

## VENTURA FRANCESCO

Dipartimento di Medicina Legale, Medicina del Lavoro, Psicologia Medica e Criminologia dell'Università degli Studi di Genova – Sezione di Medicina Legale.

### **SIDS E MORTI INASPETTATE NELL'INFANZIA IN MEDICINA LEGALE: DIAGNOSI DIFFERENZIALE TRA CAUSE NATURALI E CAUSE VIOLENTE DI MORTE**

La definizione storica della SIDS (Sudden Infant Death Syndrome) è quella formulata da Beckwith a Seattle nel 1969 nell'ambito della Seconda Conferenza Internazionale sulle cause della morte improvvisa del lattante: "la morte improvvisa di ogni infante o bambino piccolo è quell'evento che giunge inaspettato, stando alla storia del paziente, e per la spiegazione della quale l'esame necroscopico non riesce a dimostrare un'adeguata causa di morte". (1)

Nel 1989 il National Institute of Child Health and Human Development riuniva un panel di esperti per riesaminare la definizione (2). La proposta della nuova definizione di SIDS fu quella di: "morte improvvisa di un bambino al di sotto dell'anno di vita che rimane inspiegata dopo una completa investigazione del caso, inclusa l'effettuazione di una autopsia completa, l'esame della scena della morte, e una revisione della storia clinica.". Questa definizione è quella ormai attualmente consolidata ed approvata dalla comunità scientifica.

Nel 1992 a Sydney (Australia), nell'ambito del SIDS International Meeting in Sydney, Bruce Beckwith propose una stratificazione della definizione separando i casi di SIDS in tipici e atipici (3); tale proposta non fu accettata.

Nel 2003 sempre Beckwith fu incaricato di riesaminare la definizione di SIDS, con la possibilità di includere i criteri di diagnosi positiva e di delineare i casi particolari (4). I risultati dell'aggiornamento furono proposti nel meeting tenutosi nel gennaio 2004 a San Diego, California (5). Il meeting è stato sponsorizzato dalla CJ Foundation for SIDS e furono invitati numerosi esperti, inclusi i patologi pediatrici, i patologi forensi, i pediatri clinici ed altri specialisti con particolare esperienza di morte improvvisa infantile.

I partecipanti del meeting ribadivano il concetto di limitare la definizione di SIDS a quei bambini che muoiono senza causa apparente, alla luce delle indagini necroscopiche, questo per sottolineare la valenza essenzialmente disfunzionale che deve essere assegnata alla SIDS.

In passato la SIDS era riferita allo "status timo-linfatico", alle polmoniti interstiziali ai soffocamenti accidentali. Oggi si ammettono cause multifattoriali, ma la "vera SIDS" rimane quella inspiegabile dopo studi macro-microscopici (diagnosi per esclusione).

Proprio dal meeting di San Diego del 2004 emerse una nuova e rigorosa classificazione della SIDS, che tiene appunto conto della negatività di tutte le indagini necroscopiche macroscopiche, microscopiche e di laboratorio in genere. La classificazione è la seguente (5):

#### ***Category IA SIDS: Classic Features of SIDS Present and Completely Documented***

Category IA includes infant deaths that meet the requirements of the general definition and also all of the following requirements.

##### *Clinical*

- More than 21 days and <9 months of age.
- Normal clinical history, including term pregnancy (gestational age of >37 weeks).
- Normal growth and development.
- No similar deaths among siblings, close genetic relatives (uncles, aunts, or first-degree cousins), or other infants in the custody of the same caregiver.

##### *Circumstances of Death*

- Investigation of the various scenes where incidents leading to death might have occurred and determination that they do not provide an explanation for the death.
- Found in a safe sleeping environment, with no evidence of accidental death.

##### *Autopsy*

- Absence of potentially fatal pathologic findings. Minor respiratory system inflammatory infiltrates are acceptable; intrathoracic petechial hemorrhage is a supportive but not obligatory or diagnostic finding.
- No evidence of unexplained trauma, abuse, neglect, or unintentional injury.
- No evidence of substantial thymic stress effect (thymic weight of < 15 g and/or moderate/severe cortical lymphocyte depletion). Occasional "starry sky" macrophages or minor cortical depletion is acceptable.

- Negative results of toxicologic, microbiologic, radiologic, vitreous chemistry, and metabolic screening studies.

### **Category IB SIDS: Classic Features of SIDS Present but Incompletely Documented**

Category IB includes infant deaths that meet the requirements of the general definition and also meet all of the criteria for category IA except that investigation of the various scenes where incidents leading to death might have occurred was not performed and/or >1 of the following analyses was not performed: toxicologic, microbiologic, radiologic, vitreous chemistry, or metabolic screening studies

### **Category II SIDS**

Category II includes infant deaths that meet category I criteria except for > 1 of the following.

#### *Clinical*

- Age range outside that of category IA or IB (ie, 0–21 days or 270 days [9 months] through first birthday).
- Similar deaths among siblings, close relatives, or other infants in the custody of the same caregiver that are not considered suspect for infanticide or recognized genetic disorders.
- Neonatal or perinatal conditions (for example, those resulting from preterm birth) that have resolved by the time of death.

#### *Circumstances of Death*

- Mechanical asphyxia or suffocation caused by overlaying not determined with certainty.

#### *Autopsy*

- Abnormal growth and development not thought to have contributed to death.
- Marked inflammatory changes or abnormalities not sufficient to be unequivocal causes of death.

### **Unclassified Sudden Infant Death**

The unclassified category includes deaths that do not meet the criteria for category I or II SIDS but for which alternative diagnoses of natural or unnatural conditions are equivocal, including cases for which autopsies were not performed.

Alcuni Autori hanno poi analizzato la possibilità di percepire l'evento SIDS alcuni giorni prima della morte. Findeisen e coll. (6) per esempio, hanno ribadito che la morte tipica dell'infanzia è quella con storia precedente priva di indicazioni di malattia o con presenza di malattie e/o reperti comunque non rilevanti per la causa del decesso. La morte infantile può essere tuttavia preceduta da disturbi significativi e/o alterazioni patologiche probabilmente rilevanti per il decesso o ancora da disturbi severi e/o rilievi patologici con significato causale diretto per la causa di morte. È questo il concetto dell'ALTE (Apparent Life Threatening Event), considerato un evento premonitore della SIDS e così definito: "Episodio che spaventa l'osservatore ed è caratterizzato da una qualche combinazione di apnea (centrale o occasionalmente ostruttiva), variazione del colorito (di solito cianotico o pallido, ma occasionalmente eritematoso o pletorico), marcata variazione del tono muscolare (di solito marcata ipotonia), soffocamento o ostruzione delle alte vie aeree" (7).

Dal punto di vista epidemiologico secondo numerosi studi (8-11) la SIDS è la prima causa di morte nel primo anno di vita escluse le malformazioni e la prematurità. Il periodo più a rischio sono i primi 6 mesi di vita, con picco tra 2-4 mesi. Vi è una prevalenza del sesso maschile, con un rapporto maschi/femmine = 1,6:1.

Un altro fattore predisponente è la gemellarità (rischio relativo = 2 tra i gemelli, indifferentemente mono o bicolori, rispetto ai singoli soggetti) (12, 13). Inoltre c'è la tendenza alla recidiva familiare (ipotesi genetica), l'incidenza stagionale (più frequenti i mesi freddi), la classe sociale e l'ambiente familiare (livello socio-economico tendenzialmente basso, inteso anche come l'appartenenza a minoranze etniche indigenti; famiglie numerose, abitazioni sovraffollate, abuso di droghe e tabagismo della madre durante la gravidanza), il posizionamento dell'infante nel lettino (condizioni favorevoli sono: la posizione prona, lo spazio confinato da eccessiva copertura con coperte ed indumenti, ecc.) (14-19)

È per questo che si cerca di fare un'azione preventiva della SIDS seguendo i seguenti accorgimenti: non fumare in gravidanza e durante l'allattamento; adottare l'allattamento al seno; far dormire l'infante in posizione supina ("Back to sleep"), a 18-20 gradi, con capo scoperto; usare un materasso rigido senza spazi vuoti tra materasso e sponde, niente cuscino, niente giochi nel letto; distanza tra le sbarre del lettino non > 6 cm. (20).

Nell'eziopatogenesi della SIDS scarsa significatività statistica hanno le alterazioni della funzionalità respiratoria quali la disfunzione centrale con crisi apnoiche ripetute (soprattutto durante il sonno) e

bradicardia e la disfunzione periferica dei recettori laringei (per compressione, infezioni inapparenti, ecc.) con fenomeni riflessi.

È accettata invece la tesi di una patologia multifattoriale, con particolare riguardo alla genesi nervosa centrale e cardiaca. Si ricordano a tale proposito :

a) l'Immaturità e/o ritardo nello sviluppo del controllo cardio-respiratorio neurovegetativo, in particolare un'ipoplasia più o meno marcata del nucleo arcuato (21-27).

b) In alcuni casi un allungamento transitorio dell'intervallo QT corretto per la frequenza cardiaca (QTc) di durata superiore a 440 msec, evidenziabile in epoca neonatale e legato ad uno squilibrio congenito tra nervi simpatici cardiaci di sin e di dx con predominanza del settore sinistro aritmogeno (28-36)

c) le alterazioni dei fasci di conduzione cardiaca (37-40).

Per quanto riguarda la genesi cardiaca sarebbe forse meglio definire una "cardiac sudden infant death" (41-43), che prevede nel primo anno di vita:

- Cause anatomiche: Malattie cardiache congenite ed acquisite; Miocardite acuta; Miocardiopatia dilatativa con fibroelastosi endocardica; Cardiomiopatie metaboliche; Tumori cardiaci e amartomi

- Cause funzionali: Sindrome del Q-T lungo; alterazioni del sistema di conduzione; blocco cardiaco congenito completo dovuto a anticorpi materni antifosfolipidi.

Secondo Maturri e altri (21-27, 44-47) la patogenesi della sindrome della morte improvvisa del lattante (SIDS) e anche della morte improvvisa perinatale, inclusa la morte intrauterina inaspettata del feto (SIUD), nella maggior parte dei casi sembra privilegiare una disfunzione del sistema nervoso autonomo coinvolto nel controllo dell'attività cardio-circolatoria e/o respiratoria. Ci sono fattori neurogeni chiamati in causa in tutte le teorie patogenetiche più accreditate (quella cardiaca-aritmogena, quella respiratoria da apnea e/o soffocamento, e quella viscerale discinetica). Anche il sistema di conduzione è soggetto a stretto controllo autonomico.

Dal punto di vista anatomo-patologico riconoscere le anomalie strutturali del sistema nervoso autonomo è complesso, in quanto l'encefalo può apparire normale o presentare lesioni neuropatologiche aspecifiche (megalencefalia, astrogliosi, patologie demielinizzanti, ecc.). Pertanto, secondo gli anatomopatologi la maggiore sfida nello studio morfologico della SIDS consiste in questo: identificare la sede e la natura delle anomalie del sistema nervoso centrale e periferico che controllano le funzioni cardio-circolatorie e respiratorie.

In tal senso i substrati istopatologici della SIDS dovrebbero essere ricercati nel vasto campo della neuropatologia, nei nuclei del tronco cerebrale (nucleo dorsale del vago, nucleo del tratto solitario, nucleo ambiguo, nucleo arcuato e superficie ventrale midollare), il midollo spinale (colonna intermedio-laterale), plessi mediastinici gangliari-paragangliari, neurorecettori intercarotidei, e sistema di conduzione cardiaco.

Come detto in precedenza il fatto che la SIDS abbia una genesi "multifattoriale" risulta bene dai dati raccolti in letteratura ed è quindi improduttivo ricondurne la patogenesi ad un filone unitario. Anzi, la stessa definizione di "sindrome" di manifestazioni morbose pre- e/o terminali non sembra sempre appropriata, data l'incostanza e la varietà sia dei sintomi premonitori che dei quadri microscopici.

Si ritorna quindi a focalizzare l'attenzione sulle tradizionali tesi anatomo-patologiche, scientificamente intese, ovvero: a) la tesi respiratoria, b) la tesi cardiaca e c) la tesi discinetica-viscerale (glosso-esofago-gastrica) con spasmo e/o reflusso, senza tuttavia tracciarne separazioni drastiche ma anzi con l'intento di sottolinearne una possibile, e probabile, affinità patogenetica bulbo-spinale.

La casistica ci dice, poi, che esiste una situazione per cui nella stessa famiglia vi sono morti improvvise multiple dei lattanti. Statisticamente ogni 250.000 nati vivi si verifica nella stessa famiglia una seconda SIDS, pur non mancando casi di nuclei familiari in cui si sono verificate anche 3 o 4 morti di lattanti per cause inspiegabili, o addirittura una morte simultanea di gemellino (48)

Ma allora bisogna considerare che esiste anche una genetica della SIDS (49). Secondo i più importanti studi recenti i geni coinvolti sarebbero quelli riguardanti le alterazioni metaboliche e le channelopatie (50-59):

- *mutazioni dei geni di MCAD* (AcilCoA Deidrogenasi a catena media), Miofosforilasi, Glucochinasi, Fattore V coagulazione, serotonina

- *mutazioni di KVLQT1 e HERG* (riguardanti i Canali del potassio).

- *mutazioni di SCN5A e KCNE1 e KCNE2* (riguardanti i Canali del sodio).

Ma nello studio della SIDS non ci si può limitare alle teorie etiopatogenetiche multifattoriali, sebbene esse siano sicuramente valide dal punto di vista scientifico. Molti casi di SIDS, infatti, nascondono cause di morte violente spesso difficilmente differenziabili da alcune cause naturali (60-64). Fino a prova contraria ogni caso di SIDS può essere determinato da una morte violenta e quindi può essere il risultato di un reato. È questo il ruolo del medico legale che a mio avviso deve essere predominante rispetto a quello dell'anatomopatologo, in quanto competente della patologia forense e della medicina legale in genere (65-67).

Soltanto in una piccola parte di casi (con statistiche variabili e non sempre uniformi), nonostante l'applicazione scrupolosa del protocollo di indagine, non si riesce a giungere ad individuare la precisa causa di morte. In questi casi, generalmente caratterizzati da un quadro anatomopatologico aspecifico di tipo anossico generalizzato, la diagnosi di morte accettata per esclusione è appunto quella della SIDS.

L'attenta valutazione medico forense della scena della morte e dei dati clinico-anamnestici assieme all'approfondimento anatomoistopatologico sono dunque gli elementi essenziali per consentire di giungere ad una corretta diagnosi differenziale tra SIDS e cause naturali e cause violente di morte, anche se a volte con notevoli difficoltà interpretative (68-74).

Lo studio del fenomeno non può, dunque, prescindere da un approccio multidisciplinare che necessariamente deve vedere, come protagonista della gestione del caso di morte infantile, il medico legale, il quale, per giungere ad una migliore valutazione diagnostica, dovrà semmai coordinarsi con altri specialisti (anatomopatologo, pediatra, ecc.). Soltanto un lavoro di équipe permetterà di giungere ad un corretto inquadramento delle SIDS e delle morte infantili.

In tal senso, per studiare adeguatamente il problema della SIDS, bisognerà prevedere degli osservatori multidisciplinari attendibili che integrino le esperienze dei vari specialisti in primis quelle del medico legale.

Del resto i dati statistici sono costantemente riveduti nel corso degli anni sia a livello nazionale che internazionale, ma siamo sicuri che i dati siano sempre attendibili e comunque derivino dall'applicazione di adeguati protocolli di indagine? Io credo di no quanto meno in alcune realtà in cui il sistema di gestione delle salme non preveda sempre l'esecuzione di un'autopsia (giudiziaria o riscontro diagnostico che sia) con esami di laboratorio di approfondimento.

L'Incidenza di mortalità nella prima infanzia in Italia è oscillante tra 1,5 e 3,5 decessi su 1000 nati vivi (un decennio fa la media si assestava su 2,6/1000 nati vivi.). Anche in altri paesi le statistiche sono oscillanti: l'incidenza negli USA è mediamente di 2-3/1000 nati vivi, cos' come l'Incidenza mondiale; nei paesi del Nord Europa invece è più bassa 1/1000 nati vivi (sembra per la più scrupolosa adozione delle misure di prevenzione) (75-77).

Ho voluto a tale proposito considerare la realtà genovese sulle morti infantili nel decennio compreso tra il 1995 ed il 2004, facendo un censimento negli archivi del Comune di Genova, sulla base delle schede ISTAT di Genova, e nel settore medico-legale genovese (che comprende le salme poste sotto autorità giudiziaria).

Nel periodo sopra indicato a Genova sono nati complessivamente 43.947 bambini, e di questi 207 sono deceduti nel primo anno di vita. La maggior parte delle morti è avvenuta nella prima settimana dopo il parto (69 decessi entro la prima giornata, 107 tra il secondo ed il settimo giorno); 65 decessi sono avvenuti tra l'8° ed il 30° giorno dalla nascita; 41 decessi tra il primo ed il terzo mese di vita; e 31 tra il quarto mese e l'anno di vita.

Dei 207 decessi, soltanto in 85 casi veniva richiesto il riscontro diagnostico (ma non in tutti i casi veniva eseguito), soltanto 6 casi venivano segnalati all'autorità giudiziaria (di questi solo 5 erano sottoposti ad autopsia) e le diagnosi finali di SIDS erano soltanto 4 (riguardavano i casi sotto autorità giudiziaria). Nei restanti casi le cause di morte venivano attribuite a: immaturità fetali (128 casi), malformazioni o patologie congenite (51 casi), complicazioni del parto (12 casi), malattie infettive (3 casi), clinicamente non accertabili (4 casi), non chiarite (2 casi).

La piccola statistica genovese porta dati preoccupanti, soprattutto per quanto riguarda il passaggio sotto autorità giudiziaria soltanto di circa il 3 % dei decessi dei bambini sotto l'anno di vita.

Inoltre volendo fare considerare l'incidenza di mortalità per SIDS (1/11.000 nati vivi), questa è molto lontana dalle statistiche nazionali ed internazionali ufficiali.

Il sospetto che le statistiche ufficiali sulla SIDS siano non veritiere per mancanza di osservatori attendibili, appare dunque fondato.

Il ruolo primario del medico legale è dunque quello di coordinare un osservatorio multidisciplinare sulle morti infantili che faccia rispettare l'adozione degli opportuni protocolli di indagine di sopralluogo, autoptici e di laboratorio (tossicologici, istologici, microbiologici, ecc.), finalizzati alla diagnosi differenziale tra morte naturale (neurologiche; cardiache; polmonari tra cui si ricordano le polmoniti, bronchiti e bronchioliti, metaboliche, infettive tra cui si ricordano le meningiti) e morte violenta di natura accidentale ed omicidiaria (asfissie meccaniche violente e lente; traumi; lesioni da arma bianca e da fuoco; ustioni; avvelenamenti ed intossicazioni, tra cui si ricorda quella da monossido di carbonio).

Sarà compito del medico legale (spesso non facile) ricercare tutti i segni necroscopici orientativi verso una morte violenta rispetto ad una morte naturale.

Nell'ambito della diagnosi differenziale medico-legale tra morti infantili naturali e morti violente il quesito più difficile da risolvere è quello della diagnosi differenziale tra SIDS e soffocamento. Il sopralluogo può dare indicazioni (posizione del cadavere prona o supina nel lettino), ma spesso in entrambe le eventualità i segni anatomopatologici sono assenti o ci sono segni aspecifici comuni (petecchie delle sierose).

In particolare al sopralluogo bisogna considerare la posizione del bambino nel lettino (quella prona è più tipica della SIDS), le condizioni ambientali intorno al cadavere, eventuali segni di rigurgito nei pressi del cadavere, la presenza o meno di segni di lesività esterne (contusioni, escoriazioni, graffi attorno agli orifici respiratori)

Si ricorda che la maggior parte dei lattanti viene trovata con la faccia scoperta ed in una posizione tale che il naso e la bocca non risultano ostruiti. Ciò suggerisce che la causa della morte infantile sia spesso di natura omicidiaria e quindi che la violenza perpetrata sull'infante non sia un evento così infrequente. Infatti

l'apparente assenza di posture asfissigene da parte del lattante sarebbe giustificata con il fatto che in realtà la simulata morte improvvisa intervenga per soffocamento omicidiario e non accidentale.

L'esame esterno della vittima deve essere completato anche in sede di autopsia valutando la disposizione delle ipostasi (anteriori in caso di decesso in posizione prona); la cianosi del volto, delle labbra e del letto ungueale; segni di sudorazione; segni di vomito e di rigurgito; schiuma alla bocca ed al naso; attenta valutazione della presenza di lesività attorno ed all'interno alla bocca (soprattutto le impronte ecchimotico-escoriate dei denti sulla mucosa orale nei bambini oltre l'anno di vita).

All'esame autoptico si possono trovare i seguenti reperti: petecchie emorragiche (subpleuriche, subepicardiche, timiche); edema polmonare; distelettasia polmonare; schiuma nell'albero respiratorio; Vescica urinaria vuota; fluidità ematica; infezioni a carico dell'apparato respiratorio (60% dei casi), congestione poliviscerale.

Da sottolineare la scarsa significatività delle petecchie delle sierose e sub-pleuriche, dell'edema e della congestione polmonare: Sono segni aspecifici di morte asfittica ma spesso presenti anche nelle morti per cause patologiche comuni (polmonari, cardiache, ecc.) essendo ascrivibili anche a fenomeni agonici terminali (78).

Secondo uno studio recente (79), le petecchie sub-congiuntivali nelle morti infantili per asfissia meccanica violenta possono non essere rimarchevoli o talvolta essere del tutto assenti.

Le petecchie sub-epicardiche sono a volte configurabili come vere ecchimosi. Thardieu per primo le aveva descritte in casi di infanti morti, riferendole però a fenomeni di natura certamente agonica.

Si possono poi rilevare petecchie emorragiche a carico del timo, spesso preminenti, talvolta delle dimensioni di vere e proprie ecchimosi: è stato recentemente chiarito che nella SIDS, contrariamente a quanto avviene nelle asfissie da soffocamento, queste emorragie si localizzerebbero nella corticale del timo piuttosto che nella midollare (80, 81).

A livello polmonare nella SIDS si trovano: emorragie sub-pleuriche; distelettasia; iperemia dei capillari alveolari; edema acuto emorragico intra-alveolare; desquamazione dei pneumociti; presenza di macrofagi; BALT (tessuto linfatico bronco-associato); dilatazione dei vasi linfatici; ipertrofia della parete delle arterie polmonari. (80-85)

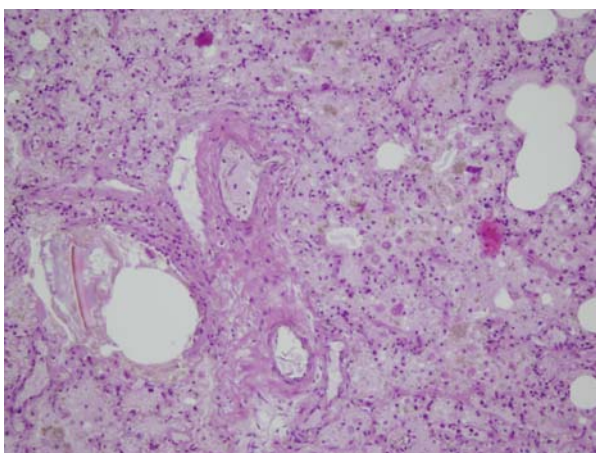
Nelle Asfissie meccaniche violente invece a livello polmonare più spesso si trovano: stasi sanguigna; edema alveolare meno intenso; edema interstiziale; enfisema acuto; emorragie subpleuriche; emorragie settali (80, 81, 83).

Studi recenti (86, 87) hanno preso in considerazione l'incremento dei siderofagi polmonari nelle morti infantili per asfissia (soprattutto soffocamento) rispetto alla SIDS senza giungere a risultati ancora significativi (minima tendenza all'incremento dei siderofagi nelle morti asfittiche rispetto alla SIDS).

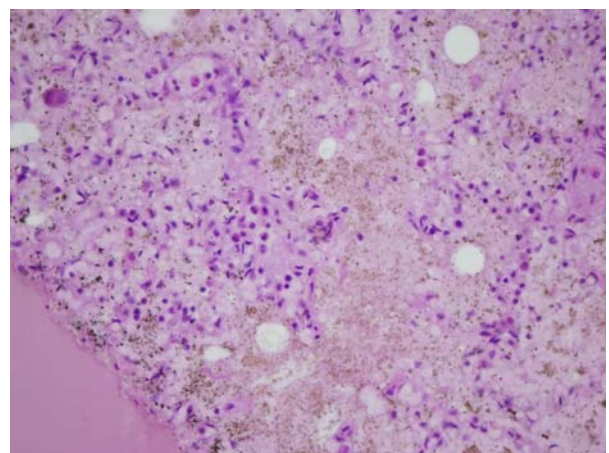
Il contenuto gastrico, usualmente latte chimificato o cagliato, che talvolta si rinviene nelle vie aeree, è spesso interpretato come la causa della morte, pur mancando l'evidenza che ciò sia il vero motivo del decesso (88). Infatti si può trattare sia di un rigurgito verificatosi durante l'agonia, sia di un fenomeno post-mortale (89).

Quel che è certo che l'aspirazione di latte non è rara nelle morti infantili ed in alcuni casi si tratta proprio di un'aspirazione letale (90), anche se è difficile capire se si tratta di un evento mortale preponderante o invece soltanto terminale (per insufficienza del riflesso della tosse che facilita il reflusso gastro-polmonare).

Nella diagnosi differenziale fra intasamento da materiale alimentare in vita e rigurgito post-mortale è dirimente, oltre all'osservazione di un quadro asfittico, anche il grado di penetrazione dei residui alimentari che nell'intasamento si spingono fino alle ultime diramazioni bronchiali e negli alveoli polmonari, visibile con gli esami istopatologici (fig. 1 e 2).

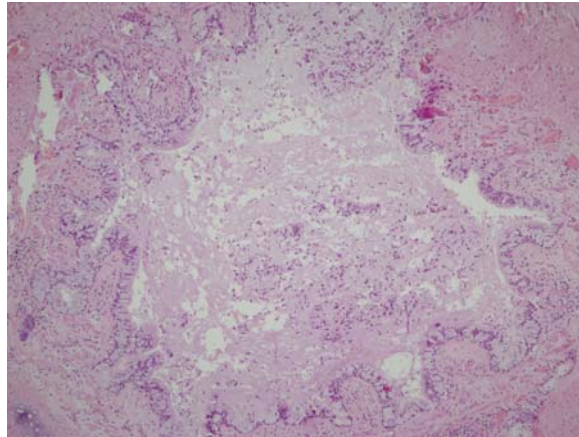


**Fig. 1: materiale estraneo endobronchiale (EE 20 x) – rigurgito vitale**



**Fig. 2: materiale estraneo endoalveolare (EE 40 x) – rigurgito vitale**

A livello istopatologico la maggior parte dell'interesse scientifico è focalizzato sulle modificazioni polmonari, specialmente riguardo l'evidenza di fenomeni infiammatori (83, 91, 92). Il rilievo di maggior riscontro è l'infiltrazione cellulare peribronchiale e peribronchiolare (93-96), che alcuni autori indicano come una possibile abnorme risposta cellulare che si verificherebbe nella maggioranza delle SIDS (fig. 3). Altri invece sostengono la scarsa significatività di un marginale incremento della popolazione cellulare nelle aree peribronchiali.

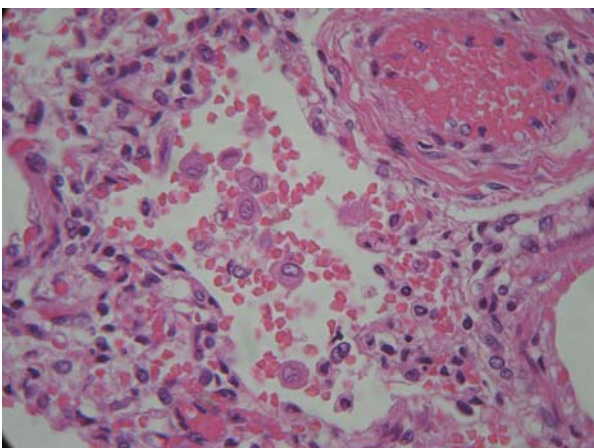


**Fig. 3: lieve flogosi peribronchiale (EE 10 x)**

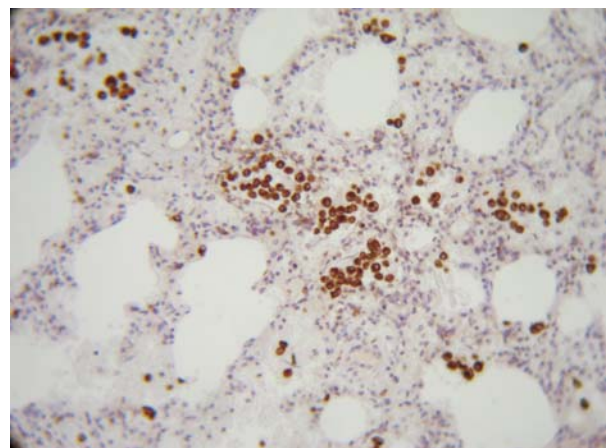
L'approfondimento istopatologico è dunque sempre necessario, possibilmente utilizzando anche indagini immunohistochemiche finalizzate alla ricerca di markers infiammatori, di ipossia e di sofferenza cellulare acuta e cronica a livello encefalico, cardiaco e polmonare (97-115), quali ad esempio: IL-6, IL-8, IL-10, MCP-1, TNF $\alpha$  (su cuore e encefalo); T-lymphocytes (CD 8) su polmoni; macrofagi (CD 68) su polmoni, gliofibrillary acid protein (GFAP) su encefalo; HSP 90, HSP 70, HSP 27; growth associated phosphoprotein 43 (GAP-43) su encefalo; TrypH (su cuore e polmoni); apoptosis (su cuore e encefalo), mioglobina (su cuore).

Si ricorda, in particolare, la diagnosi differenziale tra asfissia rapida e lenta (116-121) con la ricerca di macrofagi e cellule giganti polmonari con colorazioni immunohistochemiche specifiche (CD 68), utile nella diagnosi differenziale tra SIDS e soffocamento lento (situazione tipica nella morte dell'infante che dorme nel lettone con i genitori, per compressione toracica o confinamento):

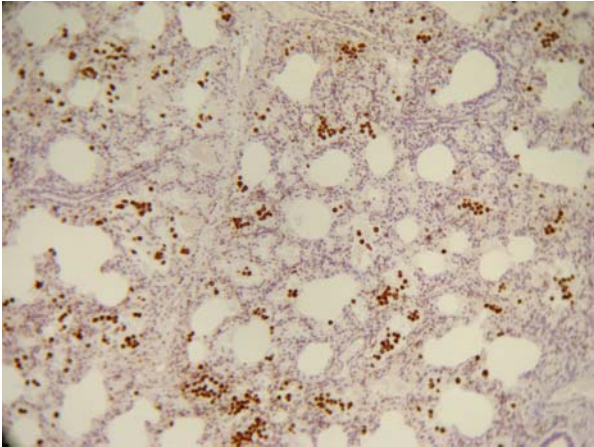
- a) nell'asfissia rapida (max 10-15 minuti) si trovano: rari macrofagi e cellule giganti nella parete interstiziale ma non nello spazio alveolare
- b) nell'asfissia lenta (30-40 min) si trovano: numerosi macrofagi e cellule giganti endoalveolari (fig. 4, 5, 6, 7).



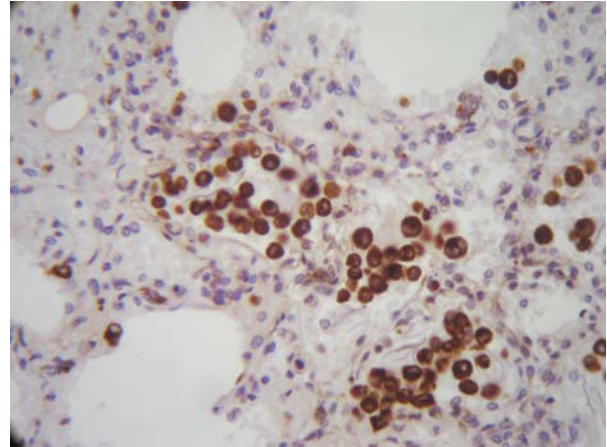
**Fig. 4: macrofagi endoalveolari (EE 40 x) – morte tra le coltri per compressione toracica (asfissia lenta)**



**Fig. 6: macrofagi endoalveolari (CD 68, 20 x) – morte tra le coltri per compressione toracica (asfissia lenta)**



**Fig. 5: macrofagi endoalveolari (CD 68, 10 x) – morte tra le coltri per compressione toracica (asfissia lenta)**



**Fig. 7: macrofagi endoalveolari (CD 68, 40 x) – morte tra le coltri per compressione toracica (asfissia lenta).**

Da non dimenticare, infine, anche le morti infantili oltre l'anno di vita ed in genere dei bambini più grandi, anch'esse a volte insidiose nell'ambito della diagnosi differenziale tra morte naturale e morte violenta.

Si segnala, a tale proposito, la difficoltà diagnostica tra il soffocamento con mezzo soffice e la morte improvvisa in corso di attacco epilettico a letto con autocompressione del volto contro il cuscino. In entrambi i casi si osservano all'esame necroscopico segni simil-asfittici e soltanto l'attenta indagine di sopralluogo e di esame esterno della vittima potrà dare maggiori indicazioni.

La morte improvvisa dell'epilettico (SUDEP) è una morte improvvisa, inattesa, non traumatica in soggetti epilettici, con o senza evidenza di una crisi epilettica, escludendo uno stato di male epilettico e per la quale l'esame post-mortem non è stato dirimente per individuare la causa di morte (122).

In genere nei casi di morte improvvisa in soggetti epilettici non è possibile riscontrare elementi morfologici significativi all'autopsia. E' noto che gli epilettici possono decedere inaspettatamente sia al di fuori di una crisi epilettica sia nel corso di un attacco convulsivo tipico. E' anche noto che molte di queste morti avvengono in assenza di testimoni e quindi senza prova che si sia verificata una crisi epilettica. Si sottolinea il fatto che in molti casi la morte avviene a letto e che spesso il sonno è un potente attivatore di attività parossistica cerebrale negli epilettici, quale causa scatenante la crisi. Anche la febbre elevata può scatenare una crisi convulsiva (123). Generalmente nella morte improvvisa degli epilettici, il decesso subentra per un'aritmia cardiaca irreversibile quale conseguenza della crisi convulsiva, ovvero per esaurimento cardiaco e/o insufficienza respiratoria (124-131). In molti casi di morte conseguente ad epilessia la modalità asfittica è predominante e spesso essa avviene durante una crisi a letto quando il volto è pressato contro un cuscino o contro il materasso e la saliva ed il muco formano un tappo a tenuta d'aria contro il tessuto intorno al naso ed alla bocca (132).

Alcuni Autori (132-134) hanno, infatti, rilevato all'esame autoptico di soggetti deceduti con stato di male epilettico un quadro simil-asfittico (congestione poliviscerale, petecchie sotto-sierose, enfisema polmonare, ecc.) segnalando persino "macchie di pressione" sul viso quando il cadavere è rinvenuto in posizione prona su oggetti morbidi quali cuscini o coperte o materassi. In tal senso si ritrovano lesioni traumatiche "a stampo" all'interno delle labbra, provocate appunto dall'autocompressione delle labbra su un cuscino durante la crisi convulsiva, con ovvie difficoltà a fare una differenziazione con un'azione omicidiaria con mezzo soffice. Si tenga ancora presente che l'epilettico nel corso di una crisi convulsiva può mordersi le labbra o la lingua (molto più spesso la lingua) lasciando su entrambi i distretti dei segni compressivi "a stampo" dei denti.

Del resto quando viene adoperato un mezzo solido soffice (coperta, cuscino, asciugamano, ecc.) la lesività cutanea attorno agli orifizi respiratori può mancare; più difficilmente manca quella a livello delle mucose labiali o delle guance dove generalmente si repertano impronte a stampo ecchimotico-escoriate o ecchimotico-lacerate prodotte indirettamente dai denti con il meccanismo di compressione, i quali a volte possono presentare segni di sub-lussazione o di fratture anche parziali. All'esame autoptico sono presenti ovviamente i segni anatomopatologici della morte asfittica.

Indispensabili per giungere ad un giudizio di soffocazione omicidiaria (modalità generalmente attuabile ed efficace sui neonati, bambini, handicappati, o comunque su soggetti che non sono in grado di opporre valida reazione di difesa) sono i dati circostanziali e di ritrovamento del cadavere, tenendo comunque presente che spesso è difficile fare una diagnosi differenziale con le forme accidentali anch'esse facilmente osservabili in neonati e bambini handicappati. Anche in questi casi la posizione di ritrovamento del cadavere nel letto può essere dirimente: un attacco epilettico durante il sonno con autocompressione del volto contro il cuscino nel corso delle convulsioni (modalità asfittica) generalmente fa ritrovare il bambino nella posizione prona.

Ed in conclusione come non si può ricordare uno dei primi casi di SIDS denunciato ben 3000 anni fa ! A Gerusalemme nel 1019 a.C. veniva incoronato re Salomone, famoso per ricchezza, magnificenza, potenza e soprattutto per giustizia e grazia presso il Signore. È proprio del periodo di reggenza del re Salomone l'avvenimento che viene narrato nella Bibbia (III Libro dei Re, 3. 16-20): "...Vennero allora dal re due donne di mala vita e si presentarono dinanzi a lui. Una di esse disse. "Ti scongiuro, o mio Signore! Abitando in una stessa casa con questa donna, io partorii presso di lei nella camera, e il terzo giorno dopo che ebbi partorito io, partorì anche lei. Noi stavamo insieme, e nessun altro, fuori di noi due, era con noi in quella casa. Or essendo morto durante la notte il figlio di quella donna da lei soffocato nel dormire, essa alzatasi nel silenzio del cuore della notte, prese il mio figlio d'accanto a me tua serva, che ero addormentata, e lo pose sul suo seno, e pose in seno a me il suo figlio morto.....".

La frase trascritta dall'ebraico è: "*vaiamot ben haisha hazot laila hasher shachva alav* " che letteralmente tradotta significa: "e morì il figlio di quella donna la notte in cui (essa) si coricò su di lui". Di lì in poi la narrazione del famoso giudizio salomonico.

Sono passati dunque tremila anni ma le problematiche restano le stesse, oggi non possiamo contare su giudizi tanto illuminati quali quelli di Salomone ma dobbiamo sforzarci perché le risposte vengano a questo, come ad altri casi, dalla professionalità e dalle competenze di coloro che fanno della patologia neonatale il campo privilegiato delle loro ricerche o credono in una diagnostica moderna e di qualità.

Da queste esigenze derivano: la necessità di uniformare i protocolli di autopsia e delle indagini di laboratorio; l'indispensabilità della conoscenza dei dati circostanziali e dell'anamnesi familiare; la creazione di un osservatorio (credibile) per la raccolta e la gestione dei dati; la formazione di un coordinamento di gruppi di studio per la ricerca nei diversi aspetti (135).

#### **Bibliografia:**

- 1) Beckwith J.B.: *Discussion of terminology and definition of sudden infant death syndrome*. In Bergman A., Beckwith J.B., Rae C.G.: *Sudden infant death syndrome. Proceedings of the Second International Conference on causes of sudden death in infants*. Seattle W.A 1969. University of Washington Press, Seattle 1970.
- 2) Willinger M., James L.S., Catz C.: *Defining the sudden infant death syndrome (SIDS): deliberations of an expert panel convened by the National Institute of Child Health and Human Development*. *Pediatr. Pathol.* 11: 677, 1991.
- 3) Beckwith: *Discussion of terminology and definition of sudden infant death syndrome*. Ithaca, NY, Perinatology Press, 1993.
- 4) Beckwith J.B.: *Defining the sudden infant death syndrome*. *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.*, 157: 286, 2003.
- 5) Krous H.F., Beckwith J.B., Byard R.W., Rognum T.O., Bajanowski T., Corey T., Cutz E., Hanzlick R., Keens T.G., Mitchell E.A.: *Sudden Infant Death Syndrome and unclassified sudden infant deaths: a definitional and diagnostic approach*. *Pediatrics* 114: 234, 2004.
- 6) Findeisen M., Brinkmann B., et al.: *Germany study on sudden infant death (GeSID): design, epidemiological and pathological profile*. *Int. J. Leg. Med.* 118: 163, 2004.
- 7) Maggio A.B., Schappi M.G., Benkebil F., Posfay-Barbe K.M., Belli D.C.: *Increased incidence of apparently life-threatening events due to supine position*. *Paediatr Perinat Epidemiol.*, 20: 491, 2006.
- 8) Mallory M.H., Freeman D.H.: *Age at death, season, and day of death as indicators of the effect of the back to sleep program on sudden infant death syndrome in the United States*. *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.* 158: 359, 2004.
- 9) Hunt C.E., Hauck F.R.: *Sudden infant death syndrome*. *CMAJ*, 174:1861, 2006.
- 10) Guffanti S., Grancini F., Scalfaro C., Podestà F.C.: *Sudden infant death syndrome*. *Pediatr Med Chir.*, 26:96, 2004.
- 11) Shield L.B.E., Hunsaker D.R., et al.: *Risk factors associated with sudden unexplained infant death: a prospective study of infant care practices in Kentucky*. *Pediatrics*, 116. 13, 2005.
- 12) Oren J., Kelly D.H., Shannon D.C.: *Familial occurrence of sudden infant death syndrome and apnea of infancy*. *Pediatrics*, 80: 355, 1987.
- 13) Smialek J.E.: *Simultaneous sudden infant death syndrome in twins*. *Pediatrics*, 77: 816, 1986.
- 14) Kemp J.S, Unger B., et al.: *Unsafe sleep practices and analysis of bedsharing among infants dying suddenly and unexpectedly : results of a four-year, population-based, death-scene investigation study of sudden infant death syndrome and related death*. *Pediatrics*, 106: 41, 2001.
- 15) Alexander R.T., Radish D.: *Sudden infant death syndrome risk factors with regard to sleep position, sleep surface and co-sleeping*. *J. Forensic Sci.*, 50: 147, 2005.
- 16) Shat T., Sullivan K., Carter J.: *Sudden infant death syndrome and reported maternal smoking during pregnancy*. *Am. J. Public Health*, 96: 1757, 2006.
- 17) Mitchell E.A., Milerad J.: *Smoking and sudden infant death syndrome*. *Rev. Environ Health*, 21: 81, 2006 .
- 18) Chasnoff I.J., et al.: *Cocaine and pregnancy: clinical and toxicological implications for the neonate*. *Clin. Chem*, 35: 1276, 1989.
- 19) Morild I., Stajic M.: *Cocaine and fetal death*. *Forensic Sci. Int.*, 47: 181, 1990.



- 20) Fitzgerald K.: "Reduce the risks" campaign, SIDS International, the Global Strategy Task Force and the European Society for Study and Prevention of Infant Death. In Byard R.W., Krous H.F.: *Sudden infant death syndrome. Problems, progress and possibilities*. University Press, Oxford, 2001, p. 310-318.
- 21) Filiano J.J., Kinney H.C.: *Arcuate nucleus hypoplasia in the sudden infant death syndrome*. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.*, 51:394, 1992.
- 22) Maturri L., Biondo B., Mercurio P., Rossi L.: *Severe hypoplasia of medullary arcuate nucleus: quantitative analysis in sudden infant death syndrome*. *Acta Neuropatol. (Berl)*, 99:371, 2000.
- 23) Lavezzi A.M., Ottaviani G., Mauri M., Maturri L.: *Hypoplasia of arcuate nucleus and maternal smoking during pregnancy in sudden unexplained perinatal and infant death*. *Neuropathology*, 24: 284, 2004.
- 24) Biondo B., Magagnin S., Bruni B., Cazzullo A., Tosi D., Maturri L.: *Glial and neuronal alterations in the nucleus tractus solitarii of sudden infant death syndrome victims*. *Acta Neuropatol. (Berl)*, 108: 309, 2004.
- 25) Maturri L., Ottaviani G., Alfonsi G., Crippa M., Rossi L., Lavezzi A.M.: *Study of the brainstem, particularly the arcuate nucleus, in sudden infant death syndrome (SIDS) and sudden intrauterine unexplained death (SIUD)*. *Am J Forensic Med Pathol.*, 25: 44, 2004.
- 26) Maturri L., Ottaviani G., Lavezzi A.M.: *Autoptic examination in sudden infant death syndrome and sudden intrauterine unexpected death: proposal of a national law*. *J Matern Fetal Neonatal Med.*, 16 Suppl 2:43, 2004.
- 27) Maturri L., Ottaviani G., Benedetti G., Agosta E., Lavezzi A.M.: *Unexpected perinatal death and sudden infant death syndrome (SIDS): anatomopathologic and legal aspects*. *Am. J. Forensic Med. Pathol.*, 26: 155, 2005
- 28) Wedekind H., Bajanowsky T., et al.: *Sudden infant death syndrome and long QT syndrome: an epidemiological and genetic study*. *Int. J. Leg. Med.*, 120:129, 2006.
- 29) Bajanowski T., Ortmann C., et al.: *Pathological changes of the heart in sudden infant death*. *Int. J. Leg. Med.*, 117: 193, 2003.
- 30) Schwartz P.J., Stramba-Badiale M., et al.: *Prolongation of the QT interval and the sudden infant death syndrome*. *N. Engl. J. Med.*, 338: 1709, 1998.
- 31) Schwartz P.J., Priori S.G., et al.: *A molecular link between the sudden infant death syndrome*. *N. Engl. J. Med.*, 343: 262, 2000.
- 32) Schwartz P.J., Priori S.G., et al.: *Molecular diagnosis in a child with sudden infant death syndrome*. *Lancet*, 358: 1342, 2001.
- 33) Schulze-Bahr E. et al: *Long QT syndrome and life threatening arrhythmia in a newborn: molecular diagnosis and treatment response*. *Heart*, 90: 13, 2004.
- 34) Guntheron W.G., Spiers P.S.: *Prolongation of the QT interval and the sudden infant death syndrome*. *Pediatrics*, 103: 813, 1999.
- 35) Hodgman J.E., Siassi B.: *Prolonged QTc as a risk factor for SIDS*. *Pediatrics*, 103: 814, 1999.
- 36) Hodgman J.E., Lister G.: *The implications of a relationship between prolonged QT interval and the sudden infant death syndrome*. *Pediatrics*, 103; 815, 1999.
- 37) Valdes-Dapena M.A., Greene M., et al.: *The myocardial conduction system in sudden death in infancy*. *New Engl. J. Med.*, 289: 1179, 1973.
- 38) Lie T.J.: Rosemberg H., Erikson E.: *Histopathology of the conduction system in the sudden infant death syndrome*. *Circulation*, 53: 3, 1976.
- 39) Maturri L., Ottaviani G., Ramos S.G., Rossi L.: *Sudden Infant Death Syndrome (SIDS): a study of cardiac conduction system*. *Cardiovasc Pathol.*, 9: 147, 2000.
- 40) Bajanowsky T., Brinkmann B.: *Cardiac alterations in Sudden Infant Death (SID)*. In Fineschi V., Baroldi G., Silver M.D.: *Pathology of the heart and sudden death in forensic medicine*. CRC Press, Taylor & Francis Group, 2006, p. 245-253.
- 41) Silver M.M.: *Sudden Cardiac Death in infants and children*. In Fineschi V., Baroldi G., Silver M.D.: *Pathology of the heart and sudden death in forensic medicine*. CRC Press, Taylor & Francis Group, 2006, p. 171-243.
- 42) Dancea A., Cote A., et al.: *Cardiac pathology in sudden unexpected infant death*. *J. Pediatr.*, 141: 336, 2002.
- 43) Priori S.G., Napolitano C., et al.: *Brugada syndrome and sudden cardiac death in children*. *Lancet* 355: 808, 2000.
- 44) Steinschneider A.: *Prolonged apnea and the sudden infant death syndrome: clinical and laboratory observation*. *Pediatrics*, 50: 646, 1972.
- 45) Milner A.: *Apnea monitors and sudden infant death*. *Arch. Dis. Child-hood*, 60: 76, 1985.
- 46) Bajanowsky T., Brinkmann B.: *Pulmonary viral infection in SIDS*. In Rognum T.O.: *Sudden Infant Death Syndrome. New Trends in the Nineties*. Scandinavian University Press, Oslo, 199, 1995.
- 47) Filiano J.J., Kinney H.C.: *A perspective on neuropathologic findings in victims of the sudden infant death syndrome. The triple-risk model*. *Biol. Neonate*, 574: 1, 1994.

- 48) Sindrome della morte improvvisa del lattante (Sudden Infant Death Syndrome). In Umani Ronchi G. et al.: *Patologia Forense*. Giuffrè Editore, Milano, 1994, p. 787-802.
- 49) Opdal S.H., Rognum T.O.: *The sudden infant death syndrome gene: does it exist ?* Pediatrics 114: 506, 2004.
- 50) Turillazzi E., Glatter K.A., Neri M.: *Sudden cardiac death and channelopathies*. In In Fineschi V., Baroldi G., Silver M.D.: *Pathology of the heart and sudden death in forensic medicine*. CRC Press, Taylor & Francis Group, 2006, p. 255-270.
- 51) Ackerman M.J., et al.: *Postmortem molecular analysis of SCN5A defects in sudden infant death syndrome*. JAMA, 286: 2264, 2001
- 52) Ackerman M.J. et al: *Cardiac channel mutations in SIDS: a population based molecular study in 93 SIDS victims*. Circulations, 106 (Suppl II): 167, 2002.
- 53) Christiansen M, et al.: *Mutations in the HERG K + - ion channel: a novel link between long QT syndrome and sudden infant death syndrome*. Am J. Cardiol., 95: 433, 2005.
- 54) Wang Q., et al.: *Genomic organization of the human SCN5A gene encoding the cardiac sodium channel*. Genomics, 34: 9, 1996.
- 55) Splawski I., et al.: *Genomic Structure of three long QT syndrome genes: KCNQ1, HERG and KCNE1*. Genomics, 51: 86, 1998.
- 56) Abbot G.W., et al.: *MiRP1 forms Ikr potassium channels with HERG and is associated with cardiac arrhythmia*. Cell, 3: 175, 1999.
- 57) Paulussen A.D. et al: *Genetics variations of KCNQ1, KCNQ2, SCN5A, KCNE1 and KCNE2 in drug-induced long QT syndrome patients*. J. Mol. Med., 82: 182, 2004.
- 58) Wedekind H., et al.: *De novo mutations in the SCN5A gene associated with early onset of sudden infant death*. Circulation, 104: 1158, 2001.
- 59) Hering G., Frade-Martinez R., Bajanowski T., et al.: *Genetic investigation of the TSPYL1 gene in sudden infant death syndrome*. Genet. Med., 8: 55, 2006.
- 60) Bajanowski T. et al.: *Unnatural causes of sudden unexpected deaths initially thought to be sudden infant death syndrome*. Int. J. Leg. Med., 119: 213, 2005.
- 61) Giordano G.: *Causes of sudden infant death syndrome from post-mortem examination*. J Matern Fetal Neonatal Med., 16 Suppl 2: 41, 2004.
- 62) Meadow R.: *Unnatural sudden infant death*. Arch. Dis. Child. 80: 7, 1999.
- 63) Overpeck M.D., et al.: *National underascertainment of sudden unexpected infant deaths associated with deaths of unknown cause*. Pediatrics, 109: 274, 2002.
- 64) Tomashek K.M., Hsia I, Iyasu S.: *Trend in postneonatal mortality attributable to injury, United States, 1988-1998*. Pediatrics, 111: 1219, 2003.
- 65) Saternus K.S.: *Sudden infant death--focus subject of medico-legal research*. Forensic Sci. Int., 144: 247, 2004.
- 66) Maturri L., Ottaviani G., Lavezzi A.M.: *Techniques and criteria in pathologic and forensic-medical diagnostics in sudden unexpected infant and perinatal death*. Am. J. Clin. Pathol., 124: 259, 2005
- 67) Tumer A.R. et al.: *sudden unexpected child death: forensic autopsy results in cases of sudden deaths during 5 year period*. J Trop Pediatr., 51:131, 2005
- 68) Bass M., Kravath R.E., Glass L.: *Death-scene investigation in sudden infant death*. N. Engl. J. Med., 315: 100, 1986.
- 69) Opdal S.H., Rognum T.O.: *National Standard for death – scene investigation of sudden, unexpected infant death in the United States: in reply*. Pediatrics, 115: 823, 2005.
- 70) Krous H.F.: *An international standardised autopsy protocol for sudden unexpected infant death*. In Rognum T.O.: *Sudden Infant Death Syndrome: new trends in the Nineties*. Scandinavian University Press, Oslo, 1995, p. 81-95.
- 71) Iyasu S., Rowley D., Hanzlick R.: *Guidelines for death scene investigation of sudden, unexplained infant deaths: recommendations of the agency panel on sudden infant death syndrome*. MMWR – Morb Mortal Wkly Rep., 45: 1, 1996.
- 72) Fleming P.J., et al.: *Investigation sudden unexpected deaths in infancy and childhood and caring for bereaved families: an integrated multiagency approach*. BMJ, 328: 331, 2004.
- 73) Mitchell E., Krous H.F., Donald T., Byard R.W.: *An analysis of the usefulness of specific stages in the pathologic investigation of sudden infant death*. Am. J. Forensic Med. Pathol., 21: 395, 2000.
- 74) Arnestad M, Vege A., Rognum T.O.: *Evaluation of diagnostic tools applied in the examination of sudden unexpected deaths in infancy and early childhood*. Forensic Sci Int., 125: 262, 2002.
- 75) Carpenter R.G. et al.: *Sudden unexplained infant death in 20 regions in Europe: case control study*. Lancet, 363: 185, 2004.
- 76) Mallory M.H, MacDorman M.: *Changes in the classification of sudden unexpected infant deaths: United States, 1992-2001*. Pediatrics, 115: 1247, 2005.
- 77) Adams E.J. et al.: *Changes in epidemiologic profile of sudden infant death syndrome as rates decline among California infants: 1990-1995*. Pediatrics, 102, 1445, 1998.

- 78) Guntheroth W.G.: *The significance of pulmonary petechiae in crib death*. Pediatrics, 52: 601, 1973.
- 79) Matsumura F., Ito Y.: *Petechial hemorrhage of the conjunctiva and histological findings of the lung and pancreas in infantile asphyxia—evaluation of 85 cases*. Kurume Med. J., 43: 259, 1996.
- 80) Knight B.: *Forensic Pathology*. Edward Arnold, London, 2004.
- 81) DiMaio D.J., DiMaio V.J.M.: *Forensic pathology*. CRC, Boca Raton (Florida), 1993.
- 82) Goldwater P.N.: *SIDS pathogenesis: pathological findings indicate infection and inflammatory responses are involved*. FEMS Immunol Med Microbiol., 42: 11, 2004.
- 83) Janssen W.: *Forensic Histopathology*. Springer, Berlin (Heidelberg/New York), 1984.
- 84) Yukawa N. et al.: *Intra-alveolar haemorrhage in sudden infant death syndrome: a cause for concern?* J. Clin. Pathol., 52: 581, 1999.
- 85) Hiller A.S. et al.: *Comparison of the immunohistology of mucosa-associated lymphoid tissue in the larynx and lungs in cases of sudden infant death and controls*. Int. J. Leg. Med., 110: 316, 2001.
- 86) Schluckebier D.A. et al.: *Pulmonary siderophages and unexpected infant death*. Am. J. Forensic Med. Pathol., 23: 360, 2002.
- 87) Krous H.F. et al.: *Pulmonary intra-alveolar siderophages in SIDS and suffocation: a San Diego SIDS/SUDC Research Project report*. Pediatr. Dev. Pathol., 9: 103, 2006.
- 88) Sturmer W.Q.: *Some perspective in "cot death"*. J. Forensic Med., 18: 96, 1971.
- 89) Knight B.: *Sudden death in infancy: the cot death syndrome*. Faber & Faber, London, 1983.
- 90) Iwadate K., Doy M., Ito Y.: *Screening of milk aspiration in 105 infant death cases by immunostaining with anti-human alpha-lactalbumin antibody*. Forensic Sci. Int., 122: 95, 2001.
- 91) Durigon M., Caroff J., De Robert L.: *Pulmonary histology in 123 suspicious or sudden deaths in infants under one year of age*. Med. Leg. Domm. Corp., 4: 287, 1971.
- 92) Ogbuihi S., Zink P.: *Pulmonary lymphatics in SIDS, a comparative morphometric study*. Forensic Sci. Int., 38: 197, 1988.
- 93) Urquart G.E., Logan R.W., Izatt M.M.: *Sudden unexplained death in infancy and hyperimmunization*. J. Clin. Pathol., 24: 736, 1971.
- 94) Raven C.: *The sudden infant death syndrome: a possible hypersensitivity reaction determined by distribution of IgG in lungs*. J. Forensic Sci., 23: 116, 1978.
- 95) Forsyth K.D. et al.: *Lung immunoglobulins in the sudden infant death syndrome*. Br. Med., 298: 23, 1989.
- 96) Lignitz E., Hirvonen J.: *Inflammation in the lungs of infant dying suddenly. A comparative study from two countries*. Forensic Sci. Int., 42: 85, 1989.
- 97) Morita M., Tabata N.: *The morphological, biochemical and immunohistochemical studies on asphyxia. In Proceedings of the First International Symposium on Advanced in Legal Medicine, Kanazawa, 11-15 October 1990*.
- 98) Sawaguchi T. et al.: *Apnea, glial apoptosis and neuronal plasticity in the arousal pathway of victims of SIDS*. Forensic Sci. Int., 149: 205, 2005.
- 99) Machaalani R., Waters K.A.: *Increased neuronal cell death after intermittent hypercapnic hypoxia in the developing piglet brainstem*. Brain Res., 26: 127, 2003.
- 100) Toupalik P., Bouska I.: *Immunohistochemical findings in the central nervous system in sudden infant death*. Soud Lek., 44: 17, 1999.
- 101) Sparks D.L., Hunsaker J.C. 3<sup>rd</sup>: *Neuropathology of sudden death syndrome: literature review and evidence a probable apoptotic degenerative cause*. Childs Nerv Syst., 18: 568, 2002.
- 102) Sawaguchi T. et al.: *From physiology to pathology: arousal deficiency theory in sudden infant death syndrome (SIDS)—with reference to apoptosis and neuronal plasticity*. Forensic Sci Int., 130 Suppl: 37, 2002.
- 103) Nakasono I.: *Application of immunohistochemistry for forensic pathological diagnosis: finding of human brain in forensic autopsy*. Nihon Hoigaku Zasshi, 55: 299, 2001.
- 104) Vege A., Rognum T.O., Anestad G.: *IL-6 cerebrospinal fluid levels are related to laryngeal IgA and epithelial HLA-DR response in sudden infant death syndrome*. Pediatr. Res., 45: 803, 1999.
- 105) Kubo S. et al.: *Immunohistochemical studies on neuronal changes in brain stem nucleus of forensic autopsied cases. II. Sudden infant death syndrome*, Nihon Hoigaku Zasshi, 52: 350, 1998.
- 106) Obonai T. et al.: *Evidence of brain ischemia in early neonatal sudden death syndrome*. Neuropediatrics, 28: 145, 1997.
- 107) Obonai T. et al.: *Catecholamine neurons in the brainstem of sudden death syndrome victims*. Pediatrics, 101: 285, 1998.
- 108) Zhang W.D. et al.: *Immunohistochemical classification of astrocytes in infants by glial fibrillary acid protein staining and application to forensic practice*. Nihon Hoigaku Zasshi, 46: 189, 1992.
- 109) Kopp N. et al.: *Absence of adrenergic neurons in nucleus tractus solitarius in sudden infant death syndrome*. Neuropediatrics, 24: 25, 1993.
- 110) Dettmeyer R. et al.: *Immunohistochemical techniques improve the diagnosis of myocarditis in cases of suspected sudden infant death syndrome (SIDS)*. Forensic Sci. Int., 105: 83, 1999.
- 111) Bouska I., Klir P., Toupalik P.: *Immunohistochemical findings in the heart conduction system*. Soud Lek., 43: 55, 1998.

- 112) Bouska I., Klir P., Dvorak L.: *Histochemistry and immunohistochemistry of the lung in sudden infant death*. Soud Lek., 42: 48, 1997.
- 113) Bouska I., Klir P.: *Immunohistochemical detection of lung damage*. Soud Lek., 47: 44, 2002.
- 114) Ogbuihi S., Zink P.: *Cellular components in interstitial lung tissue in sudden infant death-immunohistochemical characterization*. Z. Rechtsmed., 102: 133, 1989.
- 115) Lorin de la Graindmaison G. et al.: *Increase of pulmonary density of macrophages in sudden infant death syndrome*. Forensic Sci. Int., 104: 179, 1999.
- 116) Betz P. et al.: *Pulmonary giant cells and their significance for the diagnosis of asphyxiation*. Int. J. Leg. Med., 106: 156, 1993.
- 117) Betz P. et al.: *Pulmonary giant cells and traumatic asphyxia*. Int. J. Leg. Med., 106: 258, 1993.
- 118) Grellner W., Madea B.: *Immunohistochemical characterization of alveolar macrophages and pulmonary giant cells in fatal asphyxia*. Forensic Sci. Int., 79: 205, 1996.
- 119) Du Chesne A., Cecchi R., Puschel K., Brinkmann B.: *Macrophage subtype patterns in protracted asphyxiation*. Int. J. Leg. Med., 109: 163, 1996.
- 120) Ikeno K., Koike K., et al.: *Increased macrophage-colony stimulating factor levels in neonates with perinatal complication*. Early Hum. Dev., 46: 229, 1996.
- 121) Vacchiano G., D'Armiesto F., Torino R.: *Is the appearance of macrophages in pulmonary tissue related to time of asphyxia ?* Forensic Sci. Int., 115: 9, 2001.
- 122) Nashef L., Brown S.: *"Epilepsy and sudden death"*, Lancet, 348: 1324, 1996.
- 123) Vestergaard M, et al.: *Febrile convulsions and sudden infant death syndrome*. Arch. Dis. Child, 86: 125, 2002.
- 124) Breningstall G.N.: *Mortality in pediatric epilepsy*. Pediatr. Neurol., 25: 9, 2001.
- 125) Donner E.J. et al.: *Sudden unexplained death in children with epilepsy*. Neurology, 57: 430, 2001.
- 126) Morentin B., Alcaraz R.: *Sudden unexpected death in epilepsy in children and adolescents*. Rev. Neurol., 34: 462, 2002.
- 127) Appleton R.E.: *Mortality in paediatric epilepsy*. Arch. Dis. Child., 88: 1091, 2003.
- 128) Devilat Barros M., et al.: *Mortality in children with epilepsy. A clinical prospective study*. Rev. Neurol., 38: 607, 2004.
- 129) Camfield P., Camfield C.: *Sudden unexpected in people with epilepsy: a pediatric perspective*.
- 130) Puranik R., et al.: *Sudden death in the young*. Heart Rhythm., 2: 1277, 2005.
- 131) Weber P., et al.: *Sudden unexpected death in children with epilepsy: a cohort study with an eighteen-year follow-up*. Acta Paediatr., 94: 564, 2005.
- 132) Fineschi V., Gabbrielli M., Salvinelli R.: *Sull'incidenza dell'asfissia meccanica violenta nella cosiddetta "sudden death" degli epilettici*. Zacchia, 64: 463, 1991.
- 133) Hirsh C.S., Martin D.L.: *Unexpected death in young epileptics*. Neurology 21: 682, 1971.
- 134) Aizawa Y.: *Epidemiologic study on sudden death in the young composed of 427 deaths experienced in 10 years*. Heart Rhythm, 3: 624, 2006.
- 135) Byard R.W., Krous H.F.: *Sudden Infant Death Syndrome: problems, progress and possibilities*. London, UK, Arnold, 2001.