hanno valutato la relazione tra ALTE e SIDS:

- uno studio ha analizzato, in due distinte casistiche, i fattori di rischio in 58 casi di ALTE (e 56 controlli) e in 244 casi di SIDS (e 868 controlli).¹⁶¹ Le prevalenze di: posizione prona, esposizione al fumo materno, il mancato allattamento al seno, la bassa scolarità materna e la giovane età risultano più elevata nei casi con SIDS rispetto a quelli soggetti ad ALTE. Quando si confrontano i dati dei casi di ALTE che sopravvivono con quelli che successivamente muoiono per SIDS si evidenzia che la prevalenza di posizione prona è, rispettivamente il 13.8% versus il 38.9% e la prevalenza di madre fumatrice 20.7% versus 72.2%. Tuttavia è da segnalare che l'incidenza di ALTE nei casi di SIDS è del 7.4% mentre nei controlli (di SIDS) è pari all'1.9%;
- dati non concordanti con i precedenti sono rilevati in uno studio relativo a 153 soggetti con ALTE che ha confrontato i fattori di rischio con quelli rilevati in 5 studi relativi alla SIDS: si evidenzia una minore frequenza, nei casi di ALTE, di nati di basso peso per età gestazionale (9 vs. 19%), di nati di basso peso, di madri con età inferiore a 18 anni (5% vs. 11%). Il fumo

materno, il sesso, l'età gestazionale e i nati di peso molto basso presentano frequenze simili nei due gruppi.¹⁶²

Nel complesso i diversi Autori concordano che ALTE e SIDS non possano essere considerate diverse manifestazioni della stessa malattia.

- Familiarità

Il rischio di ricorrenza di SIDS nei fratelli di un caso indice, studiato la prima volta nel 1980 fu stimato circa 10 volte maggiore rispetto alla popolazione generale.¹⁵¹ Il problema è stato affrontato da due studi condotti sul Registro nascite Norvegese e nel Regno Unito: il rischio relativo si aggira intorno a un valore di 5.^{27,163}

Uno studio evidenzia che il 90% dei decessi registrati in una famiglia con precedente episodio di SIDS sarebbero "naturali".¹⁶⁴ Questa analisi ha suscitato un vasto dibattito in quanto sarebbero stati classificati come morti naturali i decessi "da causa non determinata" inducendo ad una sottostima dei casi di SIDS e di morti "non accidentali".¹⁶⁵

Una revisione di 8 studi (rischio di ricorrenza tra 1.7 e 10.1), condotti in Inghilterra dal 1970, è stata valutata secondo tre criteri: accuratezza degli accertamenti diagnostici, adeguatezza della valutazione della "scena" e qualità dei controlli scelti: la qualità degli studi è scarsa e ciò può comportare una sovrastima del rischio.¹⁶⁶

Uno studio evidenzia come un eventuale secondo evento sarebbe indipendente dal primo, a patto di tenere debitamente in conto nella stima del rischio della presenza dei vari fattori, tra cui la giovane età materna, la parità, il fumo e il livello socio-economico.¹⁶⁷ La complessità nel calcolo del rischio di ricorrenza porta a due raccomandazioni: l'indicazione ad una "prudente" comunicazione alle famiglie (il rischio è basso) e, nello stesso tempo, un'attenta valutazione dei fattori che possono aumentare tale rischio.¹⁶⁸

- Le vaccinazioni

Il sospetto di una possibile associazione fra le vaccinazioni per difterite-tetano-pertosse e la SIDS non ha avuto conferma in una serie di studi epidemiologici.^{169,170} Al contrario, uno studio condotto in Germania evidenzia un maggior rischio di SIDS nei bambini non sottoposti a vaccinazione o sottoposti ad essa tardivamente.¹⁷¹

Una revisione sistematica con metanalisi, su 9 studi caso-controllo, mostra un effetto protettivo delle vaccinazioni: OR 0,58 (IC 95% da 0,46 a 0,73). Il risultato è confermato anche dalla metanalisi dei 4 studi che presentano un OR aggiustato con l'analisi multivariata.¹⁷²

Nonostante ciò, delle 100 morti improvvise riportate dal "Vaccine Adverse Event Reporting System" dal 1997 al 1998 negli USA circa la metà, sono state attribuite alla SIDS.¹⁷³

- Mancato allattamento al seno

L'allattamento al seno è associato a molteplici effetti benefici sulla salute del bambino e, come recentemente riportato, anche ad una riduzione della mortalità infantile, ma non a quella specifica per SIDS.¹⁵²

Questi risultati sono sostanzialmente sovrapponibili a quelli derivati dai circa trenta studi epidemiologici che non sono sufficientemente probanti nel dimostrare un chiaro effetto protettivo dell'allattamento al seno nei riguardi della SIDS. Anche se alcuni studi sembrerebbero dimostrare tale effetto, ciò accade solo quando essi sono eseguiti in analisi univariata, per cui la riduzione del rischio di SIDS delle madri che allattano è determinata principalmente alla presenza di altri fattori protettivi, ad esempio il non fumare, che si associano a questa pratica piuttosto che all'allattamento di per sé.

Pochi studi hanno confermato, anche dopo aggiustamento, il ruolo protettivo dell'allattamento al seno o hanno messo in evidenza un effetto dose-risposta, con rischio ridotto in presenza di allattamento al seno più prolungato. Va comunque sottolineato che la misura dell'esposizione all'allattamento al seno è inconsistente e imprecisa tra i diversi studi, vista la raccolta retrospettiva dei dati e il mancato utilizzo di definizioni precise.

Uno studio condotto in Germania sembra mettere in rilievo l'effetto protettivo dell'allattamento al seno.¹⁷⁴ Il 49.6% di casi e l'82.9% dei controlli è allattato al seno a 2 settimane di età. L'allattamento materno esclusivo a 1 mese di età dimezza il rischio. Le curve di sopravvivenza dell'allattamento al seno hanno mostrato che sia l'allattamento materno parziale che quello esclusivo sono associati con una riduzione del rischio di SIDS. Lo studio ha una particolare importanza in quanto analizza il peso dei vari fattori di rischio in un contesto storico-geografico in cui ormai la posizione prona è quasi scomparsa (4% circa).

- Il succhiotto

Una revisione sistematica con metanalisi, che analizza sette studi caso-controllo, evidenzia una significativa riduzione del rischio associata a questa pratica. Il meccanismo di tale effetto protettivo non è chiaro, ma potrebbe essere legato a una più bassa soglia di risveglio nei bambini che usano il succhiotto.¹⁷⁵

Se si considera come riferimento l'utilizzo del succhiotto durante il sonno abituale, il suo effetto protettivo presenta un OR:0,90 (IC 95% 0,79-1,03) e OR:0,71 (IC 95% 0,59-0,85) considerando rispettivamente l'OR univariato e quello multivariato degli studi originali. Se si considera come riferimento l'utilizzo del succhiotto durante l'ultima notte, si osserva un aumento dell'effetto protettivo con OR:0,47 (IC 95% 0,40-0,55) e OR:0,39 (IC 95% 0,31-0,50). Una revisione, che oltre ai 7 studi caso controllo, prende in esame anche uno studio prospettico, giunge a risultati analoghi.¹⁷⁶

La diversità dei dati, a seconda del riferimento utilizzato, ha determinato un dibattito relativo alla correttezza metodologica di utilizzare come misura di esposizione il cosiddetto ultimo sonno (last sleep), critica che naturalmente non è limitata al caso del succhiotto, potendo estendersi a tutti gli studi che prendono in considerazione l'ultimo sonno per qualsiasi fattore potenzialmente in causa nella genesi della SIDS.¹⁷⁷

La tesi è che, per definizione, l'ultimo sonno prima di morire è una cosa che solo i bambini morti per SIDS (casi) possono avere avuto, ma non i controlli, cioè i bambini che vivono e stanno bene. Per poterli comparare ai bambini morti si ricorre ad un ultimo sonno di riferimento, che di solito è l'ultimo sonno prima dell'intervista e che assomiglia in realtà al sonno abituale (usual sleep). Questo confronto tra quanto accaduto nell'ultimo sonno prima del decesso in chi è morto, rispetto a quello che è successo nell'ultimo sonno prima dell'intervista in chi non è morto, genera perplessità; sarebbe più corretto confrontare i sonni abituali dei due gruppi.

Una difficoltà nella implementazione dell'utilizzo del succhiotto per prevenire la SIDS è rappresentata dal timore che tale pratica interferisca con il successo dell'allattamento al seno.¹⁷⁸ Una revisione sistematica sul rapporto tra uso del succhiotto e allattamento al seno, basata su 4 RCT, di cui uno su soggetti pretermine (circa 300) e tre su nati a termine (oltre 1500 soggetti), non ha evidenziato un'associazione significativa tra utilizzo del succhiotto e insuccesso dell'allattamento.¹⁷⁹

BIBLIOGRAFIA

- 1 Willinger M, James LS, Catz C. Defining the sudden infant death syndrome (SIDS): deliberation of an expert panel convened by the Nation Institute of Child Health and Human. *Develop Pediatr Pathol* 1991;11:677-84
- 2 Byard RW, Marshall D. An audit of the use of definitions of sudden infant death syndrome (SIDS). *J Forensic Leg Med* 2007;14:453-5
- 3 Vennemann M, Bajanowski T, Butterfass-Bahloul T et al.. Do risk factors differ between explained sudden unexpected death in infancy and sudden infant death syndrome?. *Arch Dis Child*. 2007;92(2):133-6
- 4 Opdal SH, Rognum TO. The sudden infant death syndrome gene: does it exist? *Pediatrics* 2004;114(4):e506-12
- 5 Schwartz PJ, Stramba-Badiale M, Segantini A, et al. Prolongation of the QT interval and the sudden infant death syndrome. *NEJM* 1998;338:1709-14
- 6 Arnestad M, Crotti L, Rognum TO, et al. Prevalence of long-QT syndrome gene variants in sudden infant death syndrome. *Circulation* 2007;115:361-7
- 7 American Academy of Pediatrics. Hymel KP and the Committee on Child Abuse and Neglect. Distinguishing Sudden Infant Death Syndrome from child abuse fatalities. *Pediatrics* 2006;118(1):421-7
- 8 Moon RY, Horne RS, Hauck FR. Sudden infant death syndrome. *Lancet*. 2007;370(9598):1578-87
- 9 Kinney HC, Thach Bt. The Sudden Infant Death Syndrome. *NEJM* 2009;361(8):795-805
- 10 Centers for Disease Control and Prevention. Guidelines for death scene investigation of sudden, unexplained infant deaths: recommendations of the interagency panel on sudden infant death syndrome. *MMWR* 1996; 45 (RR-10)
- 11 Krous HF. Instruction and reference manual for the International Standardized Autopsy Protocol for Sudden Unexpected Infant Death. *J SIDS Infant Mortality* 1996; 1: 203-46
- 12 Montomoli C, Monti MC, Stramba-Badiale M et al. Mortality due to sudden infant death syndrome in Northern Italy, 1990-2000: a baseline for the assessment of prevention campaigns. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2004;18(5):336-43
- 13 Maturri L, Martini I, Rossi L. SIDS in the Milan area: epidemiologic study of 38 cases. *Ann Ist Super Sanita* 1993;29(3):457-63
- 14 SIDS. Morte improvvisa del lattante. Istituzioni, cultura e comunità. Atti del I convegno nazionale, Firenze, 25/26 febbraio 1994. A cura di GP Donzelli e R Piumelli
- 15 Hauck FR, Tanabe KO. International trends in sudden infant death syndrome: stabilization of rates requires further action. *Pediatrics* 2008;122:660-6.
- 16 Filiano JJ, Kinney HC. A perspective on neuropathologic findings in victims of the sudden infant death syndrome: the triple-risk model. *Biol Neonate* 1994;65: 194-7
- 17 Gunteroth WG, Spiers PS. The triple risk hypotheses in sudden infant death syndrome. *Pediatrics* 2002;110(5):e64
- 18 Ramanathan R, Corwin MJ, Hunt CE, et al. Cardiorespiratory events recorded on home monitors: comparison of healthy infants with those at increased risk for SIDS. *JAMA* 2001;285:2199-207
- 19 Fifer WP, Myers MM, Sahni R, et al. Interactions between sleeping position and feeding on cardiorespiratory activity in preterm infants. *Dev Psychobiol* 2005;47:288-96
- 20 Kahn A, Grosswasser J, Rebuffat E et al. Sleep and cardiorespiratory characteristics of infant victims of sudden death: a prospective case-control study. *Sleep* 1992;15:287-92
- 21 Schechtman VL, Harper RM, Wilson AJ, Southall DP. Sleep state organization in normal infants and victims of the sudden infant death syndrome. *Pediatrics* 1992;89:865-70
- 22 Kato I, Franco P, Grosswasser J et al. Incomplete arousal processes in infants who were victims of sudden death. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;168:1298-301
- 23 Paterson DS, Trachtenberg FL, Thompson EG, et al. Multiple serotonergic brainstem abnormalities in sudden infant death syndrome. *JAMA* 2006;296:2124-32
- 24 Pasquale-Styles MA, Tackitt PL, Schmidt CJ. Infant death scene investigation and the assessment of potential risk factors for asphyxia: a review of 209 sudden unexpected infant deaths. *J Forensic Sci* 2007; 52:924-9
- 25 Vege A, Ole Rognum T. Sudden infant death syndrome, infection and inflammatory responses. *FEMS Immunol Med Microbiol*. 2004;42(1):3-10
- 26 Weber MA, Klein NJ, Hartley JC et al. Infection and sudden unexpected death in infancy: a systematic retrospective case review. *Lancet*. 2008;371(9627):1848-53
- 27 Carpenter RG, Irgens LM, Blair PS et al. Sudden unexplained infant death in 20 regions in Europe: case control study. *Lancet* 2004;363(9404):185-91
- 28 Goldwater PN. SIDS pathogenesis: pathological findings indicate infection and inflammatory responses are involved. *FEMS Immunol Med Microbiol*. 2004;42(1):11-20
- 29 Buzzetti R, Ronfani L. Epidemiologia e fattori di rischio della SIDS. In: Piumelli R. SIDS. Conoscerla per ridurre il rischio. Editteam, 2008;4-22
- 30 Hunt CE, Hauck FR. Sudden infant death syndrome. *CMAJ* 2006;174(13):1861-9
- 31 Bhat RY, Hannam S, Pressler R et al. Effect of prone and supine position on sleep, apnea and arousal in preterm infants. *Pediatrics* 2006;118:101-7
- 32 Horne RS, Ferens D, Watts AM et al. The prone sleeping position impairs arousability in term infants. *J Pediatr* 2001;138:811-6

- 33 Kahn A, Grosswasser J, Sottiaux M et al. Prone or supine body position and sleep characteristics in infants. *Pediatrics* 1993;91:1112-5
- 34 Ariagno RL, van Liempt S, Mirmiran M. Fewer spontaneous arousals during prone sleep in preterm infants at 1 and 3 months corrected age. *J Perinatol.* 2006;26(5):306-12
- 35 Galland BC, Reeves G, Taylor BJ, Bolton DP. Sleep position, autonomic function and arousal. *Arch dis Child Fetal Neonatal Ed* 1998;78:F189-94
- 36 Horne RS, Bandopadhyay P, Vitkovic J et al. Effects of age and sleeping position on arousal from sleep in preterm infants. *Sleep* 2002;25:746-50
- 37 Tuladhar R, Harding R, Cranage SM et al. Effects of sleep position, sleep state and age on heart rate responses following provoked arousal in term infants. *Early Hum Dev* 2003;71:157-69
- 38 Tuladhar R, Harding R, Adamson TM, Horne RS. Heart rate responses to non-arousing trigeminal stimulation in infants: effects of sleep position, sleep state and postnatal age. *Early Hum Dev* 2005;81:673-81
- 39 Weese-Mayer DE. Sudden infant death syndrome: is serotonin the key factor? *JAMA.* 2006;296(17):2143-4
- 40 Lagercrantz H, Wennergren G. Another new theory explaining the cause of SIDS. *Acta Paediatr.* 2007;96(2):151-2
- 41 Horne RS, Ferens D, Watts AM et al. Effects of maternal tobacco smoking, sleeping position and sleep state on arousal in healthy term infants. *Arch dis Child Fetal Neonatal Ed* 2002;87:F100-5
- 42 Sawنامي H, Jackson T, Murphy T et al. The effect of maternal smoking on respiratory and arousal patterns in preterm infants during sleep. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;169:733-8
- 43 Parslow PM, Cranage SM, Adamson TM et al. Arousal and ventilatory responses to hypoxia in sleeping infants: effects of maternal smoking. *Respir Physiol Neurobiol* 2004;140:77-87
- 44 Beal SM. Sudden infant death syndrome in South Australia 1968-97. Part I: changes over time. *J Paediatr Child Health* 2000;36:540-7
- 45 Hunt CE. Sudden infant death syndrome and other causes of infant mortality: diagnosis, mechanisms, and risk for recurrence in siblings. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:346-57
- 46 Weese-Mayer DE, Ackerman MJ, Marazita ML, Berry-Kravis EM. Sudden infant death syndrome: review of implicated genetic factors. *Am J Med Genet A* 2007; 143:771-88
- 47 Hunt CE. Gene-environment interactions: implications for sudden unexpected deaths in infancy. *Arch Dis Child* 2005; 90:48-53
- 48 Duncan JR, Randall LL, Belliveau RA, et al. The effect of maternal smoking and drinking during pregnancy upon (3)Hnicotine receptor brainstem binding in infants dying of the sudden infant death syndrome: initial observations in a high risk population. *Brain Pathol* 2008;18:21- 31
- 49 Rubens DD, Vohr BR, Tucker R et al. Newborn oto-acoustic emission hearing screening tests: preliminary evidence for a marker of susceptibility to SIDS. *Early Hum Dev.* 2008;84(4):225-9
- 50 Rosenfeld CR. Newborn hearing screen results for infants that died of SIDS in Michigan 2004-2006. *Early Hum Dev.* 2008;84(6):699
- 51 Hamill T, LimG. Otoacoustic emissions does not currently have ability to detect SIDS. *Early Hum Dev.* 2008;84(5):373
- 52 Krous HF, Byard RW. Newborn hearing screens and SIDS. *Early Hum Dev.* 2008;84(5):371
- 53 American Academy of Pediatrics Task Force on Sudden Infant Death Syndrome. The changing concept of sudden infant death syndrome: diagnostic coding shifts, controversies regarding the sleeping environment, and new variables to consider in reducing risk. *Pediatrics* 2005;116(5):1245-55.
- 54 Hauck FR, Tanabe KO. SIDS. *Clin Evid* 2009;6:315-27
- 55 Hauck FR, Signore C, Fein SB, Raju TN. Infant sleeping arrangements and practices during the first year of life. *Pediatrics.* 2008;122 Suppl 2:S113-20
- 56 ICONA 2003. Indagine nazionale sulla copertura vaccinale e altri argomenti di salute nel secondo anno di vita. Risultati disponibili sul web *URL: <http://www.epicentro.iss.it/temi/vaccinazioni/sintesi-icona.asp>*
- 57 Blair PS, Sidebotham P, Berry PJ, et al. Major epidemiological changes in sudden infant death syndrome: a 20-year population-based study in the UK. *Lancet* 2006;367:314-9
- 58 Hauck FR, Herman SM, Donovan M, et al. Sleep environment and the risk of sudden infant death syndrome in an urban population: the Chicago Infant Mortality Study. *Pediatrics* 2003;111:1207-14
- 59 Corwin MJ, Lesko SM, Heeren T, et al. Secular changes in sleep position during infancy: 1995-1998. *Pediatrics* 2003;111: 52-60
- 60 Colson ER, Levenson S, Rybin D, et al. Barriers to following the supine sleep recommendation among mothers at four centers for the Women, Infants, and Children Program. *Pediatrics* 2006;118:e243-50
- 61 Committee on Fetus and Newborn, American Academy of Pediatrics. Apnea, sudden infant death syndrome, and home monitoring. *Pediatrics* 2003;111:914-7
- 62 Goldenberg I, Zareba W, Moss AJ. Long QT syndrome. *J Am Coll Card* 2008;51:2291-300
- 63 Schwartz PJ, Stramba-Badiale M, Crotti L et al. Prevalence of the congenital long-QT syndrome *Circulation.* 2009;120:1761-7
- 64 Maron BJ, Clark CE, Goldstein RE, Epstein SE. Potential role of QT interval prolongation in sudden infant death syndrome. *Circulation* 1976; 54:423- 30
- 65 Schwartz PJ. Cardiac sympathetic innervation and the sudden infant death syndrome: a possible pathogenetic link. *Am J Med* 1976;60:167-172
- 66 Ariagno RL, Mirmiran M, Adams MM et al. Effect of position on sleep, heart rate variability, and QT interval in preterm infants at 1 and 3 months' corrected age. *Pediatrics.* 2003;111(3):622-5
- 67 Baker SS, Milazzo AS Jr, Valente AM et al. Measures of cardiac repolarization and body position in infants. *Clin Pediatr (Phila).* 2003;42(1):67-70

- 68 Schaffer MS, Trippel DL, Buckles DS et al. The longitudinal time course of QTc in early infancy. Preliminary results of a prospective sudden infant death syndrome surveillance program. *J Perinatol.* 1991;11(1):57-62
- 69 Schwartz PJ, Montemerlo M, Facchini M et al. The QT interval throughout the first 6 months of life: a prospective study. *Circulation.* 1982;66(3):496-501
- 70 Tonkin SL, Clarkson PM. A view from New Zealand: Comments on the prolonged QT theory of SIDS causation. *Pediatrics* 1999;103:818-9
- 71 Mastroiacovo P, Maggio L, Miceli Sopo S et al. Prevenzione primaria della SIDS. Le evidenze disponibili per fornire raccomandazioni ai genitori. *Prospettive in Pediatria* 2000;30:289-301
- 72 Zupancic JA, Triedman JK, Alexander M, et al. Cost-effectiveness and implications of newborn screening for prolongation of QT interval for the prevention of sudden infant death syndrome. *J Pediatr* 2000;136:481-9
- 73 Van Langen IM, Wilde AAM. Newborn screening to prevent sudden cardiac death? 1: Heart Rhythm 2006;3(11):1356-9
- 74 Franco P, Groswasser J, Scaillet S et al. QT interval prolongation in future SIDS victims: a polysomnographic study. *Sleep.* 2008;31(12):1691-9
- 75 Southall DP, Arrosmith WA, Stebbens V, Alexander JR. QT interval measurements before sudden death syndrome. *Arch Dis Child* 1986; 61:327-33
- 76 Kukolich, et al. Sudden infant death syndrome: normal QT interval on ECG of relatives. *Pediatrics* 1977;60:51-4
- 77 Dolara A, Rusconi F, Buiatti E. La teoria del QT prolungato e la SIDS: prospettive di ricerca e difficoltà applicative. *Quaderni ACP* 2004; 11(6): 258-261
- 78 Schwartz PJ, Priori SG, Dumaine R, et al. A molecular link between the infant death syndrome and the long-QT syndrome. *N Engl J Med* 2000;343:262-7
- 79 Schwartz PJ, Priori SG, Bloise R, et al. Molecular diagnosis in a child with sudden infant death syndrome. *Lancet* 2001;358:1342-3
- 80 Wedekind H, Smits SG, Napolitano C, et al. A molecular link between the sudden infant death syndrome and the long-QT syndrome. *N Engl J Med* 2001;104:1158-64
- 81 Ackerman MJ, Siu BL, Sturner WQ, et al. Postmortem molecular analysis of SCN5A defects in sudden infant death syndrome. *JAMA* 2001; 286:2264-9
- 82 Wedekind H, Bajanowski T, Friederich P et al. Sudden infant death syndrome and long QT syndrome: an epidemiological and genetic study. *Int J Legal Med.* 2006;120(3):129-37
- 83 Schwartz PJ, Garson A Jr., Paul T, and Task Force of the European Society of Cardiology. Guidelines for the interpretation of the neonatal electrocardiogram. *Eur Heart J* 2002;23:1329-1344
- 84 Wedekind H, Burde D, Zumhagen S et al. QT interval prolongation and risk for cardiac events in genotyped LQTS-index children. *Eur J Pediatr.* 2009;168(9):1107-15
- 85 Medeiros-Domingo A, Kaku T, Tester DJ, et al. SCN4B-encoded sodium channel beta4 subunit in congenital long-QT syndrome. *Circulation* 2007;116:134-42
- 86 Towbin JA, Ackerman MJ. Cardiac sodium channel gene mutations and sudden infant death syndrome. Confirmation or Proof of concept? *Circulation* 2001;104:1092-3
- 87 Wang DW, Desai RR, Crotti L et al. Cardiac sodium channel dysfunction in sudden infant death syndrome. *Circulation* 2007;115(3):368-76
- 88 Tester DJ, Ackerman MJ. Sudden infant death syndrome: how significant are the cardiac channelopathies? *Cardiovasc Res.* 2005;67(3):388-96
- 89 Van Langen IM, Birnie E, Alders M et al. The use of genotype-phenotype correlations in mutation analysis for the long QT syndrome. *J Med Genet.* 2003;40(2):141-5
- 90 Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, et al. Effectiveness and limitations of beta-blocker therapy in congenital long-QT syndrome. *Circulation* 2000; 101:616-23
- 91 Priori SG, Napolitano C, Schwartz PJ, et al. Association of long QT syndrome loci and cardiac events among patients treated with β -blockers. *JAMA* 2004;292:1341-4.
- 92 Villain E, Denjoy I, Lupoglazoff JM et al. Low incidence of cardiac events with beta-blocking therapy in children with long QT syndrome. *Eur Heart J* 2004;25:1405-11
- 93 Vincent GM, Schwartz PJ, Denjoy I et al. High efficacy of beta-blockers in long-QT syndrome type 1: contribution of noncompliance and QT-prolonging drugs to the occurrence of beta-blocker treatment "failures". *Circulation.* 2009;119(2):215-21
- 94 Spazzolini C, Mullally J, Moss AJ et al. Clinical implications for patients with long QT syndrome who experience a cardiac event during infancy. *J Am Coll Cardiol.* 2009;54(9):832-7
- 95 Schwartz PJ, Spazzolini C, Crotti L. All LQT3 patients need an ICD: true or false? *Heart Rhythm.* 2009;6(1):113-20.
- 96 Crotti L, Celano G, Schwartz PJ. Tratto da Congenital long QT syndrome. *Orphanet J Rare Dis.* 2008; 3:18 [URL:http://www.orphana.net/consor/cgi-bin/index.php?lng=IT](http://www.orphana.net/consor/cgi-bin/index.php?lng=IT)
- 97 Stephenson EA, Berul CI. Electrophysiological interventions for inherited arrhythmia syndromes. *Circulation.* 2007;116(9):1062-80
- 98 Skinner JR. Is there a relation between SIDS and long QT syndrome? *Arch Dis Child* 2005;90(5):445-9
- 99 Chang RK, Rodriguez S, Gurvitz MZ. Electrocardiogram screening of infants for long QT syndrome: survey of pediatric cardiologists in North America. *J Electrocardiol.* 2010;43:4-7
- 100 Goldenberg I, Zareba W, Moss AJ. Long QT syndrome. *Curr Probl Cardiol* 2008;33:629-94
- 101 Schwartz PJ, Moss AJ, Vincent GM, Crampton RS. Diagnostic criteria for the long QT syndrome. An update. *Circulation.* 1993;88(2):782-4
- 102 Goldenberg I, Mathew J, Moss AJ et al. Corrected QT variability in serial electrocardiograms in long QT syndrome: the importance of the maximum corrected QT for risk stratification. *J Am Coll Cardiol.* 2006;48(5):1047-52

- 103 Ackerman MJ. Genetic testing for risk stratification in hypertrophic cardiomyopathy and long QT syndrome: fact or fiction? *Curr Opin Cardiol.* 2005;20(3):175-81
- 104 Priori SG, Napolitano C, Schwartz PJ. Low penetrance in the long-QT syndrome: clinical impact. *Circulation.* 1999;99(4):529-33
- 105 Taggart NW, Haglund CM, Tester DJ, Ackerman MJ. Diagnostic miscues in congenital long-QT syndrome. *Circulation.* 2007;115(20):2613-20
- 106 Green JM, Hewison J, Bekker HL et al. Psychosocial aspects of genetic screening of pregnant women and newborns: a systematic review. *Health Tech Assess* 2004; Vol 8: number 33
- 107 Schwartz PJ. Pro: Newborn ECG screening to prevent sudden cardiac death. *Heart Rhythm.* 2006;3(11):1353-5
- 108 Tester DJ, Ackerman MJ. Postmortem long QT syndrome genetic testing for sudden unexplained death in the young. *J Am Coll Cardiol.* 2007;49(2):240-6
- 109 Tester DJ, Ackerman MJ. Cardiomyopathic and channelopathic causes of sudden unexplained death in infants and children. *Annu Rev Med.* 2009;60:69-84
- 110 Zareba W, Moss AJ, Locati EH and International Long QT Syndrome Registry. Modulating effects of age and gender on the clinical course of long QT syndrome by genotype. *J Am Coll Cardiol.* 2003;42(1):103-9
- 111 Locati EH, Zareba W, Moss AJ et al. Age- and sex-related differences in clinical manifestations in patients with congenital long-QT syndrome: findings from the International LQTS Registry. *Circulation.* 1998;97(22):2237-44
- 112 Hobbs JB, Peterson DR, Moss AJ et al. Risk of aborted cardiac arrest or sudden cardiac death during adolescence in the long-QT syndrome. *JAMA.* 2006;296(10):1249-54
- 113 Sauer AJ, Moss AJ, McNitt S et al. Long QT syndrome in adults. *J Am Coll Cardiol.* 2007;49(3):329-37
- 114 Goldenberg I, Moss AJ, Peterson DR et al. Risk factors for aborted cardiac arrest and sudden cardiac death in children with the congenital long-QT syndrome. *Circulation.* 2008;117(17):2184-91
- 115 Priori SG, Schwartz PJ, Napolitano C et al. Risk stratification in the long-QT syndrome. *N Engl J Med.* 2003;348(19):1866-74
- 116 Priori SG, Napolitano C, Schwartz PJ et al. Association of long QT syndrome loci and cardiac events among patients treated with beta-blockers. *JAMA.* 2004;292(11):1341-4
- 117 Schwartz PJ, Priori SG, Spazzolini C et al. Genotype-phenotype correlation in the long-QT syndrome: gene-specific triggers for life-threatening arrhythmias. *Circulation.* 2001;103(1):89-95
- 118 Zareba W, Moss AJ, Schwartz PJ et al. Influence of genotype on the clinical course of the long-QT syndrome. International Long-QT Syndrome Registry Research Group. *N Engl J Med.* 1998;339(14):960-5
- 119 Gorgels AP, Al Fadel F, Zaman L et al. The long QT syndrome with impaired atrioventricular conduction: a malignant variant in infants. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 1998;9(11):1225-32
- 120 ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death) Developed in Collaboration With the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. *Journal of the American College of Cardiology* 2006; 48(5):e247-346
- 121 Quaglini S, Rognoni C, Spazzolini C et al. Cost-effectiveness of neonatal ECG screening for the long QT syndrome. *Eur Heart J* 2006;27(15):1824-32
- 122 Mitchell EA, Brunt JM, Everard C. Reduction in mortality from sudden infant death syndrome in New Zealand: 1986-92. *Arch Dis Child* 1994;70:291-4
- 123 Gilbert R, Salanti G, Harden M, See S. Infant sleeping position and the sudden infant death syndrome: systematic review of observational studies and historical review of recommendations from 1940 to 2002. *Int J Epidemiol.* 2005;34(4):874-87
- 124 Li DK, Petitti DB, Willinger M, et al. Infant sleeping position and the risk of sudden infant death syndrome in California, 1997-2000. *Am J Epidemiol* 2003;157:446-55
- 125 Mitchell EA. The changing epidemiology of SIDS following the national risk reduction campaigns. *Pediatr Pulmonol Suppl* 1997;16:117-9
- 126 Mitchell EA, Hutchison L, Stewart AW. The continuing decline in SIDS mortality. *Arch Dis Child* 2007; 92:625-6
- 127 Fleming PJ, Blair PS, Bacon C, et al. Environment of infants during sleep and risk of the sudden infant death syndrome: results of 1993-5 case control study for confidential inquiry into stillbirths and deaths in infancy. *BMJ* 1996;313:191-9
- 128 Hunt L, Fleming P, Golding J, the ALSPAC Study Team. Does the supine sleeping position have any adverse effects on the child? I. Health in the first 6 months. *Pediatrics* 1997;100:1-9
- 129 Dewey C, Fleming P, Golding J, the ALSPAC Study Team. Does the supine sleeping position have any adverse effects on the child? II. Development in the first 18 months. *Pediatrics* 1998;101:1-5
- 130 Hutchison L, Stewart A, Mitchell E. Infant sleep position, head shape concerns, and sleep positioning devices. *J Paediatr Child Health.* 2007;43(4):243-8
- 131 Ronfani L, Tamburini G. Progetto SEI+ UNO: valutazione dell'efficacia dell'informazione per la promozione della salute perinatale e infantile. *Epicentro*, dicembre 2002. Testo completo disponibile sul web URL: <http://www.epicentro.iss.it/problemi/materno/sei+1.asp>
- 132 Ronfani L, Di Mario S, Cuoghi C. La posizione nel sonno: confronto 2002-2005 nella Regione Emilia-Romagna. *Quaderni acp* 2008; 15(3):99 URL:<http://db.acp.it>
- 133 Brenner RA, Simons-Morton BG, Bhaskar B, et al. Prevalence and predictors of the prone sleep position among inner-city infants. *JAMA* 1998;280(4):341-6
- 134 Mitchell EA, Milerad J. Smoking and the sudden infant death syndrome. *Rev Environ Health* 2006;21:81-103
- 135 Mitchell EA. Recommendations for sudden infant death syndrome prevention: a discussion document. *Arch Dis Child.* 2007;92(2):155-9

- 136 Anderson ME, Johnson DC, Batal HA. Sudden Infant Death Syndrome and prenatal maternal smoking: rising attributed risk in the
Back to Sleep era. *BMC Med.* 2005;3:4
- 137 Regione Emilia Romagna. La nascita in Emilia Romagna. 6° Rapporto sui dati del Certificato di Assistenza alParto – Anno 2008.
URL: <http://www.saperidoc.it>
- 138 Ponsonby AL, Dwyer T, Gibbons LE, et al. Factors potentiating the risk of sudden infant death syndrome associated with the prone
position. *N Engl J Med* 1993;329:377-82
- 139 Williams SM, Taylor BJ, Mitchell EA. Sudden infant death syndrome: insulation from bedding and clothing and its effect modifiers.
Int J Epidemiol 1996;25:366-75
- 140 Scheers-Masters JR, Schootman M, Thach BT. Heat stress and sudden infant death syndrome incidence: a United States
population epidemiologic study. *Pediatrics* 2004;113:e586-92
- 141 Coleman-Phox K, Odouli R, Li DK. Use of a fan during sleep and the risk of sudden infant death syndrome. *Arch Pediatr Adolesc
Med.* 2008;162(10):963-8
- 142 Abramson H. Accidental mechanical suffocation in infants. *J Pediatr* 1944;25:404–13
- 143 Beal SM, Byard RW. Accidental death or sudden infant death syndrome? *J Paediatr Child Health* 1995;31:269-71
- 144 Wilson CA, Taylor BJ, Laing RM, et al. Clothing and bedding and its relevance to sudden infant death syndrome: further results
from the New Zealand Cot Death Study. *J Paediatr Child Health* 1994;30:506-12
- 145 Blair PS, Fleming PJ, Smith IJ, et al. Babies sleeping with parents: case-control study of factors influencing the risk of the sudden
infant death syndrome. CESDI SUDI research group. *BMJ* 1999;4;319:1457-61
- 146 Blair PS, Mitchell EA, Heckstall-Smith EM, Fleming PJ. Head covering - a major modifiable risk factor for sudden infant death
syndrome: a systematic review. *Arch Dis Child.* 2008;93(9):778-83
- 147 L'Hoir MP, Engelberts AC, van Well GT et al. Risk and preventive factors for cot death in The Netherlands, a low-incidence country.
Eur J Pediatr. 1998;157(8):681-8
- 148 Scragg R, Mitchell EA, Taylor BJ, et al. Bed sharing, smoking, and alcohol in the sudden infant death syndrome. New Zealand Cot
Death Study Group. *BMJ* 1993;307:1312–8
- 149 Tappin D, Ecob R, Brooke H. Bedsharing, roomsharing, and sudden infant death syndrome in Scotland: a case-control study. *J
Pediatr* 2005;147:32-7
- 150 Spencer N, Logan S. Sudden unexpected death in infancy and socioeconomic status: a systematic review. *J Epidemiol Community
Health* 2004;58(5):366-73
- 151 Peterson DR, Chinn NM, Fisher LD. The sudden infant death syndrome: repetitions in families. *J Pediatr* 1980;97:265-7
- 152 Chen A, Rogan WJ. Breastfeeding and the risk of postneonatal death in the United States. *Pediatrics* 2004;113:e435
- 153 Horsley T, Clifford T, Barrowman N, et al. Benefits and harms associated with the practice of bed sharing: a systematic review.
Arch Pediatr Adolesc Med 2007;161(3):237-45
- 154 McKenna JJ, Ball HL, Gettler LT. Mother-infant cosleeping, breastfeeding and sudden infant death syndrome: what biological
anthropology has discovered about normal infant sleep and pediatric sleep medicine. *Am J Phys Anthropol.* 2007;Suppl 45:133-61
- 155 Vennemann MM, Bajanowski T, Brinkmann B and GeSID Study Group.. Sleep environment risk factors for sudden infant death
syndrome: the German Sudden Infant Death Syndrome Study. *Pediatrics.* 2009;123(4):1162-70
- 156 Spencer N, Logan S. Sudden unexpected death in infancy and socioeconomic status: a systematic review. *J Epidemiol Community
Health* 2004;58(5):366-73
- 157 Hoffman HJ, Hillman LS. Epidemiology of the sudden infant death syndrome: prenatal, neonatal and postneonatal risk factors. *Clin
Perinat* 1992;19:717-37
- 158 National Institutes of Health Consensus Development Conference on Infantile Apnea and Home Monitoring, Sept 29 to Oct 1,
1986. *Pediatrics* 1987;79:292-9
- 159 Semmekrot BA, van Sleuwen BE, Engelberts AC et al. Surveillance study of apparent life-threatening events (ALTE) in the
Netherlands. *Eur J Pediatr.* 2009 Jun 21. DOI 10.1007/s00431-009-1012-2
- 160 Kiechl-Kohlendorfer U, Hof D, Peglow UP et al. Epidemiology of apparent life threatening events. *Arch Dis Child.* 2005;90(3):297-
300
- 161 Edner A, Wennborg M, Alm B, Lagercrantz H. Why do ALTE infants not die in SIDS? *Acta Paediatr* 2007;96:191-4
- 162 Esani N, Hodgman JE, Ehsani N, Hoppenbrouwers T. Apparent life-threatening events and sudden infant death syndrome:
comparison of risk factors. *J Pediatr.* 2008;152(3):365-70
- 163 Irgens LM, Oyen N, Skjaerven R. Recurrence of sudden infant death syndrome among siblings. *Acta Paediatr Suppl* 1993;82 Suppl
389:23-5
- 164 Carpenter RG, Waite A, Coombs RC et al. Repeat sudden unexpected and unexplained infant deaths: natural or unnatural? *Lancet.*
2005;365(9453):29-35
- 165 Gornall J. Was message of sudden infant death study misleading? *BMJ.* 2006;333(7579):1165-8
- 166 Bacon CJ, Hall DB, Stephenson TJ, Campbell MJ. How common is repeat sudden infant death syndrome? *Arch Dis Child.*
2008;93(4):323-6
- 167 Campbell MJ, Hall D, Stephenson T, Bacon C, Madan J. Recurrence rates for sudden infant death syndrome (SIDS): the
importance of risk stratification. *Arch Dis Child.* 2008;93(11):936-9
- 168 Blair PS, Fleming PJ. Recurrence risk of sudden infant death syndrome. *Arch Dis Child.* 2008;93(4):269-70
- 169 Jonville-Bera AP, Autret-Leca E, Barbeillon F and French Reference Centers for SIDS. Sudden unexpected death in infants under 3
months of age and vaccination status—a case-control study. *Br J Clin Pharmacol* 2001;51:271–6
- 170 MacIntyre CR, Leask J. Immunization myths and realities: responding to arguments against immunization. *J Paediatr Child Health*
2003;39:487–91

-
- 171 Vennemann MM, Butterfass-Bahloul T, Jorch G, et al; The GeSID group. Sudden infant death syndrome: no increased risk after immunisation. *Vaccine* 2007;25:336-40
- 172 Vennemann MM, Höffgen M, Bajanowski T et al. Do immunisations reduce the risk for SIDS? A meta-analysis. *Vaccine*. 2007;25(26):4875-9
- 173 Silvers LE, Varricchio FE, Ellenberg SS, Krueger CL, Wise RP, Salive ME. Pediatric deaths reported after vaccination: the utility of information obtained from parents. *Am J Prev Med* 2002;22:170–6
- 174 Vennemann MM, Bajanowski T, Brinkmann B and the GeSID Study Group. Does Breastfeeding Reduce the Risk of Sudden Infant Death Syndrome? . *Pediatrics* 2009;123:e406-10
- 175 Hauck FR, Omojokun OO, Siadaty MS. Do pacifiers reduce the risk of sudden infant death syndrome? A meta-analysis. *Pediatrics*. 2005;116(5):e716-23
- 176 Mitchell EA, Blair PS, L'Hoir MP. Should pacifiers be recommended to prevent sudden infant death syndrome? *Pediatrics*. 2006;117(5):1755-8
- 177 Buzzetti R, D'Amico R. The pacifier debate. *Pediatrics* 2006;117:1850
- 178 Nelson EA, Yu LM, Williams S; International Child Care Practices Study Group Members. International Child Care Practices study: breastfeeding and pacifier use. *J Hum Lact*. 2005;21(3):289-95
- 179 O'Connor NR, Tanabe KO, Siadaty MS, Hauck FR. Pacifiers and breastfeeding: a systematic review. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2009;163(4):378-82