

UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI SIENA

DIPARTIMENTO DI SCIENZE OFTALMOLOGICHE E NEUROCHIRURGICHE

CAUSE PRENATALI E NEONATALI DI ALTERAZIONI DELLO SVILUPPO VISIVO

INTRODUZIONE

La vita intrauterina è la fase della vita in cui la velocità di crescita è massima.

Durante tale periodo abbiamo la moltiplicazione cellulare, l'aumento delle masse protoplasmatiche, la differenziazione e la specializzazione cellulare.

Siamo soliti distinguere, durante la vita intrauterina, un periodo embrionale e un periodo fetale.

Il periodo embrionale inizia con la formazione dello zigote e termina alla fine del secondo mese, quando l'embrione ha una lunghezza vertice-coccige di 3-4 cm. e un peso di gr. 1. E' un periodo di limitata velocità di crescita ma di intensa differenziazione cellulare.

In questa fase gli apparati si strutturano e si completano con i rispettivi organi

Il periodo fetale, che va dall'inizio del 3° mese di gestazione fino alla fine della vita intrauterina, è caratterizzato da un elevato tasso di crescita dovuto all'attiva moltiplicazione cellulare. E' in questo periodo che i tessuti e gli organi maturano. La crescita in lunghezza è particolarmente marcata durante il 3°, 4° e 5° mese, mentre l'aumento di peso è più marcato durante gli ultimi due mesi di gestazione.

Nel corso della gravidanza l'embrione (o il feto) è protetto adeguatamente dall'utero e dal complesso degli annessi embrionali; il suo regolare sviluppo ed il suo accrescimento sono regolati da un insieme di fattori che sono in parte intrinseci al feto (fattori endogeni) e in parte secondari all'ambiente nel quale il feto si viene a sviluppare (fattori esogeni). Se questi fattori sono perturbati da una noxa patogena, avremo, alla nascita, dei disordini strutturali, comportamentali, funzionali e metabolici che portano a quell'anomalia chiamata malformazione congenita.

A seconda del periodo gestazionale in cui agisce il danno, possiamo distinguere:

le blastopatie, che consistono in annidamenti anomali dello zigote causando una gravidanza extrauterina o un aborto;

le embriopatie, che consistono in arresti o deviazioni dello sviluppo degli organi; tra la 3° e la 7° settimana vengono colpiti soprattutto il cervello, l'occhio e il cuore; fra la 5° e la 10° settimana, gli arti, i denti e le labbra; tra l'8° e la 12° l'orecchio, il cavo orale, il tubo digerente ed i genitali esterni. Poiché le noxae talora agiscono per un tempo piuttosto lungo, spesso ne derivano malformazioni multiple;

le fetopatie che sono arresti di crescita o degenerazione di tessuti già costituiti; se agiscono verso la fine del 2° trimestre rimane elettivamente compromesso il sistema nervoso centrale che si trova nella fase di massima crescita.

Le cause che determinano l'anomalia di sviluppo possono essere suddivise in relazione al momento della nascita in:

- **prenatali**
- **neonatali**

Il periodo neonatale è inteso come l'intervallo di tempo che va dalla nascita al 28 giorno (30 o 15) secondo altri); questo è un periodo particolare in quanto il bambino si deve adattare alle nuove condizioni di vita extrauterina e quel certo grado di insufficienza dei vari organi ed apparati condiziona le risposte a stimoli fisiologici ed a condizioni patologiche.

La genesi oculare ha inizio verso il 18 giorno di gestazione con la comparsa di due estroflessioni del neuroectoderma direttamente collegate alla cavità del cervello.

Alla 4 settimana gli occhi sono in posizione laterale con angolo di 180° rispetto ai lobi frontali, poi si spostano progressivamente fino a raggiungere, alla fine dello sviluppo, un angolo di circa 45°. I processi di differenziazione e modificazione del bulbo e degli annessi si realizzano nella sesta settimana.

CAUSE PRENATALI

- 1) **AFFEZIONI GENETICHE MONOFATTORIALI**
- 2) **AFFEZIONI GENETICHE POLIFATTORIALI**
- 3) **AFFEZIONI DA ANOMALIE CROMOSOMICHE**

Le affezioni genetiche monofattoriali sono causate dalla presenza di un gene che ha subito una mutazione; questo gene viene trasmesso dai genitori al figlio con un'ereditarietà di tipo autosomico recessivo o dominante o legata al sesso.

Le affezioni genetiche polifattoriali sono causate dall'azione di più geni su cui agiscono anche fattori ambientali. A differenza delle precedenti non seguono una trasmissione di tipo mendeliana.

Le affezioni da anomalie cromosomiche sono causate da alterazioni numeriche o strutturali dei cromosomi.

1) AFFEZIONI GENETICHE MONOFATTORIALI

a)Errori congeniti del metabolismo

Galattosemia
sindrome di Lowe
Malattia di Wilson
Malattia di Fabry
Sindrome di Refsum
Mannosidosi
Aminociduria
Sindrome di Marfan
Omocistinuria
Sindrome di Weil-Marchesani
Sindrome di Ehlers-Danlos

b)Facomatosi

Neurofibromatosi di Von Recklinghausen
Sclerosi Tuberosa di Bourneville
Angiomatosi retino-cerebellare di Von Hippel-Lindau
Angiomatosi encefalo-facciale di Sturge-Weber
Sindrome di Klippel-Trenaunay-Weber
Aneurisma cirsoide retinomesencefalico di Wyburn-Mason
Atassia teleangectasica di Louis-Bar
Displasia oculo-neuro-cutanea

2) AFFEZIONI GENETICHE POLIFATTORIALI

- a)FATTORI INFETTIVI**
- b)FATTORI MECCANICI**
- c)FATTORI FISICI**
- d)FATTORI CHIMICI**
- e)FATTORI IMMUNOLOGICI**
- f)FATTORI METABOLICI ED ORMONALI**
- g)FATTORI NUTRIZIONALI E VITAMINICI**

Numerose sono le sostanze e agenti capaci di determinare danni a livello dell'embrione-feto. Sono state individuate in modelli animali sperimentali circa 600 sostanze con effetti teratogeni, fortunatamente solo alcune di queste lo sono per l'uomo. Per quanto varia possa essere la natura dell'agente teratogeno, vale per tutti la legge di specificità di fase, secondo la quale il tipo di alterazione indotta dipende maggiormente dal momento in cui agisce la noxa patogena e non " tanto " dalla natura di questa.

Per esempio, le manifestazioni della sindrome rubeolica variano in relazione al tempo di esposizione durante la gravidanza :

manifestazioni oculari

4 - 9 settimana

difetti cardiaci	3 - 9 settimana
sordità	7 - 16 settimana
ritardo psicomotorio	7 - 16 settimana

Un organo è maggiormente suscettibile ad un danno durante il suo periodo di maggiore differenziazione (periodo critico).

Pertanto parleremo di

blastopatie: se il danno agisce nei primi 15 giorni (durante la blastogenesi);

embriopatie: tra il 16 e 72 giorno (durante la organogenesi);

fetopatie: tra il 73e 280 giorno (durante la crescita e maturazione).

In relazione al tipo e alla localizzazione dell'anomalia, è talvolta possibile ipotizzare quando l'agente teratogeno ha agito:

se ha agito nelle prime quattro settimane l'anomalia interesserà l'intero bulbo, se agisce in un periodo successivo il danno sarà più confinato a determinati tessuti e strutture.

a)Fattori infettivi

- rosolia
- citomegalovirus
- morbillo
- varicella-zoster
- influenza
- toxoplasmosi
- sifilide

b)Fattori meccanici

- idramnios
- briglie amniotiche
- traumi

c)Fattori fisici

- radiazioni ionizzanti (esposizione accidentale, esposizione professionale, esami diagnostici, trattamenti terapeutici, esplosioni nucleari).
- ultrasuoni

d)Fattori chimici

- talidomide
- citostatici
- actinomicina D
- sulfonamidi
- dinitrofenolo
- Anticoagulanti
- Antibiotici
- fenotiazine
- contraccettivi
- pesticidi
- lsd
- alcool

e)Fattori immunologici
-Incompatibilità antigenica ABOe Rhesus

f)Fattori metabolici ed ormonali
-diabete materno
-ipotiroidismo
-ipoparatiroidismo
-contraccettivi

g)Fattori nutrizionali e vitaminici
-carenze di proteine e aminoacidi essenziali
-deficit di acido folico
-deficit di riboflavina
-ipovitaminosi A
-ipervitaminosi A
-ipovitaminosi D
-malassorbimento

3) AFFEZIONI DA ANOMALIE CROMOSOMICHE

- a)Sindrome di Down (trisomia 21)
- b)Sindrome di Patau (trispmia 13)
- c)Sindrome di Turner (XO)
- d)Sindrome di Edwards (trisomia 18)

CAUSE NEONATALI

Il miglioramento nell'assistenza durante la gravidanza e anche durante il parto ha ridotto l'incidenza delle patologie da cause neonatali nei paesi industrializzati.

Se le infezioni in passato occupavano il primo posto di cecità infantile, i programmi di prevenzione hanno ridotto marcatamente la loro responsabilità.

Lo stesso non si può dire per i paesi in via di sviluppo.

a)Traumi da parto: lesione diretta sul bulbo
frattura ossa craniche

I traumi possono essere direttamente o indirettamente responsabili di lesioni cerebrali (anossia, emorragie cerebrali, necrosi encefalica).

b)Infezioni: Streptococco gruppo B
E. Coli
Gonococco
Listeria monocytogenes
candida albicans

chlamydia trachomatis
herpes simplex
cytomegalovirus

Durante un'infezione i microrganismi possono raggiungere il feto attraverso tre differenti vie:

- la via placentare;
- la via ascendente (a partenza dal tratto genitale dopo rottura prematura delle membrane);
- il canale del parto (contaminazione anche con microrganismi della normale flora del tratto genito-urinario).

c)Prematurità (rop)

d)Asfissia neonatale

CONCLUSIONI

I difetti oculari congeniti rappresentano oltre l'80% delle cause di cecità o grave handicap visivo nei bambini fino a cinque anni di età e più del del 60% fino al decimo anno.

I difetti genetici sono da soli la causa più importante di menomazioni visive, coprendo una percentuale, secondo le diverse statistiche, del 34-51%.

Pur essendo difetti congeniti, la diagnosi non è sempre tempestiva poiché molte affezioni (malattie ereditarie del nervo ottico e della retina) si manifestano successivamente, nell'adolescenza e nel secondo decennio.

Ricordiamo che la patologia oculare è frequentemente associata ad alterazioni del sistema nervoso centrale con drammatiche ripercussioni sulla possibilità di recupero funzionale e di riabilitazione. Diventa imperativo, alla luce di quanto esposto, un atteggiamento di estrema attenzione nei confronti di tale patologia, al fine di individuare precocemente e quindi allontanare potenziali agenti teratogeni o riconoscere prontamente fattori genetici, al fine di un adeguato consiglio genetico (prevenzione primaria).

L'oculista ha un ruolo importante poiché deve fornire al genetista la diagnosi su cui questi deve basare il consiglio genetico da dare ai genitori del bambino con anomalie oculari per evitare che lo stesso problema intervenga in altri figli.

BIBLIOGRAFIA

- 1)Bardelli A.: Anomalie oculari congenite isolate o associate a disordini sistemici, Monografia della Società italiana di Oftalmologia, 1996
- 2)Frezzotti R.,Guerra R.: Oftalmologia essenziale,Casa Editrice Ambrosiana,1982
- 3)Motolese E.,Addabbo G.:Semeiotica Oculare,Utet,1998
- 4)Harley.: Pediatric Ophthalmology, second edition.
- 5)Nelson, Calhoun, Harley.: Pediatric Ophthalmology , third edition.

RIASSUNTO

Gli autori descrivono le diverse cause di alterazione dello sviluppo visivo durante il periodo prenatale e neonatale. In particolar modo vengono prese in considerazione le anomalie dovute a fattori genetici e ambientali nel periodo prenatale e le anomalie dovute a traumi da parto e infezioni nel periodo neonatale.

In conclusione si può affermare che, attraverso il riconoscimento precoce di anomalie genetiche e fattori teratogeni da parte dell'oculista, è possibile indirizzare i bambini dal genetista per una diagnosi esatta ed eventualmente per prevenire la comparsa della patologia negli altri figli.

SUMMARY

Authors describe different causes of alterations of visual acuity during prenatal and neonatal period. We want to underline alterations due to genetics and ambiental factors during prenatal period and alterations due to born injury and infections during neonatal period. We can say it's very important to recognize all these kind of alterations to address all patients to a genetic consult and to prevent appearance of patholoy in other sons of the same family

PAROLE CHIAVE

Alterazione dello sviluppo visivo, periodo prenatale e neonatale, anomalie genetiche monofattoriali e polifattoriali, anomalie cromosomiche, infezioni neonatali.

KEY WORDS:

Alterations of visual acuity, prenatal and neonatal period, genetics alterations, cromosomic alterations, neonatal infections.