

REGIONE EMILIA-ROMAGNA
GRUPPO DI STUDIO
SULLE MALFORMAZIONI CONGENITE
(I.M.E.R.)

UNIVERSITÀ DI FERRARA

23

**rapporto annuale
sulle malformazioni congenite - 2010**



Indagine sulle **Malformazioni** congenite in **Emilia Romagna (IMER)**

Rapporto annuale sulle malformazioni congenite - 2010

COORDINAMENTO SCIENTIFICO

G. Astolfi, E. Calzolari, G. Cocchi, B. Mordini, G.P. Garani, L. Garavelli, C. Magnani,
N. Melli, A. Neville, A. Vancini

COORDINAMENTO ORGANIZZATIVO

G. Astolfi, E. Calzolari, E. Forini, A. Franchella, GP Garani, N. Napoli, A. Neville, A.
Verzola

REGIONE EMILIA ROMAGNA

SERVIZIO PRESIDIO OSPEDALIERI

E. Di Ruscio, E. Rozzi, M. Volta

REGIONE EMILIA-ROMAGNA

SERVIZIO SISTEMA INFORMATIVO SANITÀ E POLITICHE SOCIALI

S. Battaglia, C. Lupi, S. Simoni, E. Verdini

REGIONE EMILIA-ROMAGNA

SERVIZIO POLITICA DEL FARMACO

L. Martelli, A. Puccini

COMUNITÀ ECONOMICA EUROPEA

PER LE MALFORMAZIONI CONGENITE (EUROCAT)

Copyright © **IMER Database**

E' vietata la riproduzione anche parziale senza autorizzazione

Siamo disponibili a fornire informazioni su richiesta

Corso Giovecca, 202 44100 Ferrara (Italy)

Tel. 0532 237384 Fax 0532 236157

E-mail: imer@unife.it

Sito web: <http://www.registroimer.it/>

Centri partecipanti e collaboratori

Piacenza

AUSL PIACENZA

Piacenza

G Biasucci – G.Bugliani - I. Maffini* - A. Schiavi

Fiorenzuola d'Arda

E. Pedretti - B. Sartori*

Parma

AOSP PARMA

Ospedali Riuniti - PR

PL. Bacchini - S. Dallaglio - G. Giordano - C. Magnani * - S. Pezzoni - G. Piantelli - F. Pisani - C. Ruspaggiari - G. Verrotti

AUSL PARMA

Fidenza

V. Allegri, M. Pilato*

Borgo Val di Taro

A. Albarelli - G. Attanasi - E. Fragale* - R. Brindani

Città di Parma

F. Cassaro* - R. Malvicini

Reggio Emilia

AOSP REGGIO EMILIA

S. Maria Nuova - RE

MP Bonasoni - G. Comitini - F. Franchi - E. Della Giustina - L. Garavelli* - G.C. Gargano - N. Melli *- G. Tridenti - F. Vanacore

AUSL REGGIO EMILIA

Guastalla

C. Alessandrini - G.Costi - A. Mantovani* - G. Saitta - G. Tonni

Montecchio

D. Novelli *

Scandiano

A. Cigarini* - N. Giaroni - R. Palmieri

Castelnovo né Monti

C. Sanvito*

Modena

AOSP MODENA

Policlinico - MO

F. Ferrari - L.Lugli - V.Mazza – B. Mordini * - F. Rivasi

AUSL MODENA

Carpi

P. Accorsi - A. Borghi* - A. Simoni

Mirandola

A. Corsini - F. Pantoli* - G. Tartarini

Sassuolo

C. Chiossi - E. Littera* - C. Zanacca

Pavullo nel Frignano

B. Guidi* - A. M. Mastinu – P. Torelli

Bologna

AOSP BOLOGNA

S.Orsola-Malpighi - BO

F. Bedetti - P. Calderoni - A.G. Cimatti - G. Cocchi*- L. Conti - T. Ghi - S. Gualdi - F. Picchio - G. Pilu - M.C. Pittalis - D. Prandstraller - N. Rizzo - G. P. Salvioli - F. Sbravati - G. Simonazzi - M. Spinelli - F. Vitali

AUSL BOLOGNA

Porretta Terme

A. Perrone*

Bentivoglio

F. Foschi* - E. Tridapalli

Maggiore - BO

B. Barbieri* - F. Sandri - A. Vancini* - C. Vicinelli - A. Visentin

Villa Regina

S. Gualdi*

AUSL IMOLA

Imola

A. Baroncini - L. Castagnari - G. Gandolfi Colleoni - M. Lanari - G. Mascolo*

Ferrara

AOSP FERRARA

Arcispedale S. Anna - FE

C. Borgna - G. Cocilovo - D. De Fazio - A. Franchella - G. P. Garani* - P. Guerrini - A. Patella - L. Tamisari - F. Vesce

AUSL FERRARA

Cento

F. Borghesani - M. Cornale - S. Dallavecchia* - P. Di Donato - G. Mandrioli - D. Radi - G. Soffritti

Ospedale del Delta

F. Camerlo* - C. De Felice - F. De Luca - L. Malaguti - R. Renza

Ravenna

AUSL RAVENNA

Ravenna

L. Casadio - S. Giardina* - G. C. Piccinini

Lugo

L. Pini*

Faenza

M. Di Molfetta*

Forlì

AUSL FORLÌ

Forlì

A. Lanzoni - S.M. Morini* - E. Valletta

Cesena

AUSL CESENA

Cesena

A. Bastelli - A. Biasini* - L. Malaigia - M. Pasini - M. Pocecco

Rimini

AUSL RIMINI

Rimini

C. Bulletti - M. Capelli - P. Mammoliti* - L. Rocchetti - N. Romeo - V. Vecchi

Repubblica di San Marino

Repubblica di San Marino

R. Baciocchi* - G. Gennari

* **Coordinamento Scientifico:** G. Astolfi, E. Calzolari, G. Cocchi, P. Ferrari, G.P. Garani, L. Garavelli, C. Magnani, N. Melli, A. Neville, A. Vancini

INDICE

- 1. Introduzione**
- 2. Risultati 2010**
 - 2.1 Contributo dei flussi CedAP e SDO al registro IMER**
 - 2.2 Caratteristiche principali dei casi registrati nel 2010**
 - 2.3 Casi ad inquadramento nosologico noto**
 - 2.4 Casi con malformazioni multiple (polimalformati)**
 - 2.5 Distribuzione dei casi in sottogruppi di malformazione per provincia di nascita e di residenza**
- 3. Sorveglianza delle malformazioni congenite**
- 4. Diagnosi prenatale e malformazioni congenite**
- 5. Caratteristiche della popolazione in studio e confronto con la popolazione regionale (fonte CedAP)**
- 6. Confronto IMER-EUROCAT**
 - 6.1 Confronto tra gruppi di malformazioni**
- 7. Contributi scientifici del XXIII Convegno IMER 1 Aprile 2012**
- 8. Registro regionale malattie rare: dati 2007-2012**
- 9. Prevenzione: nuovo ruolo dei Registri**
- 10. Diabete pregestazionale e rischio di malformazioni congenite nella popolazione emiliano-romagnola: un protocollo di studio**

1. Introduzione

Il Convegno e il rapporto annuale rappresentano i momenti in cui il Registro IMER presenta i dati di attività, condivide con i numerosi referenti le valutazioni sui risultati raggiunti e le principali collaborazioni in atto e definisce i progetti di formazione, informazione e ricerca.

Nell'anno intercorso si sono ulteriormente consolidati i rapporti con altri flussi informativi regionali. Oltre al già collaudato collegamento con il flusso CedAP, con quello delle interruzioni di gravidanza e con quello della farmaceutica, è stato istituito un rapporto con il registro regionale delle malattie rare e con il flusso delle SDO nel primo anno di vita. Il flusso regionale SDO è stato utilizzato per l'individuazione dei casi con malformazioni congenite alla nascita o in ricoveri entro il primo anno di vita. Le SDO del neonato sono state in seguito linkate e integrate con gli altri flussi informativi: le SDO della madre, il Certificato di Dimissione al Parto (CedAP) e il registro IMER.

Per questi collegamenti si è reso necessario costruire un algoritmo che, analizzando le singole SDO, esegue un'operazione di ricerca e identificazione dei casi malformati. Il software realizzato appositamente per la gestione delle SDO è stato scritto in Access Basic ed è composto da tre moduli applicati in successione:

1. Inclusione/esclusione dalla casistica delle patologie malformative utilizzando regole e filtri elaborati dal registro IMER
2. Link delle SDO dei neonati con le SDO della madre, con il flusso CedAP e con il Registro delle malformazioni congenite per i casi che hanno superato il modulo 1
3. Generazione automatica per ogni caso malformato della scheda informatizzata IMER per i casi non già presenti nel Registro.

L'analisi condivisa con il Servizio Sistema Informativo Sanità e Politiche Sociali Regionale e il Servizio Statistica Sanitaria dell'Azienda Ospedaliero – Universitaria di Ferrara ha portato alla proposta di una nuova organizzazione del Registro che diventerà operativa dal 2013 per la valorizzazione dei diversi flussi regionali con un'ottimizzazione delle risorse impiegate.

Il confronto con il registro delle malattie rare è molto rilevante perchè le malformazioni congenite rappresentano uno dei gruppi più frequenti di patologie per le quali viene richiesta l'esenzione con rilevanti implicazioni di sanità pubblica. La collaborazione che si è instaurata si è concretizzata con un contributo IMER al rapporto annuale sulle malattie rare.

Il collegamento con il servizio della farmaceutica regionale rappresenta un'importante occasione di confronto e una possibilità di studio più approfondito sull'esposizione a farmaci in gravidanza. La collaborazione con questo servizio ha reso possibile anche la partecipazione a studi collaborativi nazionali e internazionali su farmaci specifici come gli antiepilettici.

Le collaborazioni del Registro IMER con altri registri europei (EUROCAT) e l'adesione del Registro IMER e all'International Clearinghouse for Birth Defects Monitoring System (ICBDMS), ha reso possibile la partecipazione del Registro IMER a molti lavori scientifici. La collaborazione internazionale è elemento cardine per la valutazione della qualità dei dati raccolti dal Registro e per il confronto e la condivisione di problematiche cliniche, diagnostiche ed assistenziali correlate alle anomalie congenite. L'analisi condivisa dei risultati ottenuti inoltre indirizza la ricerca e l'identificazione/valutazione di possibili fattori eziologici.

Il Report 2010 presenta, oltre ai consueti risultati sulla epidemiologia delle malformazioni congenite in Regione, anche approfondimenti su specifiche tematiche correlate alle malformazioni congenite.

In particolare in questo Report si è inteso porre l'attenzione al ruolo dei Registri sulla prevenzione nelle malformazioni congenite.

Il convegno 2012, il XXV della storia del Registro, ha dato l'opportunità di approfondire la tematica specifica dei difetti del rene e del tratto urinario con contributi di professionisti di diverse discipline. Come negli altri anni è stata organizzata una tavola rotonda per approfondire specifici problemi assistenziali dei pazienti con patologie malformative nefro-urologiche.

Il Coordinamento Scientifico del Registro IMER desidera ringraziare tutti coloro che hanno contribuito a raccogliere i dati che sono oggetto del presente Report mantenendo vivo nel tempo lo spirito di collaborazione e amicizia che sono alla base della attività più che trentennale del registro.

2. Risultati 2010

L'integrazione del flusso IMER con il Certificato di Assistenza al Parto (CedAP) e dal 2010 con le schede di dimissione ospedaliera (SDO), ha permesso di ottenere la completa copertura dei 31 punti nascita della Regione Emilia-Romagna e della Repubblica di San Marino, per un totale 42.154 nati sorvegliati (Tabella 1).

In questo report il periodo di riferimento utilizzato per i confronti con il database IMER è il periodo 2004-2007.

Tabella 1: Denominatori 2010 (fonte CedAP e Repubblica di San Marino)

Denominatori (2010)	N.	
Totale nati	42.154	
Nati vivi	42.043	
Nati morti	111	(2,6 ‰)

La natimortalità registrata tra i nati sorvegliati (111/42.154 fonte CedAP) è risultata pari al 2,6 per 1.000 (Tabella 1). Tra i 111 nati morti è stata segnalata la presenza di malformazioni congenite in 5 casi (5/111;4,5%).

I casi con malformazioni congenite registrati dall'integrazione dei flussi sono stati 1.027 (885 nati vivi, 5 nati morti e 137 interruzioni di gravidanza) con una prevalenza alla nascita pari al 24,4 per 1.000 (Tabella 2). Nel 37,3% dei 142 casi nati morti/interrotti è stato riportato un riscontro autoptico.

Tabella 2: Natimortalità e mortalità neonatale precoce nei casi malformati

Casi malformati	N.
Nati vivi	885
Nati morti	5
IVG (interruzione di gravidanza)	137
Totale	1.027

Nei 1.027 casi sono stati rilevati 1.284 difetti con rapporto malformazioni/malformati pari a 1,25 (Tabella 3).

Tabella 3: Caratteristiche principali dei casi registrati nel 2010

N. casi con malformazione	N.	Prevalenza %	N. difetti	Rapporto Malformazioni Malformati
Totale casi	1.027	24,4	1.444	1,4
Isolati	752	17,9	905	1,2
Associati	275	6,5	539	2,0
Malformati multipli	60	1,4	160	2,7
Cromosomici*	139	3,3	208	1,5
Condizioni note*	76	1,8	171	2,3

* Inquadramento nosologico noto

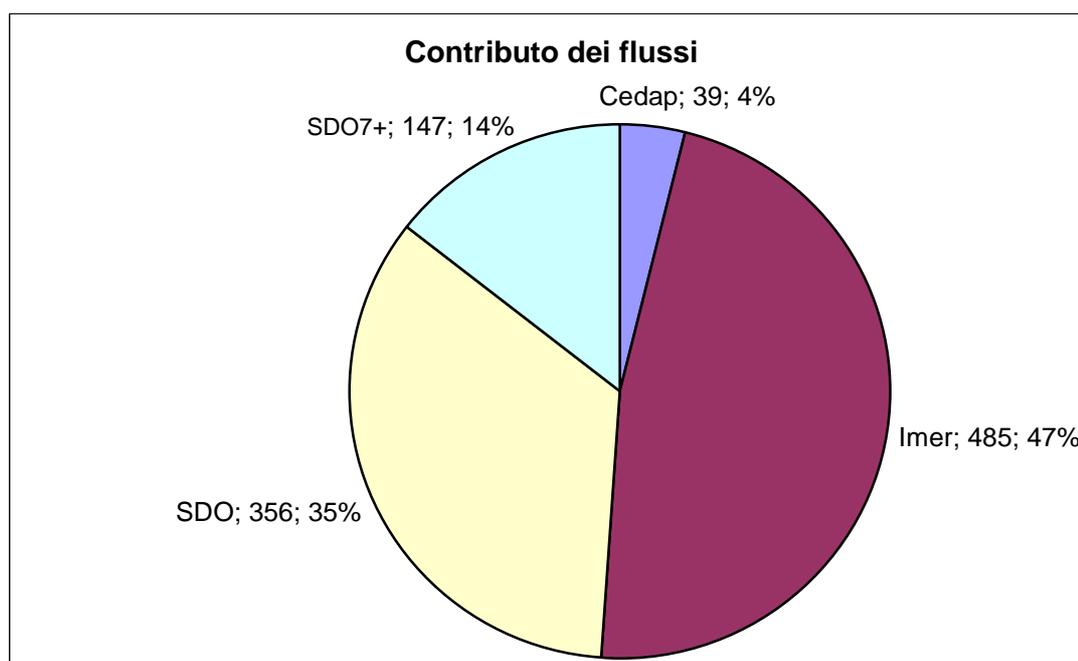
2.1 Contributo dei flussi CedAP e SDO al registro IMER

Nel 2010, per la seconda volta, è stato utilizzato il flusso SDO per la ricerca dei casi con malformazione congenita entro il primo anno di vita.

L'analisi condivisa con il Servizio Sistema Informativo Sanità e Politiche Sociali e il Servizio Statistica Sanitaria dell'Azienda Ospedaliero – Universitaria di Ferrara ha portato alla proposta di una nuova organizzazione del Registro che diventerà operativa dal 2013 per la valorizzazione dei diversi flussi regionali con un'ottimizzazione delle risorse impiegate.

In Figura 1 viene mostrato il contributo dei diversi flussi informativi al registro IMER.

Figura 1: Contributo dei flussi CedAP e SDO al registro IMER



SDO7+ : Casi identificati oltre la prima settimana di vita

Sono state considerate nella casistica anche le malformazioni identificate dalle SDO oltre la prima settimana di vita. In questa casistica le patologie del sottogruppo arti-muscolo scheletrico sono le più rappresentate, seguite dal cardiovascolare e dall'urinario.

Per alcune condizioni, ad esempio alcuna cardiopatie o patologie oculari come il glaucoma, è possibile che l'identificazione sia sfuggita alla nascita, per altre, come ad esempio le polidattilie, si tratta di mancata notificazione. L'utilizzo di più flussi contribuisce quindi ad integrare la rilevazione.

Tabella 4: Casi SDO identificati oltre la prima settimana di vita, suddivisione in sottogruppi

Sottogruppi	Casi
S.N.C.	8
Occhio	12
Orecchio	4
Cardiovascolare	31
Respiratorio	2
Labiopalatoschisi	2
Digerente	23
Genitali	1
Urinario	19
Arti e muscolo schel.	24
Altre malformazioni	1
Totale isolati	127
Sindromici	17
Cromosomici	1
MCA	2
Totale	147

2.2 Caratteristiche principali dei casi registrati nel 2010

In accordo a quanto è definito dal manuale IMER (<http://www.registroimer.it/>), i 1.027 casi identificati sono stati classificati in isolati (752; 17,8 per 1.000) e associati ad altre anomalie congenite (275; 6,5 per 1.000). I casi associati sono stati ulteriormente suddivisi in condizioni riconducibili a patologia cromosomica (139; 3,3 per 1.000), a condizioni note (76; 1,8 per 1.000) e soggetti con malformazioni multiple non altrimenti classificabili (60; 1,4 per 1.000) (Tabella 3).

L'integrazione dei dati IMER con il flusso informativo regionale sulla rilevazione delle interruzioni di gravidanza ha permesso di individuare 137 casi interrotti (137/1027; 13,4%) a seguito di diagnosi prenatale di malformazione congenita (Tabella 5). In 102 interruzioni è stata rilevata la presenza di anomalie associate la maggior parte delle quali è rappresentata da anomalie cromosomiche

Tabella 5: Casi isolati e associati per tipo di nascita

Tipo di nascita	Isolati		Associati				Totale*	
	N.	%	Multipli	Cromosomici	Condizioni Note	N.		%
Nati	717	80,6	47	60	66	173	19,4	890
IVG	35	25,6	13	79	10	102	74,4	137
Totale	752	73,2	60	139	76	275	26,8	1.027

Nei 41.471 *parti* rilevati in Regione, vi sono state 657 gravidanze gemellari (15,8 per 1.000 *parti*), di cui 630 bigemine e 27 trigemine; nei gemelli sono stati identificati 38 casi malformati (Tabella 6) con una prevalenza di malformati pari al 28,3 x 1.000 (38/1341).

Tabella 6: Distribuzione dei malformati per sesso e genere del parto (singolo/gemello)

Sesso	N.
Maschi	558
Femmine	435
Sesso indeterminato	1
Sesso non rilevato*	33
Sex ratio	1,3
Gemellarità	
Singoli	989
Gemelli	38

* Tutte interruzioni di gravidanza

Commento:

La prevalenza delle malformazioni congenite per il 2010 (24.4‰) è superiore a quanto rilevato negli anni precedenti (valore di riferimento 2004-2007; 20,0‰) ed è riconducibile all'integrazione con il flusso SDO che identificati casi oltre la prima settimana di vita (147).

Si conferma il problema della segnalazione di malformazioni congenite nei nati morti e nel flusso delle IVG.

2.3 Casi ad inquadramento nosologico noto

Le patologie ad inquadramento nosologico noto sono riportate nelle Tabelle 7-12.

Tra i 1.027 casi identificati, 139 (13,5%) presentavano un'anomalia cromosomica (Tabella 7). In accordo con le indicazioni EUROCAT, le condizioni malformative riconducibili a microdelezioni cromosomiche sono considerate tra le condizioni note sindromiche e non tra quelle cromosomiche.

Tabella 7: Casi con anomalia cromosomica

Anomalia Cromosomica	Nati	Interrotti	Totale
Trisomia 21 (Età media materna)	32 (34,9)	53 (38,2)	85 (36,9)
Trisomia 18 (Età media materna)	4 (34,5)	6 (36,5)	10 (35,7)
Trisomia 13 (Età media materna)	1 (36,0)	1 (39,0)	2 (37,5)
Trisomie degli autosomi	6	5	11
Monosomia X (S. di Turner)	2	5	7
XXY (S. di Klinefelter)	5	3	8
Altre anomalie cromosomiche	7	3	10
Delezione degli autosomi	2	3	5
Traslocazioni sbilanciate autosomi	1	0	1
Totale (Età media materna)	60 (35,4)	79 (37,1)	139 (36,4)

In 107 casi (107/139; 77,0%) l'anomalia cromosomica è stata rilevata in corso di gravidanza. A seguito della diagnosi prenatale, in 79 casi (79/107; 73,8%) la gravidanza è stata interrotta e in 26 casi (5 XXY, 6 Trisomia 21, 2 Trisomie 18, 1 XXX, 2 Monosomie X, 10 Altre) la gravidanza è proseguita.

Tra i 139 casi di patologia cromosomica (3,2 per 1.000), sono stati identificati 85 casi (61,2%) di Trisomia 21 con una prevalenza del 2,0 per 1.000. Questo dato di prevalenza è in linea con i valori riportati da Eurocat nel periodo 2005-2009 (Tabella 8).

Tabella 8: Down Syndrome (per 10,000 births) for the following registries: All Registries (2005-2009)

Registry	Year Range	LB N	FD N	TOPFA N	LB+FD+ TOPFA N	LB Rate	LB+FD Rate	LB+FD+ TOPFA Rate
<i>Full Member Registries</i>								
Styria (Austria)	2005 - 2009	48	0	74	122	9.35	9.32	23.68
Antwerp (Belgium)	2005 - 2009	63	2	62	127	6.29	6.49	12.67
Hainaut (Belgium)	2005 - 2009	30	1	95	126	4.76	4.89	19.89
Zagreb (Croatia)	2005 - 2009	27	0	17	44	7.27	7.25	11.81
Odense (Denmark)	2005 - 2009	22	2	46	70	8.27	8.97	26.17
French West Indies (France)	2009 - 2009	9	0	22	31	7.69	7.69	26.49
Isle de la Reunion (France)	2005 - 2009	62	3	78	143	8.46	8.79	19.34
Paris (France)	2005 - 2009	115	8	449	572	8.70	9.19	42.72
Strasbourg (France)	2005 - 2007	27	3	83	113	6.93	7.64	28.78
Mainz (Germany)	2005 - 2009	20	2	29	51	12.51	13.74	31.85
Saxony-Anhalt (Germany)	2005 - 2009	60	0	73	133	6.95	6.92	15.35
Hungary	2005 - 2009	372	9	320	701	7.58	7.73	14.22
Cork and Kerry (Ireland)	2005 - 2008	83	5	2	90	29.43	31.09	31.80
Dublin (Ireland)	2005 - 2009	289	23	0	312	23.00	24.72	24.72
SE Ireland	2005 - 2009	81	0	0	81	21.75	21.75	21.75
Emilia Romagna (Italy)	2005 - 2009	131	0	285	416	6.46	6.44	20.46
Tuscany (Italy)	2005 - 2009	76	2	197	275	4.97	5.09	17.95
Malta	2005 - 2009	40	0	0	40	20.03	19.93	19.93
N Netherlands (NL)	2005 - 2009	93	1	57	151	10.33	10.39	16.69
Norway	2005 - 2008	277	11	164	452	11.71	12.09	18.98
Wielkopolska (Poland)	2005 - 2009	267	4	-	271	13.93	14.08	14.08
S Portugal	2005 - 2009	41	1	18	60	4.30	4.40	6.28
Barcelona (Spain)	2005 - 2007	24	0	107	131	5.43	5.40	29.50
Basque Country (Spain)	2005 - 2009	68	0	268	336	6.63	6.60	32.61
Valencia Region (Spain)	2007 - 2007	30	0	86	116	5.47	5.45	21.07
Vaud (Switzerland)	2005 - 2009	29	1	116	146	7.69	7.92	38.55
Ukraine	2005 - 2009	169	3	22	194	11.64	11.78	13.28
East Midlands & South Yorkshire (UK)	2005 - 2009	319	17	325	661	8.94	9.37	18.43
Northern England (UK)	2005 - 2009	195	19	154	368	11.92	13.01	22.37
South West England (UK)	2005 - 2009	266	35	365	666	11.37	12.55	27.77
Thames Valley (UK)	2005 - 2009	178	14	231	423	12.18	13.08	28.81
Wales (UK)	2005 - 2009	188	11	191	390	10.98	11.56	22.66
Wessex (UK)	2005 - 2009	173	16	219	408	12.10	13.18	28.45
Total (full member registries)	2005 - 2009	3872	193	4155	8220	9.91	10.34	20.91

LB = Live Births

FD = Fetal Deaths / Still Births from 20 weeks gestation

TOPFA = Termination of pregnancy for fetal anomaly following prenatal diagnosis

Nei casi di Trisomia 21 l'età media materna è stata pari a 36,9 anni con un minimo di 21 anni e un massimo di 45 (Tabella 9).

Tabella 9: Casi con Trisomia 21 per tipo di nascita ed età materna

Tipo di nascita	Età materna*				Totale *	%
	<=34 anni	%	>=35 anni	%		
Nati	13	40,7	19	59,3	32	100
IVG	9	17,4	43	82,6	52	100
Totale	22	26,2	62	73,8	84	100

* In 1 caso non è stata rilevata l'età materna

In Tabella 10 è riportata la distribuzione dei casi con Trisomia 21 tra le madri con cittadinanza italiana e straniera.

Il 26,0% (20/77) dei casi con Trisomia 21 hanno madre con cittadinanza straniera di cui 11 (11/20; 55,0%) con età pari o superiore a 35 anni contro il 68,4% (39/57) per le madri italiane.

Tabella 10: Casi con Trisomia 21 - Cittadinanza delle madri ed esito della gravidanza

Cittadinanza*	Nati	%	IVG	%	Totale	%
Italiana	16	28,1	41	71,9	57	100
Straniera	15	75,0	5	25,0	20	100
Totale	31	40,3	46	59,7	77	

* In 8 casi non è stata rilevata la cittadinanza

In Tabella 11 è presentata la distribuzione per residenza materna dei casi con Trisomia 21 nella nostra Regione.

Tabella 11: Distribuzione per residenza materna dei casi con Trisomia 21

Residenza Materna	Nati	IVG	Totale	Prevalenza ‰	Denominatori **	% madri età ≥35 **
Piacenza	2	7	9	4,4	2.052	31,0
Parma	1		1	0,3	3.849	33,5
Reggio Emilia	5	1	6	1,1	5.537	29,1
Modena	7	4	11	1,7	6.664	32,2
Bologna	10	23	33	4,0	8.325	38,6
Ferrara	1	5	6	2,4	2.543	33,0
Ravenna	2	4	6	1,8	3.392	33,4
Forli/Cesena	1		1	0,3	3.640	31,0
Rimini	2		2	0,7	2.995	32,1
Totale Regione	31	44	75	1,9	38.997	33,2
San Marino		1	1	3,2	316	n.r.
Extra Regione	1	8	9	3,2	2.798	25,7
Totale	32	53	85	2,0	42.111	

** Fonte CedAP 2010; in 43 casi non è stata rilevata la residenza materna

Commento:

La patologia cromosomica rappresenta il 13,5% (139/1027) della casistica IMER. In particolare la prevalenza della Sindrome di Down mostra nel periodo 2005-2009 un valore comparabile a quello europeo.

La rilevanza dell'impatto della diagnostica prenatale collegata ad un'età materna avanzata in continuo aumento è confermata da quanto riportato nel lavoro di Cocchi et al. 2010, relativamente alla diminuzione dei nati con Sindrome di Down per un incremento di casi interrotti.

Il rilievo di patologia cromosomica in donne di età inferiore all'età in cui è offerta la diagnosi citogenetica prenatale (29,5%; 41/139) ha confermato l'importanza dell'offerta attiva della diagnosi prenatale, come predisposto nella delibera regionale n.533 (21 Aprile 2008) nel programma percorso nascita.

In 76 casi è stata riconosciuta una condizione riconducibile a sindromi, sequenze o eziologia ambientale (Tabella 12).

Tra questi casi, 66 sono nati (86,8%) e 10 sono stati interrotti (13,2%).

Tabella 12: Casi ad inquadramento nosologico noto

Condizione nota	Nati	IVG	Totale
Craniosinostosi	17	0	17
Ipotiroidismo Congenito	7	0	7
Sindrome Del Neonato Di Madre Diabetica	6	0	6
Oloprosencefalia	1	5	6
Sclerosi Tuberosa	3	0	3
Displasia Sceletica Nos	1	2	3
Digeorge Velocardiofacial Syndrome	3	0	3
Pierre Robin	2	0	2
Charge	2	0	2
Beckwith Wiederman	2	0	2
Goldenhar's Syndrome (Oculoauriculovertebral	2	0	2
Poland	2	0	2
Appel Peel	2	0	2
Acondroplasia	1	1	2
Cantrell Syndrome/Thoraco Abdominal Syndrome	1	0	1
Albinismo Oculocutaneo	1	0	1
Acrocefalosindattilia	1	0	1
Crouzon	1	0	1
Aarskog	1	0	1
Freeman Sheldon	1	0	1
Van Der Woude S.	1	0	1
Infezione Congenita Da Virus Citomegalico	1	0	1
Ipoplasia Surrenalica	1	0	1
Kabuki	1	0	1
Noonan's	1	0	1
Pfeiffer Syndrome, Noack Syndrome,	1	0	1
Rubinstein-Taybi	1	0	1
Prader-Willi	1	0	1
Frasers Syndrome (Cryptophthalmos-Syndactyly)	1	0	1
Bande Amniotiche	0	1	1
Split Hand Foot	0	1	1
Totale	66	10	76

Si segnala che molte delle patologie ad inquadramento nosologico noto hanno un'eziologia genetica ad elevato rischio di ricorrenza.

Commento:

Le condizioni ad inquadramento nosologico noto rappresentano il 7,4% di tutti i casi registrati (76/1027).

Il riconoscimento di specifiche sindromi è una caratteristica della capacità clinico-diagnostica dei referenti IMER che non trova riscontro negli altri flussi informativi.

Il rilievo di una condizione a possibile eziologia genetica pone il problema della ricorrenza del/i difetti in gravidanze successive e quindi la necessità di una adeguata consulenza genetica.

2.4 Casi con malformazioni multiple (polimalformati)

Nell'anno 2010 sono stati individuati 60 soggetti (5,8%) che presentavano due o più malformazioni non riconducibili ad una patologia ad inquadramento nosologico noto (polimalformati).

La Tabella 15 presenta il numero dei difetti riscontrati nei 60 polimalformati nei quali sono state rilevate 160 malformazioni con un rapporto malformazioni/malformati pari a 2,6. In particolare 27 casi pari al 45,0% presentavano 3 o più malformazioni associate

Tabella 15: Numero dei difetti nei casi con malformazioni multiple

Numero difetti	Nati	IVG	N° casi	%
2 difetti	29	4	33	55,0
3 difetti	9	7	16	26,7
4 difetti	8	1	9	15,0
>=5 difetti	1	1	2	3,3
Totale	47	13	60	100,0

Gli apparati più rappresentati sono: cardiovascolare (25,6%), arti-muscolo scheletrico (24,3%), apparato digerente (11,8%) e sistema nervoso centrale (9,3%).

13 casi (21,7%) con 38 malformazioni sono stati interrotti a seguito di diagnosi prenatale.

Le malformazioni più frequentemente riscontrate nei casi interrotti interessano in particolare il sistema nervoso centrale (8/13; 61,5%) il sistema cardiocircolatorio (8/13; 61,5%) e gli arti-muscoloscheletrico (7/13; 53,8%).

Commento:

Le malformazioni multiple ad inquadramento nosologico non noto rappresentano il 5,8% di tutti i casi registrati (60/1027), con una prevalenza del 1,4 per 1.000.

Lo studio delle anomalie multiple è un elemento importante per la sorveglianza delle malformazioni congenite dal momento che la maggioranza dei teratogeni noti ha un effetto multisistemico.

2.5 Distribuzione dei casi in sottogruppi di malformazione per provincia di nascita e di residenza

Nella Tabella 16 è presentata la distribuzione dei casi registrati nel 2010 per provincia di nascita dei casi.

Nei diversi sottogruppi sono inclusi casi che presentano la malformazione come condizione isolata mentre malformati con più difetti associati sono considerati, in rapporto all'eziologia, tra i sottogruppi cromosomici, polimalformati o condizioni note.

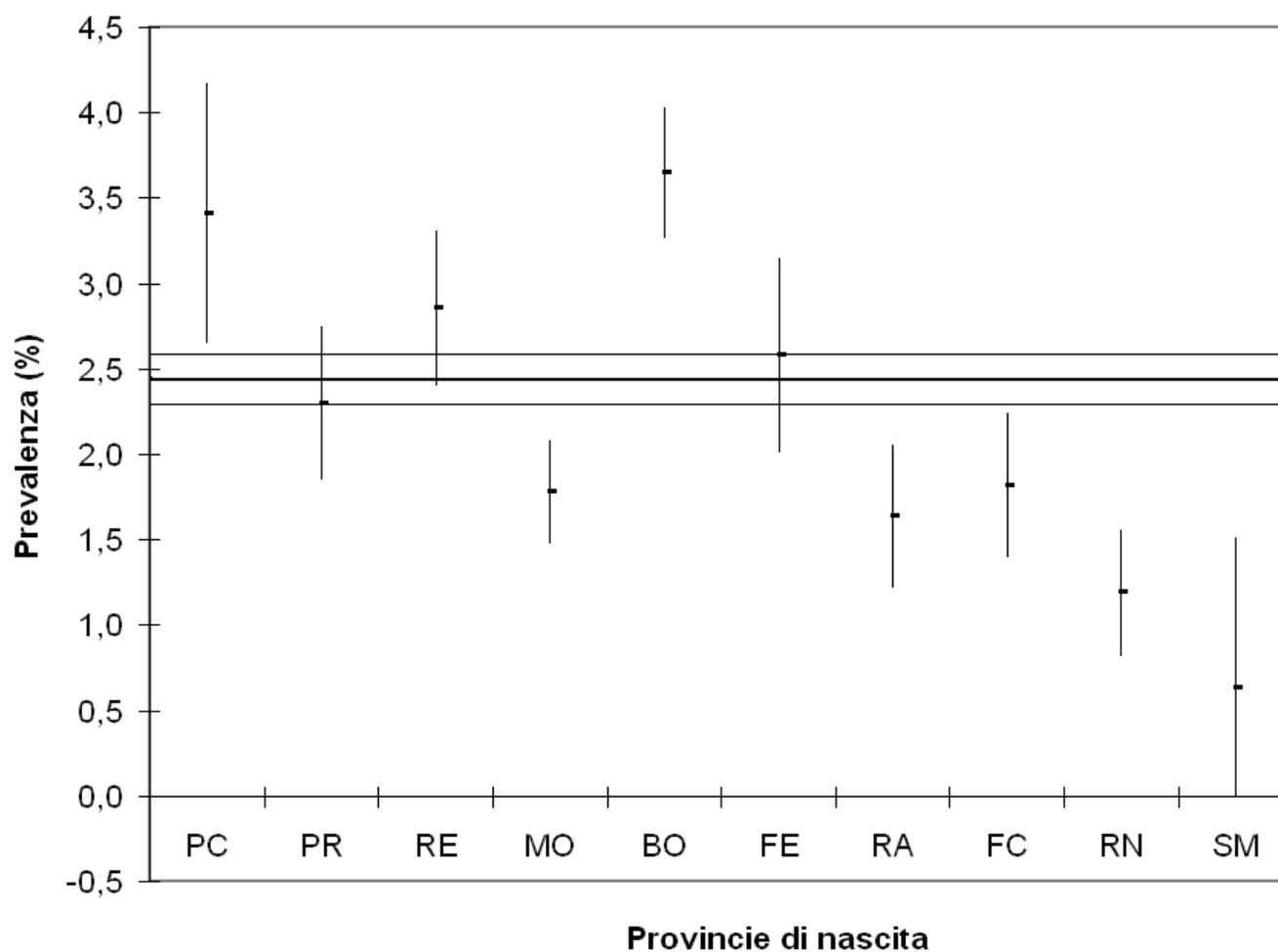
La prevalenza dei malformati nella regione è pari al 24,4 per 1.000. L'analisi per provincia di nascita evidenzia un valore massimo (36,5 per 1.000) a Bologna ed un valore minimo (11,9 per 1.000) a Rimini.

Tabella 16: Casi identificati - Distribuzione in sottogruppi per provincia di nascita

Provincia di nascita/ Sottogruppi	PC	PR	RE	MO	BO	FE	RA	FC	RN	SM	Totale 2010	Prev. ‰	Prev. ‰ 2004 2007
S.n.c.	1	2	3	6	20	5	3		1		41	0,97	0,98
Occhio	1	1	4		1	3	1	3	1		15	0,36	0,12
Orecchio		1	2	2	4	1	1	1			12	0,28	0,30
Cardiovascolare	31	25	54	30	69	8	15	11	4		247	5,86	4,20
Respiratorio		2	1		7	1					11	0,26	0,14
Labiopalatosc.	1	4	2	8	14	3	3	3		1	39	0,93	0,67
Digerente	3	9	11	5	14	5	5	4	7	1	64	1,52	0,61
Genitali	4	9	11	12	8	4	4	16	4		72	1,71	1,38
Urinario	2	9	11	17	21	18	6	6	8		98	2,32	1,59
Arti-musc.schel.	6	13	25	14	42	8	6	15	4		133	3,16	3,16
Tegumenti		2	2			1			1		6	0,14	0,17
Altre malformaz.	2	4	3	1	1	1		1			13	0,31	0,52
Polimalformati.	3	5	6	11	26	2	2	3	2		60	1,42	1,49
Cromosomici	12	2	7	17	74	12	8	4	3		139	3,30	3,63
Condizioni Note	8	10	6	10	30	4	4	3	2		77	1,83	1,71
Totale malform.	74	98	148	133	331	76	58	70	37	2	1027		
Prevalenza ‰	34,1	23,0	28,5	17,8	36,5	25,8	16,3	18,2	11,9	6,3	24,4		20,67
Nati	2.170	4.265	5.191	7.477	9.077	2.947	3.551	3.852	3.308	316	42.154		154.681
Prevalenza ‰ 2004-2007	18,9	25,4	18,4	17,7	32,3	25,7	7,4	13,7	11,3	3,3			

La Figura 2 presenta le prevalenze provinciali nell'anno 2010 dei casi nati malformati con relativi limiti di confidenza (95%) rispetto alla prevalenza media regionale nel medesimo periodo.

Figura 2: Confronto tra le prevalenze nelle province di nascita e media regionale nel 2010



In Tabella 17 è presentata la distribuzione dei casi per provincia di residenza materna.

Tabella 17: Casi identificati - Distribuzione in sottogruppi per provincia di residenza

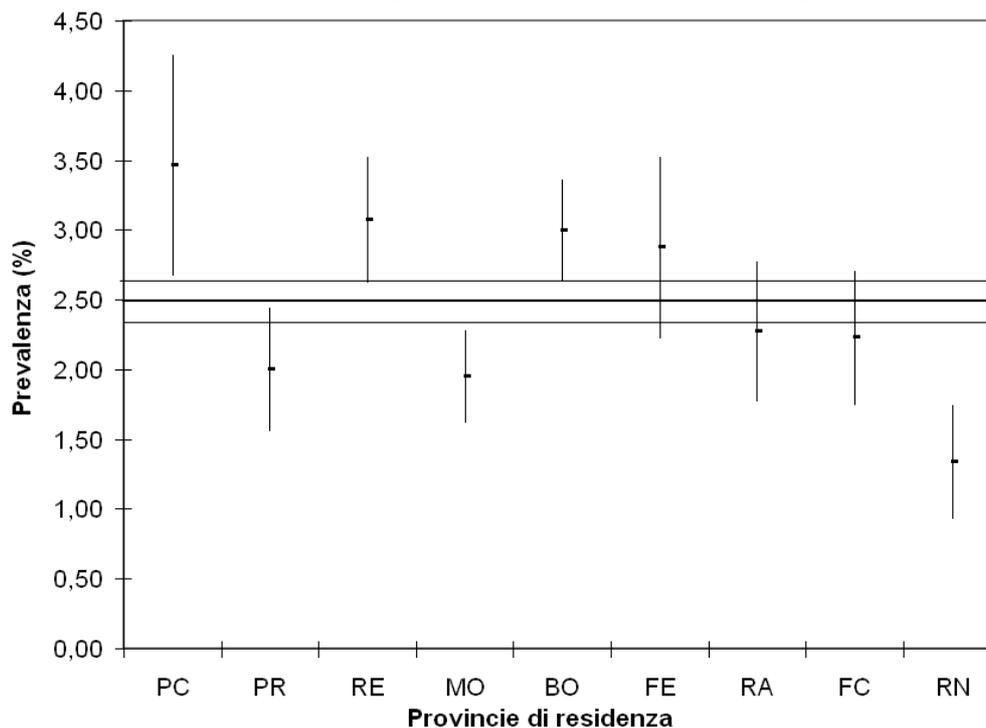
Provincia di residenza* /Sottogruppi	PC	PR	RE	MO	BO	FE	RA	FC	RN	RER ^	Prev % ^o	Prev. 2004 2007
S.n.c.	2	1	3	6	14	3	4	1	3	37	0,95	0,82
Occhio	1	1	4		2	2	1	2	2	15	0,38	0,13
Orecchio			3	2	4		1	1		11	0,28	0,29
Cardiovascolare	28	24	61	35	41	7	19	16	7	238	6,10	4,03
Respiratorio		2	1		5	1	1	1		11	0,28	0,10
Labiopalatoschisi	1	4	2	7	12	2	3	4	1	36	0,92	0,66
Digerente	3	8	12	5	13	6	5	5	6	63	1,62	0,57
Genitali	4	6	13	12	7	3	3	17	3	68	1,74	1,33
Urinario	2	8	13	15	18	15	10	7	6	94	2,41	1,51
Arti e musc.schel.	6	9	25	12	36	10	9	14	4	125	3,21	3,14
Tegumenti		2	2			1				5	0,13	0,18
Altre malformaz.	2	1	4	1	1	1		1		11	0,28	0,45
Polimalformati	4	3	6	13	18	3	4	4		55	1,41	1,26
Cromosomici	10	1	10	15	55	14	12	5	4	126	3,23	3,21
Condizioni Note	8	7	11	7	23	5	5	3	4	73	1,87	1,58
Totale	71	77	170	130	249	73	77	81	40	968		
Residenti	2.052	3.850	5.536	6.664	8.325	2.543	3.392	3.640	2.995	38.997		
Prevalenza %^o	34,6	20,0	30,7	19,5	29,9	28,7	22,7	22,3	13,4	24,8		
Prev. 2004-2007	20,6	19,3	20,1	19,4	21,6	25,8	11,5	17,6	13,9	19,25		

* In 2 casi non è stata rilevata la residenza materna.

In 57 casi la residenza materna era extra Regione con una prevalenza del 18,3 x 1.000 (57/3114 nati residenti extra Regione nel 2010) contro il 30,4 x 1.000 del periodo di riferimento (2004-2007)

^ Regione Emilia Romagna

Figura 3: Confronto tra le prevalenze nelle province di residenza e media regionale nel 2010



L'analisi della mobilità regionale attiva delle madri (Tabella 18 e 19) evidenzia come Parma e Bologna rappresentino due poli di attrazione per l'assistenza di patologie malformative per madri residenti in regione (21,7% e 18,6%) e che Bologna rappresenta un polo di attrazione anche per madri residenti fuori regione (7,7%).

Tabella 18: Mobilità attiva (regionale e extra regionale) e passiva (regionale)

Provincia di Nascita -> Residenza*	PC	PR	RE	MO	BO	FE	RA	FC	RN	SM	Tot.
Piacenza	68	3	0	0	0	0	0	0	0	0	71
Parma	2	67	7	0	1	0	0	0	0	0	77
Reggio Emilia	0	18	131	19	2	0	0	0	0	0	170
Modena	0	1	4	109	15	1	0	0	0	0	130
Bologna	0	0	0	1	242	5	1	0	0	0	249
Ferrara	0	0	0	0	13	59	1	0	0	0	73
Ravenna	0	1	0	0	15	3	53	3	2	0	77
Forlì/Cesena	0	0	0	0	12	1	2	63	3	0	81
Rimini	0	0	0	1	5	0	1	4	29	0	40
Extra RER^	4	6	6	3	26	7	0	0	3	2	57
Totale	74	96	148	133	331	76	58	70	37	2	1025
Non rilevata	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	2

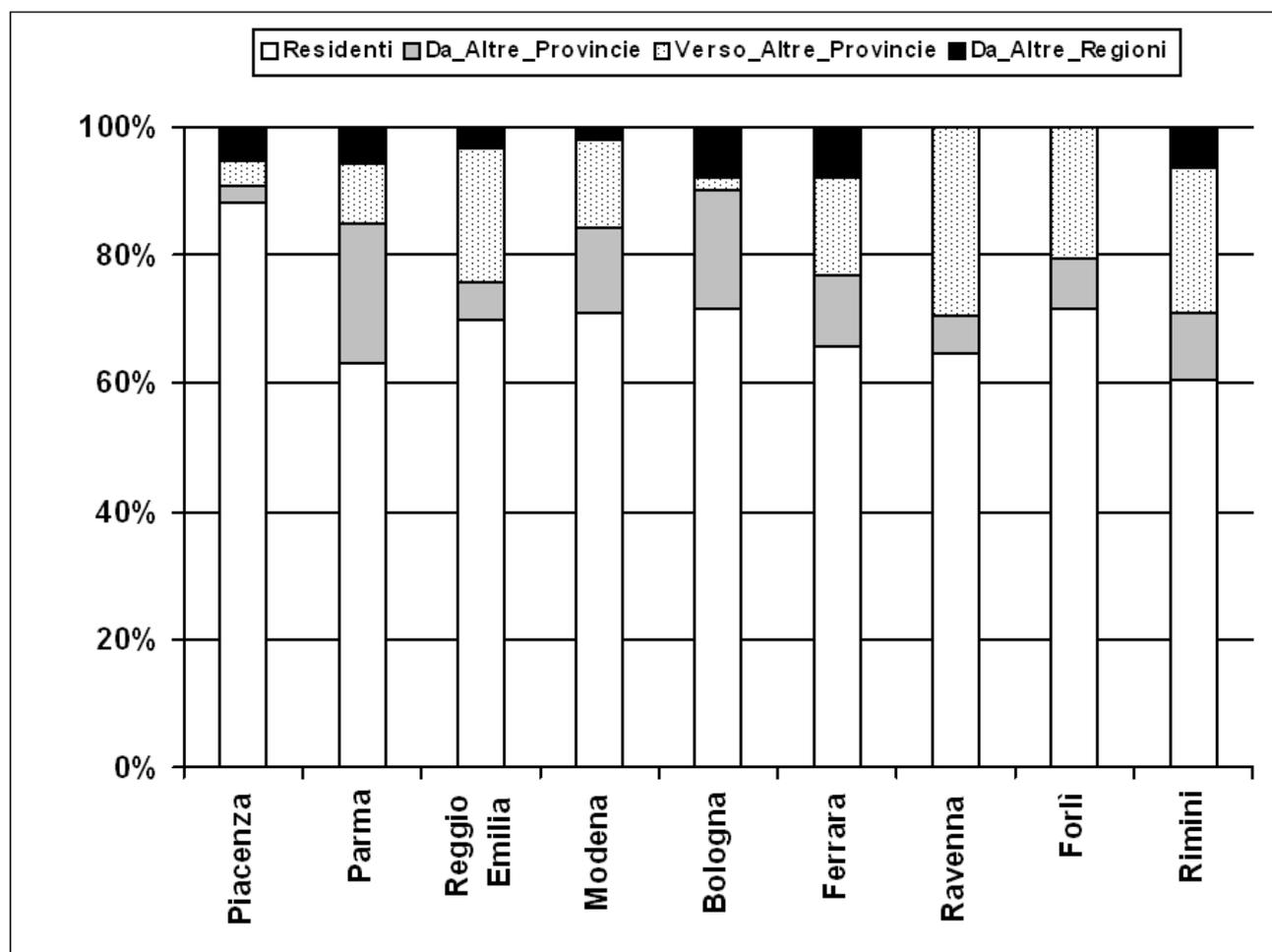
^ Regione Emilia Romagna

* In 2 casi non è stata rilevata la residenza materna

Tabella 19: Percentuali di mobilità attiva e passiva

Provincia	Numero casi	Madri residenti	Da altre province	Verso altre province	Da altre regioni
Piacenza	77	68 (88,3%)	2 (2,6%)	3 (3,9%)	4 (5,2%)
Parma	106	67 (63,2%)	23 (21,7%)	10 (9,4%)	6 (5,7%)
Reggio E.	187	131 (70,1%)	11 (5,9%)	39 (20,9%)	6 (3,2%)
Modena	154	109 (70,8%)	21 (13,6%)	21 (13,6%)	3 (1,9%)
Bologna	338	242 (71,6%)	63 (18,6%)	7 (2,1%)	26 (7,7%)
Ferrara	90	59 (65,6%)	10 (11,1%)	14 (15,6%)	7 (7,8%)
Ravenna	82	53 (64,6%)	5 (6,1%)	24 (29,3%)	0 (0,0%)
Forlì/Cesena	88	63 (71,6%)	7 (8,0%)	18 (20,5%)	0 (0,0%)
Rimini	48	29 (60,4%)	5 (10,4%)	11 (22,9%)	3 (6,3%)

Figura 4: Percentuali di mobilità dei nati nelle provincie della Regione

**Commento:**

Il confronto dei dati 2010 con il baseline di riferimento (2004-2007) mostra, come atteso dall'utilizzo di un'ulteriore fonte di accertamento e dal prolungamento del periodo di osservazione postnatale, un numero di casi significativamente superiore all'atteso. Si registra una variabilità di prevalenza all'interno delle diverse provincie con una significativa sottonotifica di casi a Rimini.

Dati del rapporto nascita (CedAP 2010) riportano che circa il 6,7% di donne residenti partoriscono al di fuori della nostra regione

3. Sorveglianza delle malformazioni congenite

Nella Tabella 20 e 21 è riportato il rapporto osservato/atteso per 15 malformazioni selezionate nell'anno 2010 e confrontato con il periodo di baseline 2004-2007.

Nei nati, è stato osservato un incremento significativo ($P \leq 0,01$) rispetto all'atteso per il numero totale dei casi malformati e per le labio-palatoschisi ($P \leq 0,05$) e un decremento significativo ($P \leq 0,05$) per la sindattilia.

Nei residenti, è stato osservato un incremento significativo rispetto all'atteso sia per il numero totale dei casi malformati ($P \leq 0,01$) sia per le labio-palatoschisi ($P \leq 0,05$).

Il Registro partecipa attivamente alla sorveglianza condotta da EUROCAT (<http://www.eurocat-network.eu/>). EUROCAT ha un'esperienza di oltre 30 anni di sorveglianza delle malformazioni congenite in Europa nella identificazione di trends temporali, cluster spaziali e nella valutazione di eventi avversi da esposizione ambientale. In questi anni il registro europeo ha condotto annualmente la sorveglianza dei Registri promuovendo la valutazione locale dei risultati ottenuti.

Particolare attenzione è stata posta allo studio della relazione tra esposizione ambientale a inceneritori e anomalie congenite (progetto EUROHAZCON). Sessione dedicate alla sorveglianza delle malformazioni congenite sono organizzate nell'incontro annuale dei registri con valutazioni condivise dei risultati.

Recentemente è stato deciso di pubblicare report annuali dedicate all'analisi statistica dei trends e dei clusters con l'obiettivo di:

- Rendere disponibili dati epidemiologici sulle anomalie congenite in europa
- Coordinare a livello locale (singoi registri) il rilievo e la risposta a variazioni temporali e spaziali di anomalie congenite
- Rispondere ad eventuali esposizioni ambientali

Il monitoraggio statistico consente la regolare e sistematica valutazione dei dati raccolti. I report annuali di EUROCAT e le metodologie statistiche utilizzate sono disponibili sul sito (<http://www.eurocat-network.eu/>).

Tabella 20: Sorveglianza delle malformazioni congenite nel 2010 nei nati in Regione

			Provincia di nascita										Tassi			
	Prev 2004 2007	Attesi	PC	PR	RE	MO	BO	FE	RA	FC	RN	SM	Osserv.	x 10.000	Z	P
Tot. Malformati	206,7	871,3	74	98	148	133	331	76	58	70	37	2	1027	243,63	5,27	P<=0,01
Malformazioni																
Anencefalia	2,07	8,7	0	0	0	3	4	0	0	0	0	0	7	1,66	-0,58	---
Spina Bifida	3,30	13,9	2	1	0	0	4	0	0	0	0	0	7	1,66	-1,85	---
Idrocefalo	5,82	24,5	1	1	2	3	12	1	3	0	1	0	24	5,69	-0,11	---
Palatoschisi	4,53	19,1	2	3	0	5	10	0	3	2	0	1	26	6,17	1,58	---
Labio-Palato	6,27	26,4	2	2	2	5	19	4	2	1	0	0	37	8,78	2,06	P<=0,05
Atres Esofagea	3,23	13,6	1	3	3	1	6	2	0	0	2	1	19	4,51	1,46	---
Atres Ano-Ret.	2,72	11,5	0	2	3	1	2	0	0	0	0	0	8	1,9	-1,02	---
Ipospadi	14,87	62,7	4	6	13	13	9	4	3	17	4	0	73	17,32	1,30	---
Polidattilia	9,76	41,1	2	1	8	5	5	3	1	11	1	0	37	8,78	-0,65	---
Sindattilia	5,56	23,4	2	0	1	5	3	0	0	2	0	0	13	3,08	-2,16	P<=0,05
Ass. Rid. Arti	6,21	26,2	1	1	3	0	12	1	1	0	0	0	19	4,51	-1,40	---
Osteo-Displasia	2,00	8,4	0	1	1	2	4	1	0	0	0	0	9	2,14	0,20	---
Onfalocele	1,94	8,2	2	1	0	0	5	1	0	0	0	0	9	2,14	0,29	---
Gastroschisi	1,23	5,2	0	1	0	2	0	2	0	0	0	0	5	1,19	-0,08	---
Trisomia 21	20,49	86,4	11	2	5	12	43	6	2	2	2	0	85	20,16	-0,15	---

Tabella 21: Sorveglianza delle malformazioni congenite nel 2010 nei nati da madre residente in Regione

	Prev 2004	Attesi 2007	Provincia di residenza									N.	Tassi	Z	P
			PC	PR	RE	MO	BO	FE	RA	FC	RN				
Tot. Malformati	192,5	750,7	71	77	170	130	249	73	77	81	40	968	248,22	7,93	P<=0,01
Malformazioni															
Anencefalia	1,68	6,6	0	0	0	2	3	0	0	0	1	6	1,54	-0,22	---
Spina Bifida	2,86	11,2	3	0	0	0	3	0	0	0	0	6	1,54	-1,54	---
Idrocefalo	4,40	17,2	1	1	3	2	8	1	4	1	2	23	5,90	1,41	---
Palatoschisi	4,54	17,7	2	2	1	5	9	1	3	2	0	25	6,41	1,73	---
Labio-Palato	5,73	22,3	2	2	1	5	14	3	2	2	2	33	8,46	2,25	P<=0,05
Atres Esofagea	3,00	11,7	2	3	2	1	6	2	0	0	2	18	4,62	1,84	---
Atres Ano-Ret.	2,58	10,1	1	1	2	1	2	0	0	0	0	7	1,80	-0,97	---
Ipospadi	14,46	56,4	3	5	14	13	8	3	2	17	4	69	17,69	1,68	---
Polidattilia	5,80	37,3	2	1	8	3	5	3	2	10	1	35	8,98	-0,38	---
Sindattilia	1,47	21,3	2	1	0	5	2	0	1	2	0	13	3,33	-1,79	---
Ass. Rid. Arti	1,54	22,6	1	1	2	1	6	3	1	1	1	17	4,36	-1,18	---
Osteo-Displasia	0,91	5,7	0	1	3	0	3	1	0	1	0	9	2,31	1,36	---
Onfalocele	9,57	6	2	1	0	0	3	0	1	1	0	8	2,05	0,81	---
Gastroschisi	5,45	3,5	0	1	0	3	0	1	0	0	0	5	1,28	0,77	---
Trisomia 21	17,53	68,4	9	1	6	11	33	6	6	1	2	75	19,23	0,80	---

Commento:

Il Registro partecipa attivamente alla sorveglianza condotta da EUROCAT (<http://www.eurocat-network.eu/>).

EUROCAT ha un'esperienza di oltre 30 anni di sorveglianza delle malformazioni congenite in Europa nella identificazione di trends temporali, cluster spaziali e nella valutazione di eventi avversi da esposizione ambientale. In questi anni il registro europeo ha condotto annualmente la sorveglianza dei Registri promuovendo la valutazione locale dei risultati ottenuti. Particolare attenzione è stata posta allo studio della relazione tra esposizione ambientale a inceneritori e anomalie congenite (progetto EUROHAZCON). Sessione dedicate alla sorveglianza delle malformazioni congenite sono organizzate nell'incontro annuale dei registri con valutazioni condivise dei risultati.

Nel periodo in studio l'analisi condivisa dei dati del Registro IMER non ha rilevato nessuna situazione che abbia richiesto interventi specifici.

4. Diagnosi prenatale e malformazioni congenite

Il registro IMER, in accordo con le linee guida di EUROCAT, pone attenzione alla diagnosi delle malformazioni congenite in epoca prenatale.

Con il termine diagnosi prenatale viene intesa la capacità di individuare patologie malformative con l'utilizzo di indagini strumentali e di laboratorio nel corso dell'intera gravidanza. I metodi per effettuare la diagnosi prenatale includono l'ecografia fetale, le indagini biochimiche, citogenetiche e molecolari effettuate su materiale fetale (ottenuto mediante prelievo di villi coriali, amniocentesi, funicolocentesi o altri tessuti). Su indicazioni di EUROCAT, il Registro IMER pone attenzione all'epoca in cui è avvenuto il riconoscimento delle anomalie congenite, al risultato (positivo o negativo) delle metodiche diagnostiche utilizzate e all'esito della gravidanza.

I registri di malformazioni congenite italiani, su richiesta di EUROCAT, hanno fornito informazioni sulle linee di condotta ufficiali in Italia relative ai protocolli di accesso agli esami di laboratorio e di diagnostica strumentale per le donne in stato di gravidanza ed a tutela della maternità, indicati nel Decreto Ministeriale del 10 Settembre 1998 pubblicato nella Gazzetta Ufficiale n. 245 del 20-10-1998.

Nei 1027 casi rilevati nel 2010, in 285 (27,7%) l'anomalia congenita è stata rilevata in corso di gravidanza. In 148 casi (51,9%) la gravidanza è stata portata a termine e in 137 (48,1%) la gravidanza è stata interrotta (Tabella 22).

In 65 casi (43,9%) dei 148 nati vivi la malformazione è stata accertata prima della 24^a settimana di gravidanza.

Tabella 22: Nati e interrotti con malformazione rilevata in corso di gravidanza

Tipo di Nascita	N.	%
Nati	148	51,9
IVG	137	48,1
Totale	285	100

Di seguito vengono riportate alcune tabelle elaborate da EUROCAT, basate sui dati forniti dai registri europei nel periodo 2006-2010, nei quali l'informazione relativa alla diagnosi prenatale era nota almeno nell'80% dei casi (Tabelle 23-33). Le tabelle EUROCAT riportate sono aggiornate al Gennaio 2013. In particolare vengono confrontati i dati del Registro IMER e quelli del Registro RTDC (Toscana), con il resto dei registri europei.

Malformazioni selezionate, esclusi i casi in cui la malformazione è stata riscontrata in soggetti con anomalia cromosomica:

- Anencefalia
- Spina bifida
- Idrocefalo
- Trasposizione delle grosse arterie -TGA
- Cuore sinistro ipoplasico
- Labiopalatoschisi
- Gastroschisi
- Onfalocele
- Agenesia renale bilaterale

Casi cromosomici:

- Trisomia 21

Tabella 23: Diagnosi prenatale di **malformazioni selezionate** nei registri EUROCAT (2006-2010)

Registri	Casi totali	Casi diagnosticati prenatalmente	Nati vivi diagnosticati prenatalmente (%)	Nati morti diagnosticati prenatalmente (%)	IVG (%)
Anencefalia	1232	1185 (96%)	53 (4%)	52 (4%)	1080 (87%)
Spina bifida	1577	1288 (82%)	288 (18%)	26 (2%)	974 (62%)
Idrocefalo	1914	1403 (73%)	601 (31%)	47 (2%)	755 (39%)
TGA*	1188	454 (38%)	350 (29%)	8 (1%)	96 (8%)
Cuore sn ipolasico	888	624 (70%)	251 (28%)	25 (3%)	348 (39%)
Labiopalatoschisi	2857	1379 (48%)	1149 (40%)	22 (1%)	208 (7%)
Gastroschisi	993	904 (91%)	724 (73%)	28 (3%)	152 (15%)
Omfalocele	729	595 (82%)	222 (30%)	32 (4%)	341 (47%)
Agenesia renale	392	343 (88%)	42 (11%)	14 (4%)	287 (73%)
Trisomia 21	7233	4538 (63%)	488 (7%)	68 (1%)	3982 (55%)

* Trasposizione grosse arterie

Tabella 24: Diagnosi prenatale di **anencefalia** nei registri EUROCAT (2006-2010)

Registri	Casi totali *	Casi diagnosticati prenatalmente	Nati vivi diagnosticati prenatalmente (%)	Nati morti diagnosticati prenatalmente (%)	IVG (%)
Emilia Romagna (Italy)	42	38 (90%)	3 (7%)	2 (5%)	33 (79%)
Tuscany (Italy)	28	28 (100%)	1 (4%)	1 (4%)	26 (93%)
Other registry	1162	1119 (90%)	49 (3%)	49 (3%)	1021 (82%)
Total	1232	1185 (96%)	53 (4%)	52 (4%)	1080 (87%)

* Esclusi i cromosomici

Tabella 25: Diagnosi prenatale di **spina bifida** nei registri EUROCAT (2006-2010)

Registri	Casi totali *	Casi diagnosticati prenatalmente	Nati vivi diagnosticati prenatalmente (%)	Nati morti diagnosticati prenatalmente (%)	IVG (%)
Emilia Romagna (Italy)	49	41 (84%)	10 (20%)	1 (2%)	30 (61%)
Tuscany (Italy)	43	36 (84%)	1 (2%)	1 (2%)	34 (79%)
Other registry	1485	1211 (77%)	277 (18%)	24 (2%)	910 (58%)
Total	1577	1288 (82%)	288 (18%)	26 (2%)	974 (62%)

* Esclusi i cromosomici

Tabella 26: Diagnosi prenatale di **idrocefalo** nei registri EUROCAT (2006-2010)

Registri	Casi totali *	Casi diagnosticati prenatalmente	Nati vivi diagnosticati prenatalmente (%)	Nati morti diagnosticati prenatalmente (%)	IVG (%)
Emilia Romagna (Italy)	82	62 (76%)	17 (21%)	1 (1%)	44 (54%)
Tuscany (Italy)	42	35 (83%)	14 (33%)	1 (2%)	20 (48%)
Other registry	1790	1306 (68%)	570 (30%)	45 (2%)	691 (36%)
Total	1914	1403 (73%)	601 (31%)	47 (2%)	755 (39%)

* Esclusi i cromosomici

Tabella 27: Diagnosi prenatale di **trasposizione grossi vasi** nei registri EUROCAT (2006-2010)

Registri	Casi totali *	Casi diagnosticati prenatalmente	Nati vivi diagnosticati prenatalmente (%)	Nati morti diagnosticati prenatalmente (%)	IVG (%)
Emilia Romagna (Italy)	62	36 (58%)	35 (56%)	0 (0%)	1 (2%)
Tuscany (Italy)	53	19 (36%)	14 (26%)	0 (0%)	5 (9%)
Other registry	1073	399 (34%)	301 (25%)	8 (1%)	90 (8%)
Total	1188	454 (38%)	350 (29%)	8 (1%)	96 (8%)

* Esclusi i cromosomici

Tabella 28: Diagnosi prenatale di **cuore sinistro ipoplasico** nei registri EUROCAT (2006-2010)

Registri	Casi totali *	Casi diagnosticati prenatalmente	Nati vivi diagnosticati prenatalmente (%)	Nati morti diagnosticati prenatalmente (%)	IVG (%)
Emilia Romagna (Italy)	41	32 (78%)	12 (29%)	0 (0%)	20 (49%)
Tuscany (Italy)	37	34 (92%)	13 (35%)	1 (3%)	20 (54%)
Other registry	810	558 (63%)	226 (25%)	24 (3%)	308 (35%)
Total	888	624 (70%)	251 (28%)	25 (3%)	348 (39%)

* Esclusi i cromosomici

Tabella 29: Diagnosi prenatale di **labiopalatoschisi** nei registri EUROCAT (2006-2010)

Registri	Casi totali *	Casi diagnosticati prenatalmente	Nati vivi diagnosticati prenatalmente (%)	Nati morti diagnosticati prenatalmente (%)	IVG (%)
Emilia Romagna (Italy)	139	56 (40%)	42 (30%)	1 (1%)	13 (9%)
Tuscany (Italy)	77	31 (40%)	22 (29%)	0 (0%)	9 (12%)
Other registry	2641	1292 (45%)	1085 (38%)	21 (1%)	186 (7%)
Total	2857	1379 (48%)	1149 (40%)	22 (1%)	208 (7%)

* Esclusi i cromosomici

Tabella 30: Diagnosi prenatale di **gastroschisi** nei registri EUROCAT (2006-2010)

Registri	Casi totali *	Casi diagnosticati prenatalmente	Nati vivi diagnosticati prenatalmente (%)	Nati morti diagnosticati prenatalmente (%)	IVG (%)
Emilia Romagna (Italy)	20	18 (90%)	14 (70%)	0 (0%)	4 (20%)
Tuscany (Italy)	15	14 (93%)	7 (47%)	0 (0%)	7 (47%)
Other registry	958	872 (88%)	703 (71%)	28 (3%)	141 (14%)
Total	993	904 (91%)	724 (73%)	28 (3%)	152 (15%)

* Esclusi i cromosomici

Tabella 31: Diagnosi prenatale di **onfalocele** nei registri EUROCAT (2006-2010)

Registri	Casi totali *	Casi diagnosticati prenatalmente	Nati vivi diagnosticati prenatalmente (%)	Nati morti diagnosticati prenatalmente (%)	IVG (%)
Emilia Romagna (Italy)	31	28 (90%)	15 (48%)	0 (0%)	13 (42%)
Tuscany (Italy)	26	23 (88%)	5 (19%)	0 (0%)	18 (69%)
Other registry	672	544 (75%)	202 (28%)	32 (4%)	310 (43%)
Total	729	595 (82%)	222 (30%)	32 (4%)	341 (47%)

* Esclusi i cromosomici

Tabella 32: Diagnosi prenatale di **agenesia renale bilaterale** nei registri EUROCAT (2006-2010)

Registri	Casi totali *	Casi diagnosticati prenatalmente	Nati vivi diagnosticati prenatalmente (%)	Nati morti diagnosticati prenatalmente (%)	IVG (%)
Emilia Romagna (Italy)	12	10 (83%)	1 (8%)	0 (0%)	9 (75%)
Tuscany (Italy)	11	11 (100%)	1 (9%)	0 (0%)	10 (91%)
Other registry	369	322 (82%)	40 (10%)	14 (4%)	268 (68%)
Total	392	343 (88%)	42 (11%)	14 (4%)	287 (73%)

* Esclusi i cromosomici

Tabella 33: Diagnosi prenatale di **trisomia 21** nei registri EUROCAT (2006-2010)

Registri	Casi totali	Casi diagnosticati prenatalmente	Nati vivi diagnosticati prenatalmente (%)	Nati morti diagnosticati prenatalmente (%)	IVG (%)
Emilia Romagna (Italy)	414	308 (74%)	24 (6%)	0 (0%)	284 (69%)
Tuscany (Italy)	312	237 (76%)	15 (5%)	3 (1%)	219 (70%)
Other registry	6507	3993 (55%)	449 (6%)	65 (1%)	3479 (48%)
Total	7233	4538 (63%)	488 (7%)	68 (1%)	3982 (55%)

Commento:

I dati IMER che si riferiscono alle diagnosi prenatali di malformazioni congenite selezionate sono paragonabili ai dati del Registro Toscano e rientrano nella media dei registri EUROCAT.

Questo dato conferma la capacità diagnostica dei centri di diagnosi prenatale della nostra Regione e d'è un utile indicatore per la valutazione dei servizi.

5. Caratteristiche della popolazione in studio e confronto con la popolazione regionale (fonte CedAP)

Nel 2010 i nati in Regione, compresa la Repubblica di San Marino, sono stati 42.154 di cui 890 nati con almeno una malformazione; a questi si sono aggiunti 137 casi di interruzioni di gravidanza per malformazione per un totale di 1.027 malformati e una prevalenza del 24,4%.

Le successive caratteristiche dei malformati nel registro IMER sono state confrontate con le equivalenti variabili del flusso regionale CedAP:

- I parti singoli sono stati 989 e i gemellari 38 (3,7%) rispetto a l'1,6% dei parti plurimi avvenuti in Regione.
- I malformati di sesso maschile sono stati 558 e 435 di sesso femminile, 1 sesso indeterminato e in 33 ITG l'informazione non è pervenuta; il rapporto sessi è stato di 1,28, valore superiore all'1,06 del dato regionale.
- Nel 29% dei casi malformati la madre aveva cittadinanza straniera, dato comparabile con il 28% delle madri straniere che hanno partorito in Regione.
- L'età media delle madri al momento del parto è stata pari a 32,4 (31,7 media regionale), con una differenza tra madri italiane (33,4) (32,9 dato regionale) e straniere (29,7) (28,8 dato regionale)
- La frequenza delle madri non coniugate (nubili, separate, divorziate o vedove) è stata del 27,9%, percentuale sovrapponibile a quella regionale (32,7%)
- Il 35,7% delle madri aveva una scolarità medio-bassa (licenza elementare o scuola media inferiore) mentre il 41,5% ha raggiunto una scolarità superiore (diploma di scuola media superiore) e il 22,8% una scolarità alta (diploma universitario o laurea). Il dato regionale sulla scolarità materna è stato rispettivamente: 29,3% scolarità medio-bassa, 43,8% scolarità superiore e 26,8% scolarità alta.
- Il 67,9 delle madri aveva un'attività produttiva rispetto al 68,6% del dato regionale.
- Il 44,5% delle madri era alla prima gravidanza mentre in regione le nullipare sono state il 42,9%.
- Le donne che hanno ricorso a tecniche di procreazione assistita sono state il 2,5% rispetto al 1,8% delle madri che hanno partorito in Regione.
- Le donne sottoposte ad almeno un'indagine prenatale invasiva (amniocentesi o villocentesi) sono state il 26,3%, percentuale comparabile con il 25,7% della Regione; il 43,1% delle madri sottoposte ad un'indagine prenatale invasiva aveva un'età superiore a 35 anni, a cui l'esame è stato offerto gratuitamente.
- Il tasso di gravidanze pretermine (≤ 36 settimane di gestazione) è stato del 16,9%, valore superiore al 7,5% riscontrato sul totale delle gravidanze regionali.
- La percentuale dei neonati con peso inferiore a 2500 grammi è stata del 16,0% mentre il valore regionale è stato del 7,0%.

6. Confronto IMER-EUROCAT

Il network EUROCAT ha iniziato l'attività dal 1979 e sorveglia più di 1,5 milioni di nati per anno con una copertura del 29% dell'Europa. Attualmente partecipano al network 41 registri di malformazioni congenite da 20 paesi europei.

EUROCAT ha tra gli obiettivi di:

- fornire dati epidemiologici essenziali sulle malformazioni congenite in Europa
- facilitare una segnalazione tempestiva dell'esposizione a nuovi teratogeni
- valutare l'efficacia della prevenzione primaria
- determinare l'impatto degli screening prenatali
- rappresentare un centro di riferimento per l'informazione della patologia malformativa rivolta al personale sanitario e alla popolazione riguardo ad esposizioni ambientali od a fattori di rischio delle malformazioni congenite
- sviluppare collaborazioni per la ricerca mirate allo studio delle cause delle anomalie congenite, alla loro prevenzione e al trattamento dei bambini affetti
- agire da catalizzatore per lo sviluppo dei registri di anomalie congenite in Europa attraverso la raccolta di dati standardizzati e comparabili, condividendo le competenze e collaborando con un approccio congiunto alle problematiche della Salute pubblica europea.

Nel sito web di EUROCAT (<http://www.eurocat-network.eu/>), sono disponibili tabelle con dati di prevalenza, aggiornate semestralmente, di 80 sottogruppi di malformazioni congenite di ogni registro partecipante, con il numero dei casi malformati suddivisi per tipo di nascita (nati vivi, nati morti e interruzioni di gravidanza a seguito di diagnosi prenatale) dal 1980.

6.1 Confronto tra gruppi di malformazioni

La Tabella 34 riporta il confronto per alcuni gruppi di malformazioni, distribuiti per tipo di nascita, dei casi rilevati nel network europeo EUROCAT e nel Registro IMER nel 2010.

Tabella 34: Confronto EUROCAT e IMER tra gruppi di malformazioni (2010)

Nati sorvegliati: EUROCAT 514.938 IMER 42.154

Gruppi di Malformazione	EUROCAT				IMER				P*
	Nati	IVG	Totale	Prev. x 10.000	Nati	IVG	Totale	Prev. x 10.000	
Sistema Nervoso	611	637	1248	24,24	42	32	74	17,55	(-)
Difetti tubo neurale (DTN)	122	380	502	9,75	7	10	17	4,03	(-)
Occhio	148	20	168	3,26	21	2	23	5,46	(+)
Orecchio, faccia e collo	87	26	113	2,19	7	0	7	1,66	
Difetti cardiaci congeniti	2903	374	3277	63,64	299	24	323	76,62	(++)
Difetto interventric.(DIV)	1376	96	1472	28,59	153	7	160	37,96	(++)
Respiratorio	276	100	376	7,3	14	2	16	3,80	(-)
Schisi oro facciali	683	76	759	14,74	58	5	63	14,95	
Sistema digestivo	768	129	897	17,42	90	4	94	22,30	(+)
Difetti parete addominale	253	134	387	7,52	11	4	15	3,56	(-)
Urinario	1279	268	1547	30,04	105	11	116	27,52	
Genitali	965	43	1008	19,58	82	0	82	19,45	
Ipospadi	805	4	809	15,71	73	0	73	17,32	
Muscolo-scheletrico	1565	235	1800	34,96	127	11	138	32,74	
Embriopatie da teratogeni	41	10	51	0,99	12	0	12	2,85	(++)
S. genetiche/microdelezioni	187	54	241	4,68	25	2	27	6,41	
Anomalie cromosomiche	800	1321	2121	41,19	61	79	140	33,21	(-)
Trisomia 21/S. di Down	493	720	1213	23,56	32	53	85	20,16	

* (-) (+) P<0,05
(-) (++) P<0,01

Commento:

Il confronto delle prevalenze di alcuni gruppi di malformazioni osservate nel registro IMER e in EUROCAT mostra differenze significative. Alcune di queste significatività possono essere attribuite ad una nota differenza di prevalenza di alcune condizioni (DTN) in Europa, altre rappresentano una variabilità di prevalenza riscontrabile anche in altri registri europei ed oggetto della sorveglianza periodica di EUROCAT (<http://www.eurocat-network.eu/>). Si rileva inoltre una non omogenea classificazione di alcuni gruppi di malformazione (Es. Malformazioni da teratogeni) che è alla base di alcune differenze numeriche tra la Tabella 34 e la Tabella 12. La partecipazione del Registro IMER al Coding Committee darà l'opportunità di omogeneizzare le codifiche e la conseguente classificazione.

7. Contributi scientifici del XXV Convegno IMER 30 marzo 2012

Nel CD allegato al presente Report sono stati inseriti anche i contributi scientifici presentati nel convegno annuale 2012 tenutosi a Bologna il 30 marzo.



XXV Convegno IMER

Disordini congeniti del rene e tratto urinario

Bologna

Nuovo Auditorium Regione Emilia Romagna, Terza Torre
Viale della Fiera 8 - Bologna

30 Marzo 2012

Indagine Malformazioni Congenite
In Emilia Romagna



N.B.: In accordo con la legge sulla privacy, sono state tolte dai contributi scientifici le immagini riferite a singoli pazienti

8. Registro regionale malattie rare: dati 2007-2012

E. Rozzi, E. Calzolari, M. Volta

Metodologia di rilevazione dati - sistema informativo

Il 18 giugno 2007 è stato implementato in Regione il Sistema Informativo per le Malattie Rare (SIMR). Tale Sistema Informativo, sviluppato in collaborazione con la Regione Veneto, ha messo in rete tutti i centri autorizzati per le malattie rare e i Dipartimenti di Cure Primarie (che rilasciano l'attestato di esenzione).

I medici dei centri autorizzati, al momento della prima formulazione della diagnosi, immettono direttamente nel SIMR i dati anagrafici e clinici del paziente; la formulazione della diagnosi genera l'attestato di esenzione che può essere visualizzato in tempo reale dagli operatori del Dipartimento di Cure Primarie. L'attestato di esenzione potrà essere consegnato o spedito a domicilio all'assistito, come da sua richiesta.

Dall'aprile 2011 sono stati collegati in rete i Servizi Farmaceutici aziendali ed è stato informatizzato il piano terapeutico.

I vantaggi legati all'implementazione di questo sistema sono molteplici: in primo luogo semplifica il percorso del paziente in quanto lo stesso può ricevere a casa sia l'attestato di esenzione che le prescrizioni farmacologiche; inoltre il Servizio sanitario regionale ha a disposizione dati epidemiologici sulle malattie rare – finora assenti – per la pianificazione e la valutazione di interventi sanitari. I dati del Registro della Regione Emilia-Romagna andranno poi ad alimentare il Registro Nazionale Malattie Rare.

A più di cinque anni dall'attivazione del Sistema sono stati registrati più di 13000 pazienti (con l'esclusione delle certificazioni inserite per malattia celiaca, ritenuta una condizione non rara e quindi da non considerare nell'analisi descritta nel presente report).

Nel presente report vengono riportati i dati registrati dalla data di avvio del Sistema Informativo (18 giugno 2007) alla data del 31 dicembre 2012: tali dati si riferiscono sia ai nuovi pazienti diagnosticati dall'avvio del Sistema che ai pazienti pregressi (pur essendo quest'ultimo dato parziale in quanto è stata data indicazione ai centri di inserire con priorità i casi incidenti per poi procedere all'inserimento dei casi prevalenti).

Gli stessi dati inoltre si riferiscono sia ai pazienti residenti in Regione Emilia-Romagna e diagnosticati in altre Regioni, sia a quelli residenti e diagnosticati in questa Regione, sia a quelli residenti in altre Regioni e diagnosticati dai centri della Regione Emilia-Romagna.

Le elaborazioni presentate seguono due diversi filtri di raccolta dati:

- per "Centro curante": le elaborazioni effettuate con questo filtro permettono di rilevare l'attività certificatrice e prescrittrice dei centri della Regione Emilia-Romagna, comprendente i pazienti non residenti in Regione Emilia-Romagna (non vengono pertanto rilevati i pazienti residenti in Regione Emilia-Romagna presi in carico da strutture di fuori Regione)
- per "Azienda USL di competenza": le elaborazioni effettuate con questo filtro permettono di censire tutti i pazienti residenti in Regione Emilia-Romagna, compresi quelli in carico ad altre Regioni, ma non i pazienti residenti in altre Regioni presi in carico dai centri della Regione Emilia-Romagna.

Per ogni elaborazione, viene indicato quale filtro è stato utilizzato.

Dal giugno 2012, con la collaborazione del Servizio Sistema Informativo Sanità e Politiche Sociali della Regione Emilia-Romagna, è stato possibile rilevare i decessi. La verifica dello stato in vita avrà cadenza

semestrale. In questo report vengono presentati i dati relativi ai decessi aggiornati a giugno 2012, in quanto i dati del secondo semestre 2012 devono ancora essere rilevati e consolidati.

Estensione dei livelli essenziali di assistenza per pazienti con malattia rara

La Regione Emilia-Romagna ha previsto un percorso per la concedibilità in esenzione dalla partecipazione al costo di farmaci e parafarmaci per gli assistiti con malattia rara, attraverso il parere del Gruppo tecnico per le malattie rare, descritto nel paragrafo 1.

Il Gruppo tecnico per le malattie rare valuta se il farmaco è concedibile in esenzione basandosi su dati di letteratura scientifica.

La Regione Emilia-Romagna collabora da alcuni anni con la Regione Veneto, la Regione Friuli Venezia Giulia, la Provincia Autonoma di Trento e la Provincia Autonoma di Bolzano al fine di individuare protocolli farmacologici per i pazienti con malattia rara.

A tale proposito sono stati individuati diversi tavoli tecnici (distinti per branca specialistica) ai quali partecipano gli specialisti delle Regioni sopracitate con il compito di definire un elenco di principi attivi e di trattamenti per la cura di patologie rare da erogare in esenzione dalla partecipazione al costo, successivamente formalizzato con delibere di Giunta regionale o provinciale quali estensione dei Livelli Essenziali di Assistenza.

Oltre al lavoro effettuato sulle malattie rare neurologiche – il cui protocollo farmacologico è stato approvato con delibera di Giunta regionale n. 1832/2010 – si sono recentemente conclusi i lavori relativi ai protocolli farmacologici per la cistite interstiziale, per le patologie rare oculari, per le patologie rare dermatologiche e per le malattie metaboliche ereditarie. La condivisione dei protocolli ha portato all'approvazione degli stessi con la delibera di Giunta regionale n. 54/2013.

Casistica

Azienda certificatrice

Tabella 1. Distribuzione dei casi per Azienda certificatrice

Azienda certificatrice	No. casi
AOSP BO	3474
AUSL BO	1857
AOSP RE	1290
AOSP FE	1268
AOSP MO	1098
AOSP PR	1080
AUSL PC	657
IOR	519
AUSL MO	516
AUSL CESENA	356
AUSL RA	256
AUSL RN	232
AUSL PR	117
AUSL IMOLA	110
AUSL FO	104
AUSL RE	83
AUSL FE	38
Altro	54
TOTALE	13109

I casi registrati nel periodo in esame sono stati 13109.

I dati, filtrati per “Centro curante”, si riferiscono all’attività certificatrice dei Centri della Regione Emilia-Romagna.

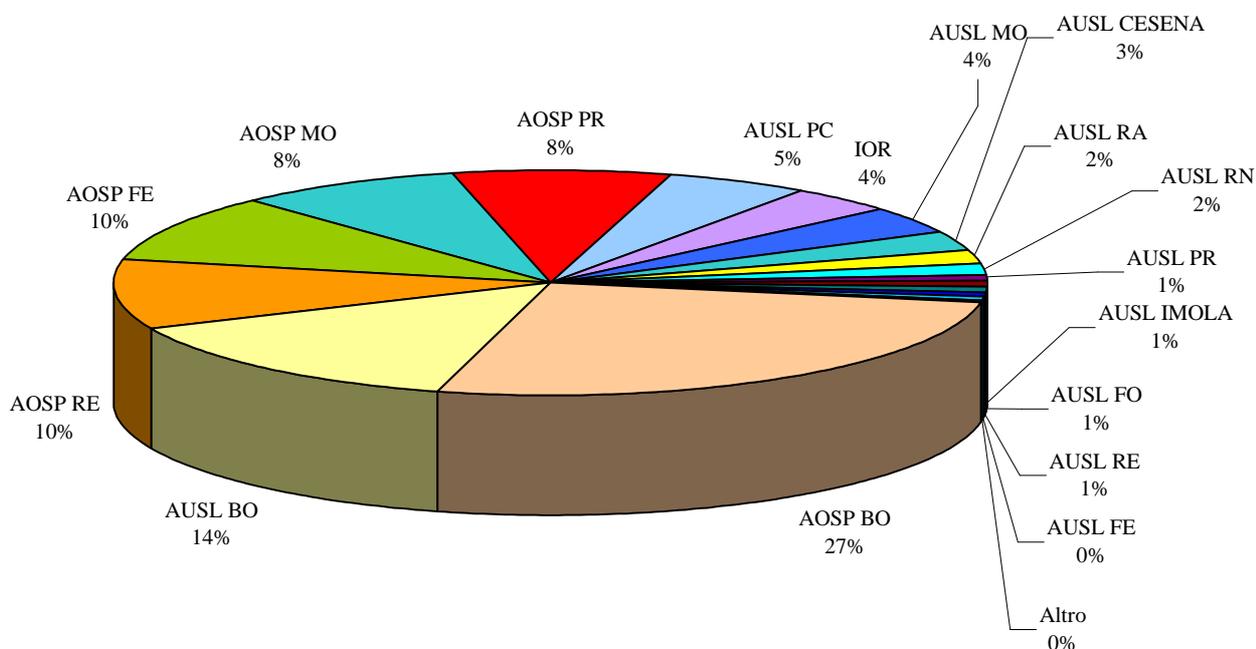


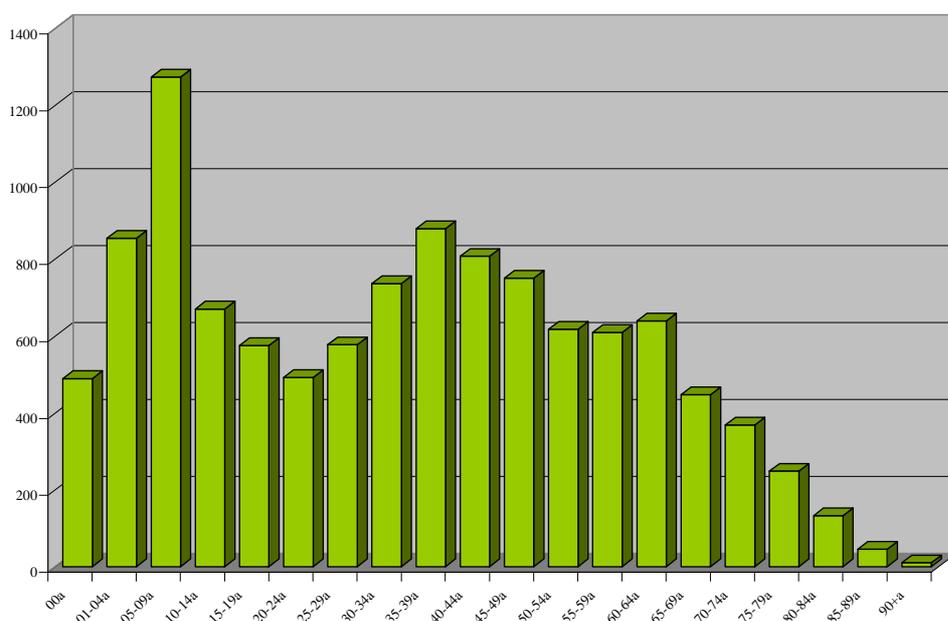
Figura 3. Distribuzione dei casi per Azienda certificatrice

Età alla certificazione

Tabella 2. Distribuzione dei casi per età alla certificazione

<i>Età al certificato</i>	<i>No. Casi</i>
00a	489
01-04a	854
05-09a	1273
10-14a	670
15-19a	575
20-24a	492
25-29a	577
30-34a	736
35-39a	879
40-44a	807
45-49a	750
50-54a	617
55-59a	609
60-64a	639
65-69a	447
70-74a	368
75-79a	248
80-84a	132
85-89a	45
90+a	10
Totale	11217

Figura 4. Distribuzione dei casi per età alla certificazione



Sesso ed età alla certificazione

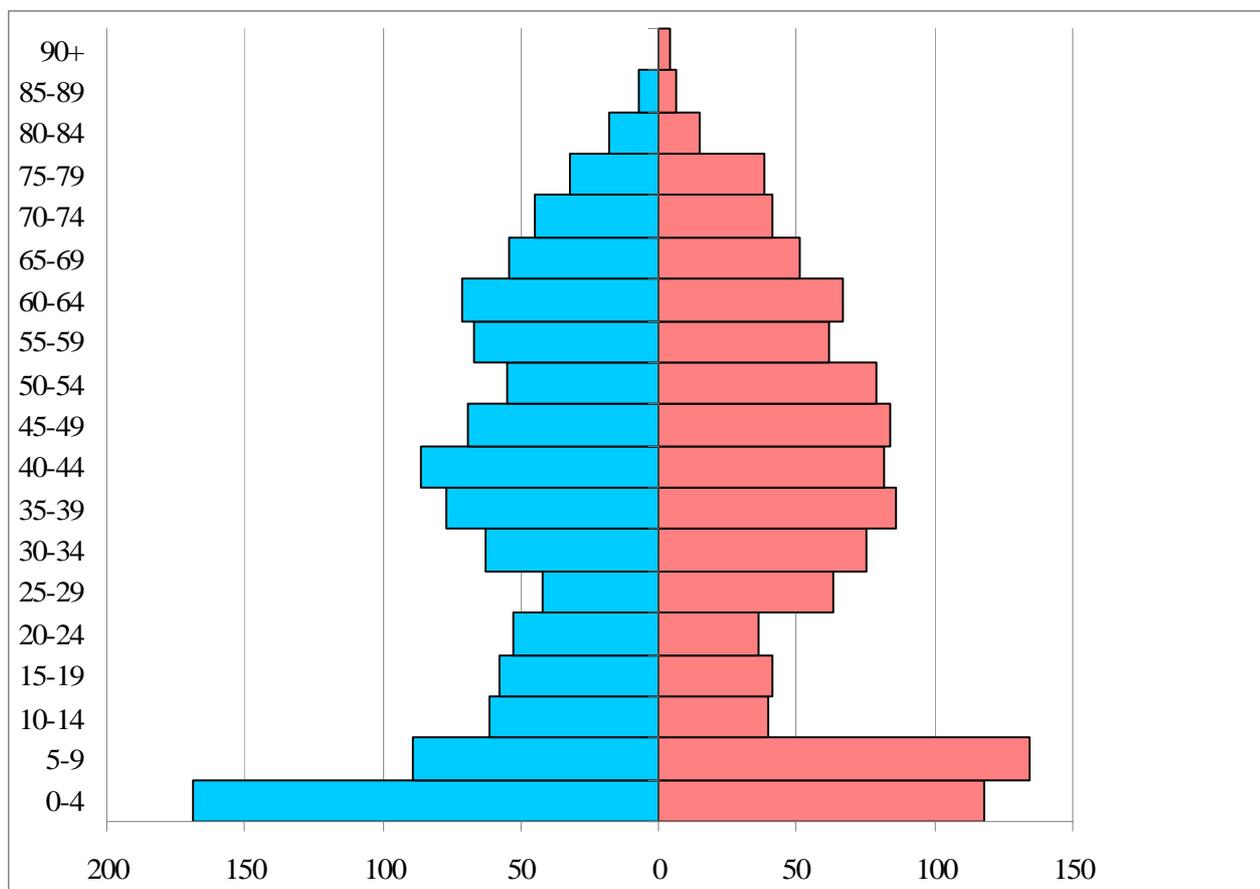


Figura 5. Piramide delle età al certificato, per sesso

Il dato è relativo ai soli casi incidenti nel 2012, filtrati per “Azienda USL di competenza”.
 L’analisi di questo dato conferma il picco di certificazione in età pediatrica sia per i maschi che per le femmine. Tale analisi mostra inoltre che, mentre per i maschi le certificazioni seguono un andamento più o meno costante in tutte le fasce dell’età adulta, per le femmine vi è un calo importante delle certificazioni nella fascia tra i 10 e i 30 anni, seguito da un nuovo picco tra i 40 e i 50 anni.

Patologie maggiormente certificate

La Tabella 3 riporta le 30 patologie più certificate, filtrando i dati per Azienda USL di competenza, quindi riferiti ai residenti nella Regione Emilia-Romagna.

CONNETTIVITI INDIFFERENZIATE	594
CHERATOCONO	584
PUBERTA' PRECOCE IDIOPATICA	519
SCLEROSI LATERALE AMIOTROFICA	392
NEUROFIBROMATOSI	379
TALASSEMIE	346
LICHEN SCLEROSUS ET ATROPHICUS	313
EMOCROMATOSI EREDITARIA	280
MALATTIA DI VON WILLEBRAND	177
SINDROME DI KLINEFELTER	171
ACALASIA	162
POLIENDOCRINOPATIE AUTOIMMUNI	157
POLINEUROPATIA CRONICA INFIAMMATORIA DEMIELINIZZANTE	155
FAVISMO	154
DISORDINI EREDITARI TROMBOFILICI	152
PEMFIGO	148
IPERPLASIA ADRENALICA CONGENITA	146
SINDROME DI TURNER	145
EMOFILIA A	140
DISTURBI DEL METABOLISMO E DEL TRASPORTO DEGLI AMINOACIDI	139
PEMFIGOIDE BOLLOSO	137
SINDROMI DA DUPLICAZIONE/DEFICIENZA CROMOSOMICA	136
DEFICIENZA CONGENITA DEI FATTORI DELLA COAGULAZIONE	133
MALATTIA DI BEHCET	127
ANEMIA A CELLULE FALCIFORMI	126
ARTERITE A CELLULE GIGANTI	126
NARCOLESSIA	114
RETINITE PIGMENTOSA	110
MALATTIA DI CHARCOT-MARIE-TOOTH	103
ANOMALIE CONGENITE DEL CRANIO E/O DELLE OSSA DELLA FACCIA	100

Tabella 3. Patologie più frequentemente certificate (Azienda USL di competenza)

La Tabella 4 riporta le 30 patologie più certificate, filtrando i dati per Centro curante, quindi riferiti ai certificati emessi dai centri della Regione Emilia-Romagna, e comprendenti i certificati dei pazienti residenti in altre Regioni.

CONNETTIVITI INDIFFERENZIATE	667
PUBERTA' PRECOCE IDIOPATICA	608
CHERATOCONO	557
TALASSEMIE	444
SCLEROSI LATERALE AMIOTROFICA	412
ESOSTOSI MULTIPLA	388
NEUROFIBROMATOSI	385
NARCOLESSIA	367
LICHEN SCLEROSUS ET ATROPHICUS	341
EMOCROMATOSI EREDITARIA	282
SINDROME DI TURNER	236
IPERPLASIA ADRENALICA CONGENITA	228
MALATTIA DI VON WILLEBRAND	190
MALATTIA DI BEHCET	171
SINDROME DI KLINEFELTER	170
POLIENDOCRINOPATIE AUTOIMMUNI	168
PEMFIGO	161
FAVISMO	160
SINDROMI DA DUPLICAZIONE/DEFICIENZA CROMOSOMICA	157
DISORDINI EREDITARI TROMBOFILICI	155
POLINEUROPATIA CRONICA INFIAMMATORIA DEMIELINIZZANTE	155
ATROFIA OTTICA DI LEBER	154
DISTURBI DEL METABOLISMO E DEL TRASPORTO DEGLI AMINOACIDI	144
PEMFIGOIDE BOLLOSO	144
EMOFILIA A	143
SINDROME DI MARFAN	139
DEFICIENZA CONGENITA DEI FATTORI DELLA COAGULAZIONE	137
ACALASIA	134
ANEMIA A CELLULE FALCIFORMI	133
ARTERITE A CELLULE GIGANTI	132

Tabella 4. Patologie più frequentemente certificate (Centro certificante)

La Tabella 5 riporta le 30 patologie più certificate tra i residenti in altre Regioni. I Centri che seguono queste patologie sono quindi quelli che esercitano una forte attrattività. Tali centri corrispondono in molti casi ai centri Hub identificati nelle reti Hub & Spoke attivate.

ESOSTOSI MULTIPLA	308
NARCOLESSIA	257
ATROFIA OTTICA DI LEBER	112
TALASSEMIE	109
PUBERTA' PRECOCE IDIOPATICA	96
SINDROME DI TURNER	91
CONNETTIVITI INDIFFERENZIATE	88
IPERPLASIA ADRENALICA CONGENITA	82
SINDROME DA PSEUDO-OSTRUZIONE INTESTINALE	57
SINDROME DI MARFAN	55
MALATTIA DI BEHCET	51
CHERATOCONO	38
OSTEOGENESI IMPERFETTA	37
FIBROSI RETROPERITONEALE	32
NEUROFIBROMATOSI	31
SCLEROSI LATERALE AMIOTROFICA	30
LICHEN SCLEROSUS ET ATROPHICUS	28
ANOMALIE CONGENITE DEL CRANIO E/O DELLE OSSA DELLA FACCIA	27
MALATTIA DI CHARCOT-MARIE-TOOTH	26
SINDROME DI LENNOX GASTAUT	26
SINDROME DI NOONAN	24
LINFOANGIOLEIOMIOMATOSI	22
SINDROMI DA DUPLICAZIONE/DEFICIENZA CROMOSOMICA	22
GRANULOMATOSI DI WEGENER	19
ACALASIA	17
SINDROME DI CHURG STRAUSS	17
SINDROME DI COGAN	17
PSEUDOERMAFRODITISMI	16
EPILESSIA MIOCLONICA PROGRESSIVA	15
MALATTIA DI VON WILLEBRAND	15

Tabella 5. Patologie più frequentemente certificate tra i residenti in altre Regioni

	Numero nuovi casi registrati 2012	Numero nuovi casi/10000 0 abitanti
CHERATOCONO	167	3,75
SCLEROSI LATERALE AMIOTROFICA	123	2,76
CONNETTIVITI INDIFFERENZIATE	112	2,51
EMOCROMATOSI EREDITARIA	85	1,91
PUBERTA' PRECOCE IDIOPATICA	81	1,82
LICHEN SCLEROSUS ET ATROPHICUS	58	1,30
DISORDINI EREDITARI TROMBOFILICI	47	1,05
NEUROFIBROMATOSI	45	1,01
TALASSEMIE	45	1,01
POLIPOSI FAMILIARE	38	0,85
SINDROME DI KLINEFELTER	38	0,85
MALATTIA DI BEHCET	35	0,78
RETINITE PIGMENTOSA	35	0,78
ANEMIA A CELLULE FALCIFORMI	34	0,76
POLINEUROPATIA CRONICA INFIAMMATORIA DEMIELINIZZANTE	34	0,76
ARTERITE A CELLULE GIGANTI	33	0,74
SINDROMI DA DUPLICAZIONE/DEFICIENZA CROMOSOMICA	33	0,74
PEMFIGO	32	0,72
ANOMALIE CONGENITE DEL CRANIO E/O DELLE OSSA DELLA FACCIA	31	0,70
MALATTIA DI VON WILLEBRAND	30	0,67
ACALASIA	27	0,61
POLIENDOCRINOPATIE AUTOIMMUNI	27	0,61
PEMFIGOIDE BOLLOSO	26	0,58
DEFICIENZA CONGENITA DEI FATTORI DELLA COAGULAZIONE	25	0,56
FAVISMO	24	0,54
SINDROME DI ARNOLD-CHIARI	22	0,49
DERMATOMIOSITE	21	0,47
GRANULOMATOSI DI WEGENER	21	0,47
DISTURBI DEL METABOLISMO E DEL TRASPORTO DEGLI AMINOACIDI	20	0,45
MALATTIA DI CHARCOT-MARIE-TOOTH	20	0,45

Tabella 6. Patologie più frequentemente certificate nell'anno 2012 tra i residenti in Regione Emilia-Romagna e relativi tassi di incidenza

Decessi

Dal 2012 è stata avviata con il supporto del Servizio Sistema Informativo Sanità e Politiche Sociali della Regione Emilia-Romagna la registrazione dei decessi.

La Tabella 7 riporta le patologie per le quali sono stati riscontrati i decessi tra i pazienti residenti in Regione Emilia-Romagna.

Viene inoltre riportata per le stesse patologie la proporzione rispetto ai pazienti totali registrati.

I dati sono riferiti alla popolazione residente in Regione Emilia-Romagna.

Tabella 7. Decessi

<i>Patologia</i>	<i>No. Decessi</i>	<i>No. Viventi</i>	<i>Totale</i>	<i>Percentuale Decessi/Totale</i>
SCLEROSI LATERALE AMIOTROFICA	281	392	673	41,75
PEMFIGOIDE BOLLOSO	25	137	162	15,43
LICHEN SCLEROSUS ET ATROPHICUS	10	313	323	3,10
CRIOGLOBULINEMIA MISTA	8	45	53	15,09
ARTERITE A CELLULE GIGANTI	7	126	133	5,26
DERMATOMIOSITE	7	84	91	7,69
GRANULOMATOSI DI WEGENER	7	86	93	7,53
PEMFIGO	7	148	155	4,52
TALASSEMIE	7	346	353	1,98
COREA DI HUNTINGTON	5	58	63	7,94
POLINEUROPATIA CRONICA INFIAMMATORIA DEMIELINIZZANTE	5	155	160	3,13
SINDROME DI STEELE-RICHARDSON-OLSZEWski	5	13	18	27,78
AMILOIDOSI PRIMARIE E FAMILIARI	4	48	52	7,69
CONNETTIVITI INDIFFERENZIATE	4	594	598	0,67
MALATTIE SPINOCEREBELLARI	4	33	37	10,81
ACALASIA	3	162	165	1,82
DISTROFIE MUSCOLARI	3	68	71	4,23
POLIANGIOITE MICROSCOPICA	3	26	29	10,34
SINDROME DI LENNOX GASTAUT	3	75	78	3,85
ACIDEMIE ORGANICHE E ACIDOSI LATTICHE PRIMITIVE	2	27	29	6,90
ATASSIA DI FRIEDREICH	2	29	31	6,45
DEFICIENZA CONGENITA DEI FATTORI DELLA COAGULAZIONE	2	133	135	1,48
EMOFILIA A	2	140	142	1,41
EMOFILIA B	2	44	46	4,35
IMMUNODEFICIENZE PRIMARIE	2	50	52	3,85
ITTIOSI CONGENITA	2	20	22	9,09
MALATTIA DI VON WILLEBRAND	2	177	179	1,12
MALATTIA DI WERDNIG-HOFFMAN	2	5	7	28,57
NEUROFIBROMATOSI	2	379	381	0,52
POLIMIOSITE	2	66	68	2,94
SFEROCITOSI EREDITARIA	2	98	100	2,00
SINDROME DI MARFAN	2	84	86	2,33
ALTRE ANOMALIE CONGENITE MULTIPLE CON RITARDO MENTALE	1	61	62	1,61

ANOMALIE CONGENITE DEL CRANIO E/O DELLE OSSA DELLA FACCIA	1	100	101	0,99
ARTROGRIPOSI MULTIPLE CONGENITE	1	7	8	12,50
ATASSIA CEREBELLARE EREDITARIA DI MARIE	1	8	9	11,11
ATRESIA ESOFAGEA E/O FISTOLA TRACHEOESOFAGEA	1	22	23	4,35
CEROIDOLIPOFUSCINOSI	1	4	5	20,00
CISTITE INTERSTIZIALE	1	52	53	1,89
CONNETTIVITE MISTA	1	61	62	1,61
CRANIOSINOSTOSI PRIMARIA	1	45	46	2,17
DEGENERAZIONE SPINOCEREBELLARE DI HOLMES	1	4	5	20,00
DERMATITE ERPETIFORME	1	28	29	3,45
DISTURBI DEL METABOLISMO E DEL TRASPORTO DEGLI AMINOACIDI	1	139	140	0,71
GLICOGENOSI	1	30	31	3,23
LINFOANGIOLEIOMIOMATOSI	1	10	11	9,09
MALATTIA DEL CRI DU CHAT	1	3	4	25,00
MALATTIA DI FABRY	1	34	35	2,86
MALATTIA DI GAUCHER	1	21	22	4,55
MALATTIA DI KUFZ	1	0	1	100,00
MALATTIA DI STARGARDT	1	45	46	2,17
MALATTIA DI STEINERT	1	91	92	1,09
MALATTIA DI TAKAYASU	1	27	28	3,57
NEUROPATIA TOMACULARE	1	33	34	2,94
OSTEOGENESI IMPERFETTA	1	61	62	1,61
OSTEOPETROSI	1	2	3	33,33
PARAPLEGIA SPASTICA EREDITARIA	1	36	37	2,70
POLIARTERITE NODOSA	1	18	19	5,26
POLIENDOCRINOPATIE AUTOIMMUNI	1	157	158	0,63
PORPORA DI HENOCH SCHONLEIN RICORRENTE	1	26	27	3,70
RETINITE PIGMENTOSA	1	110	111	0,90
SINDROME CEREBRO-OCULO-FACIO-SCHELETRICA	1	1	2	50,00
SINDROME DA PSEUDO-OSTRUZIONE INTESTINALE	1	7	8	12,50
SINDROME DI ALPORT	1	11	12	8,33
SINDROME DI BARDET-BIEDL	1	2	3	33,33
SINDROME DI DOWN	1	41	42	2,38
SINDROME DI KEARNS SAYRE	1	32	33	3,03
SINDROME MELAS	1	24	25	4,00
SINDROMI DA ANEUPLOIDIA CROMOSOMICA	1	8	9	11,11
TELEANGECTASIA EMORRAGICA EREDITARIA	1	31	32	3,13
TUMORE DI WILMS	1	11	12	8,33
XANTOMATOSI CEREBROTENDINEA	1	1	2	50,00
XERODERMA PIGMENTOSO	1	0	1	100,00

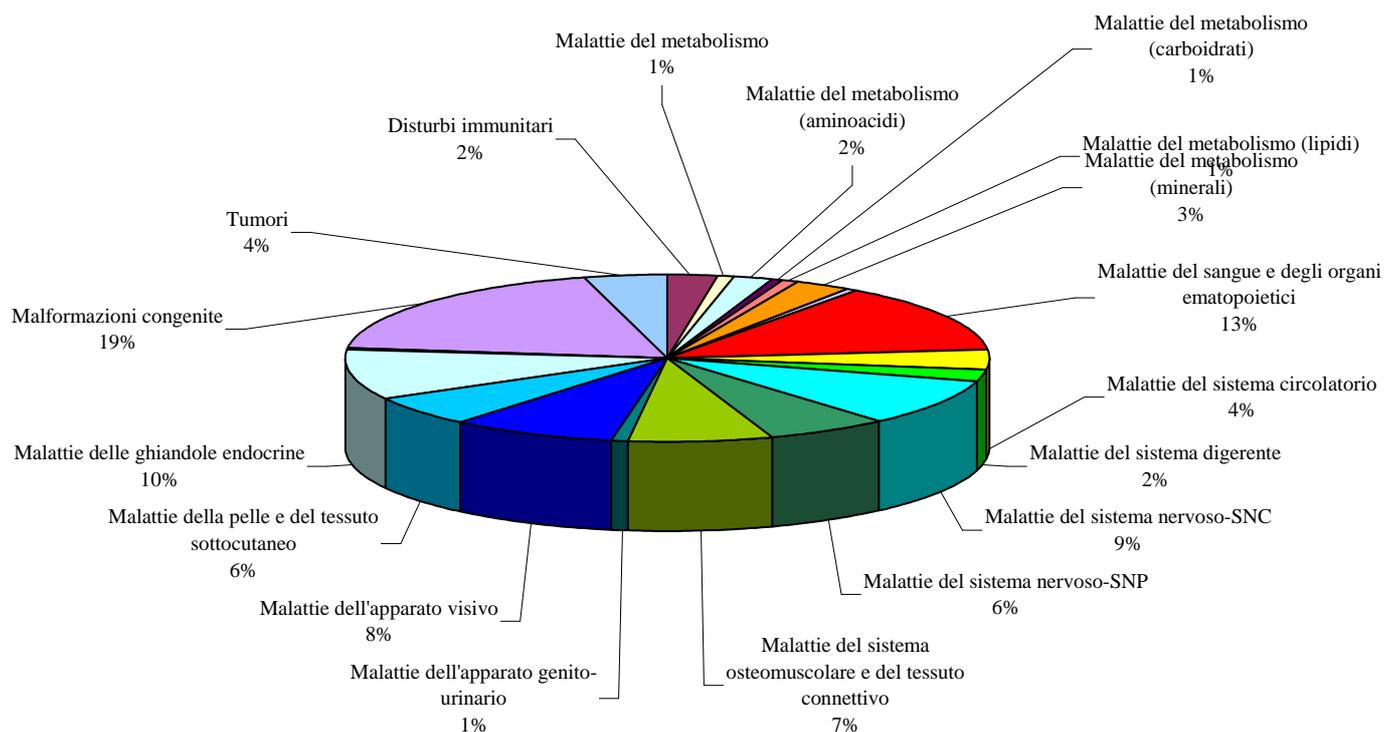
Gruppi di patologie

Tabella 8. Patologie suddivise per gruppi

Gruppi di patologie	No. Casi
Alcune condizioni morbose di origine perinatale	13
Disturbi immunitari	274
Malattie del metabolismo	77
Malattie del metabolismo (aminoacidi)	224
Malattie del metabolismo (carboidrati)	62
Malattie del metabolismo (lipidi)	105
Malattie del metabolismo (minerali)	318
Malattie del metabolismo (proteine)	45
Malattie del sangue e degli organi ematopoietici	1488
Malattie del sistema circolatorio	461
Malattie del sistema digerente	232
Malattie del sistema nervoso-SNC	1033
Malattie del sistema nervoso-SNP	689
Malattie del sistema osteomuscolare e del tessuto connettivo	816
Malattie dell'apparato genito-urinario	70
Malattie dell'apparato visivo	948
Malattie della pelle e del tessuto sottocutaneo	645
Malattie delle ghiandole endocrine	1085
Malattie infettive e parassitarie	47
Malformazioni congenite	2111
Tumori	474
Totale	11217

L'analisi di questo dato porta alla considerazione che quattro gruppi di patologie (Sangue, Sistema nervoso, Malattie delle ghiandole endocrine e Malformazioni congenite) rappresentano il 46,81% delle diagnosi. L'analisi del dato è filtrata per Azienda USL di competenza

Figura 6. Patologie suddivise per gruppi



Residenza

Come specificato nel paragrafo 2, le modalità di interrogazione del sistema informativo sono diventate due: la prima permette di selezionare il centro curante e quindi di indagare sui certificati caricati dai centri della Regione Emilia-Romagna, sia di pazienti residenti in Emilia-Romagna che in altre Regioni. La seconda invece permette di indagare sulla residenza dei pazienti residenti solo in Regione Emilia-Romagna.

Nelle Tabelle 9 e 10, che riportano i dati selezionati con la prima modalità, si evince la forte attrattività dei centri emiliano-romagnoli sui pazienti residenti in altre Regioni.

Infatti il 19% dei pazienti seguiti nei centri della Regione provengono da altre Regioni, in particolare dalle Regioni limitrofa e dalla Puglia, come specificato in Tabella 10.

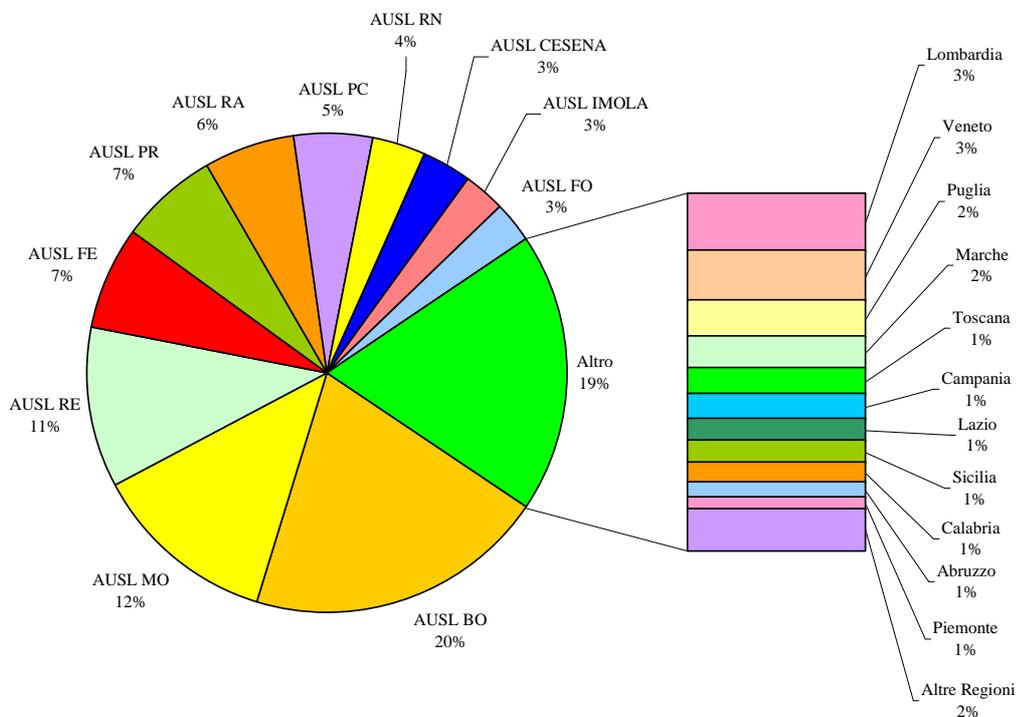
<i>Azienda di residenza</i>	<i>No. casi</i>
Azienda USL di Bologna	2652
Azienda USL di Modena	1637
Azienda USL di Reggio Emilia	1415
Azienda USL di Ferrara	912
Azienda USL di Parma	870
Azienda USL di Ravenna	802
Azienda USL di Piacenza	705
Azienda USL di Rimini	492
Azienda USL di Cesena	428
Azienda USL di Imola	368
Azienda USL di Forlì	337
Altre Regioni	2491
Totale	13109

Tabella 9. Azienda USL di residenza (Centro certificante)

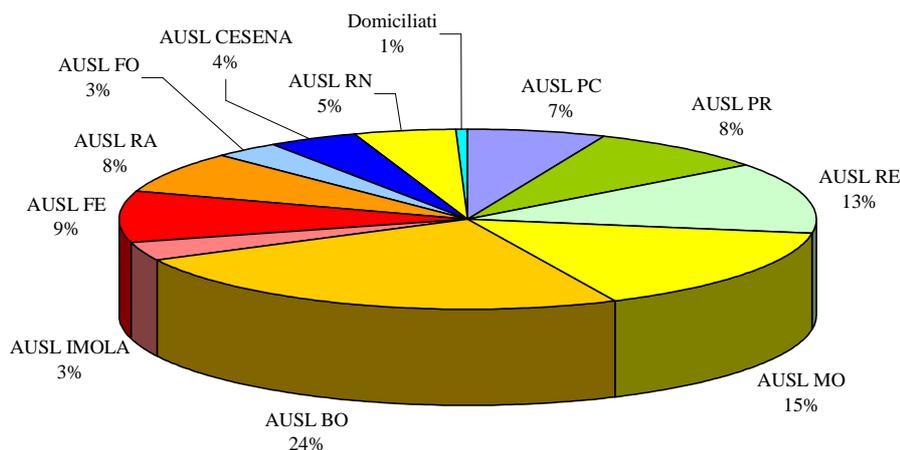
Tabella 10. Regione di residenza

Lombardia	405
Veneto	350
Puglia	250
Marche	218
Toscana	185
Campania	167
Lazio	158
Sicilia	147
Calabria	139
Abruzzo	108
Piemonte	83
Umbria	45
Basilicata	40
Liguria	39
Friuli-Venezia Giulia	35
Provincia Autonoma di Trento	34
Sardegna	28
Molise	25
Provincia Autonoma di Bolzano	8
Valle d'Aosta	4
Altro	23

Figura 7. Azienda USL di residenza – Regione di residenza (Elaborazione secondo Centro certificante)



Nella Tabella 11 e nella figura 8 vengono riportati i dati selezionati con la seconda modalità, relativi a tutti i pazienti residenti in Regione Emilia-Romagna, compresi quelli seguiti in centri delle altre Regioni.



Azienda di residenza	No. casi
AUSL PC	732
AUSL PR	908
AUSL RE	1458
AUSL MO	1722
AUSL BO	2745
AUSL IMOLA	383
AUSL FE	1012
AUSL RA	847
AUSL FO	358
AUSL CESENA	449
AUSL RN	531
Domiciliati	72

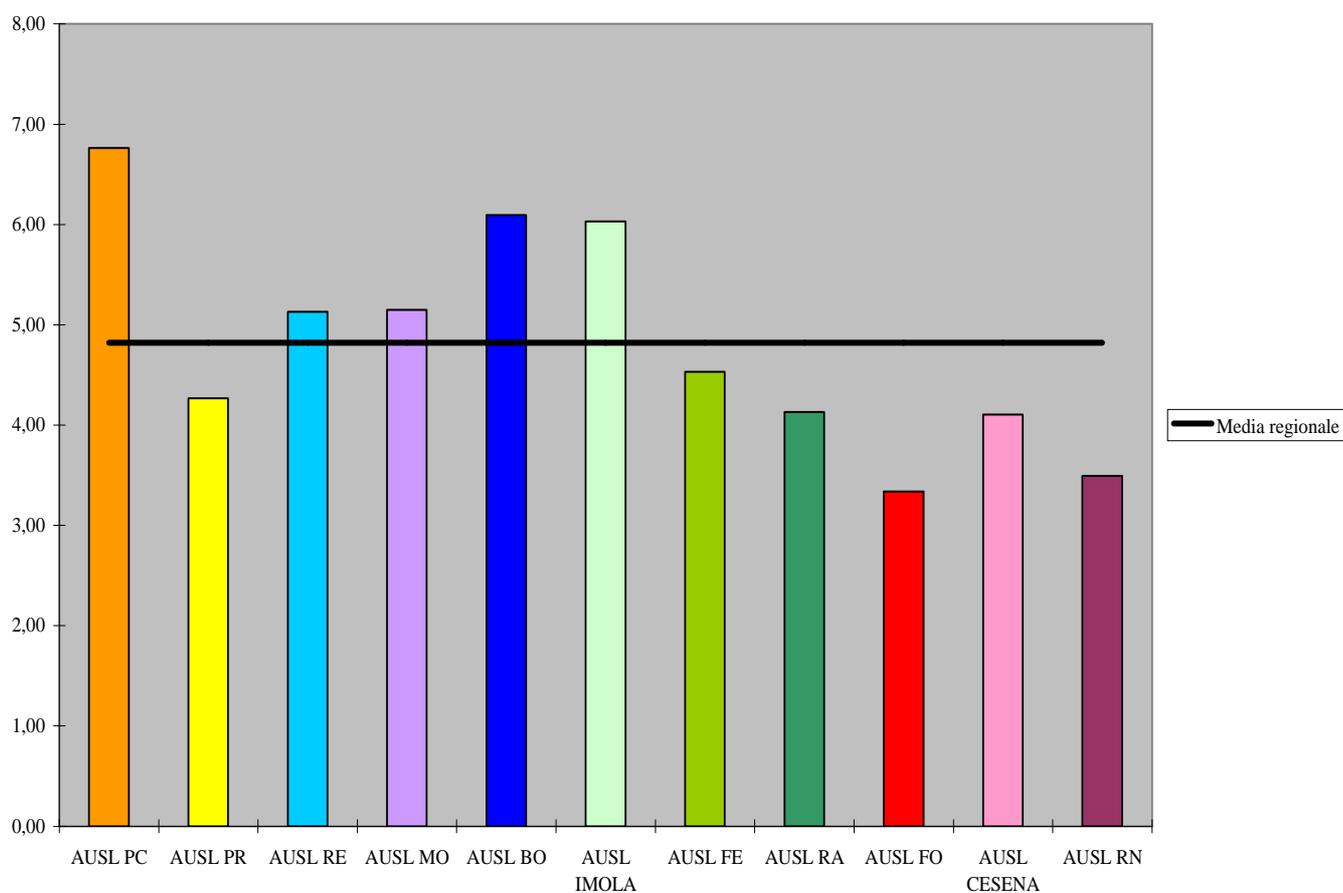
Figura 8. Azienda USL di residenza (Elaborazione secondo Azienda USL di competenza)

Tabella 11. Azienda USL di residenza (Azienda USL di competenza)

Tabella 12. Certificazioni per Azienda USL di residenza (anno 2012) e relativi tassi di incidenza

Azienda USL di residenza	Casi registrati nell'anno 2012	Popolazione residente all'1.1.2012	Tassi di incidenza su 10000 abitanti
AUSL PC	197	291.302	6,76
AUSL PR	190	445.283	4,27
AUSL RE	274	534.014	5,13
AUSL MO	363	705.164	5,15
AUSL BO	528	866.294	6,09
AUSL Imola	80	132.637	6,03
AUSL FE	163	359.686	4,53
AUSL RA	163	394.464	4,13
AUSL FO	63	188.710	3,34
AUSL Cesena	86	209.622	4,10
AUSL RN	116	332.070	3,49
			4,82 (media regionale)

Figura 9. Certificazioni per Azienda USL di residenza (anno 2012) e relativi tassi di incidenza



Farmaceutica - flusso AFO

Il monitoraggio dell'utilizzo e della spesa correlata ai farmaci per gli assistiti con malattia rara viene attuato utilizzando la modalità prevista dalla Circolare Regionale n. 12/2003 e dalla sua integrazione con specifica nota dell'11 aprile 2005 che prevedono l'introduzione di un campo specifico (flag R) nel flusso AFO - che rileva i farmaci distribuiti in regime di erogazione diretta - per il riconoscimento specifico dei farmaci per i pazienti con malattia rara.

Tuttavia i dati qui riportati riferiti al periodo 2005-2012 e derivati dall'analisi dell'utilizzo del suddetto campo sono da considerarsi parziali in quanto l'interpretazione delle Aziende della suddetta Circolare è stata disomogenea: alcune Aziende hanno compilato il campo solo per i farmaci al di fuori dei Livelli essenziali di assistenza, mentre altre hanno compilato il campo per tutti i farmaci erogati ai pazienti con malattia rara.

Di seguito vengono riportati i 20 principi attivi più frequentemente erogati e i 20 per i quali è stata maggiore la spesa a carico del Servizio sanitario regionale. Nella Tabella 19 viene indicata in ultima riga la spesa totale comprendente tutti i principi attivi per i quali è stato compilato lo specifico campo.

L'analisi dei dati elaborati dal Servizio Politica del Farmaco evidenzia che la spesa totale per farmaci per malattia rara (seppur sottostimata per le ragioni precedentemente descritte) ammonta a quasi 65 milioni di euro nel periodo 2005-2012.

Per la sopradescritta disomogeneità di interpretazione da parte delle Aziende sanitarie circa l'utilizzo del flag R, si ritiene che questi dati relativi sia al consumo che alla spesa farmaceutica siano in realtà sottostimati.

Tabella 18. Principi attivi per malattia rara maggiormente consumati in DDD (2005-2012)

Principio attivo	2005-2008	2009	2010	2011	2012	Consumo totale
Tocoferolo (vit E)	175.230	79.305	79.378	87.640	128.210	374.533
Idebenone	48.960	45.945	51.555	79.110	102.676	279.286
Acido ascorbico (vit C)	136.585	76.100	59.860	49.955	60.090	246.005
Riluzolo	42.224	32.581	40.460	39.844	55.020	167.905
Ubidecarenone	46.926	16.646	25.466	36.730	54.574	133.416
Sodio ipoclorito	500	10.600	42.200	41.800	32.675	127.275
Multienzimi (lipasi, proteasi ecc.)	1.180	2.800	14.640	29.740	30.220	77.400
Lacrime artificiali e altri preparati indifferenti	7.660	5.183	16.942	26.716	28.883	77.724
Tiamina (vit. B1)	13.440	12.480	20.856	19.998	25.560	78.894
Leuprolide	979	1.259	1.007	7.024	23.256	32.547
Testosterone	3.903	4.989	9.056	14.591	21.586	50.222
Levocarnitina	11.529	5.715	10.146	14.603	18.626	49.090
Idrocortisone	5.475	7.952	17.773	15.658	17.833	59.216
Fludrocortisone	9.428	7.711	11.750	12.511	15.815	47.787
Ramipril	2.268	4.452	11.172	18.648	14.700	48.972
Fattore VIII	19.310	10.792	8.240	12.915	13.496	45.443
Lansoprazolo	13.399	6.958	8.358	12.145	13.370	40.831
Acido acetilsalicilico	9.500	5.460	8.180	14.150	12.120	39.910
Piridossina (vit B6)	8.269	6.469	8.606	8.475	11.550	35.100
Triptorelina	4.757	2.575	3.246	4.086	11.166	21.073

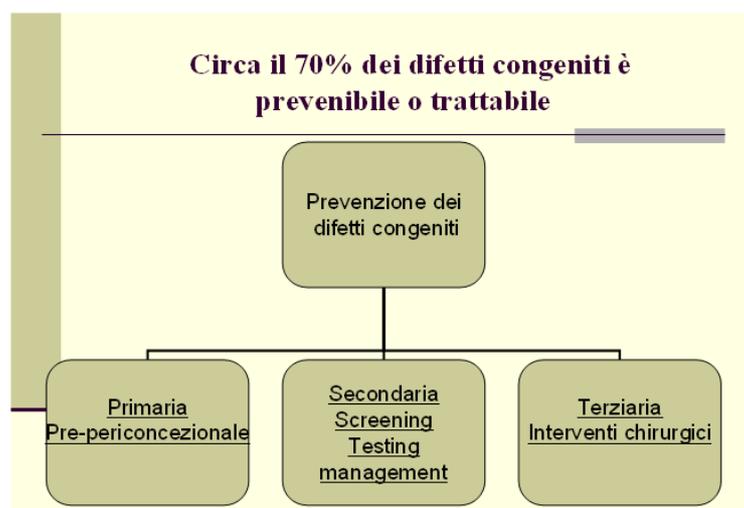
Tabella 19. Principi attivi per malattia rara che incidono maggiormente sulla spesa farmaceutica (2005-2012)

Principio attivo	2005-2008	2009	2010	2011	2012	Spesa totale
Fattore VIII	€ 7.024.298	€ 3.914.931	€ 3.441.818	€ 4.469.197	€ 4.425.680	€ 23.275.923
Imiglucerasi	€ 2.500.598	€ 1.007.373	€ 1.044.345	€ 1.297.933	€ 1.430.211	€ 7.280.459
Agalsidasi alfa	€ 874.809	€ 646.662	€ 1.111.392	€ 1.107.041	€ 1.117.198	€ 4.857.102
Nonacog alfa	€ 1.562.161	€ 614.204	€ 536.768	€ 584.928	€ 524.066	€ 3.822.127
Attività di bypass dell'inibitore del fattore VIII	€ 619.150	€ 526.625	€ 506.221	€ 709.850	€ 1.107.096	€ 3.468.942
Agalsidasi beta	€ 1.728.053	€ 825.400	€ 310.402	€ 196.267	€ 165.883	€ 3.226.004
Eculizumab	€ 0	€ 894.162	€ 909.358	€ 774.978	€ 610.109	€ 3.188.607
Eptacog alfa (attivato)	€ 1.001.076	€ 134.491	€ 273.311	€ 219.367	€ 244.541	€ 1.872.785
Riluzolo	€ 323.208	€ 243.703	€ 310.209	€ 314.129	€ 431.678	€ 1.622.927
Deferasirox	€ 99.051	€ 150.931	€ 231.237	€ 379.035	€ 615.659	€ 1.475.913
Alglucosidasi alfa	€ 0	€ 0	€ 190.528	€ 301.380	€ 371.052	€ 862.960
Fattore di Von Willebrand e fattore VIII in associazione	€ 0	€ 12.623	€ 16.830	€ 133.543	€ 639.539	€ 802.535
Sapropterina	€ 0	€ 0	€ 89.546	€ 242.182	€ 456.287	€ 788.015
Idursulfasi	€ 0	€ 0	€ 12.870	€ 240.079	€ 443.281	€ 696.230
Fattore IX	€ 19.917	€ 84.287	€ 77.992	€ 197.122	€ 217.941	€ 597.259
Miglustat	€ 325.480	€ 66.566	€ 93.193	€ 73.223	€ 0	€ 558.463
Idebenone	€ 63.095	€ 59.912	€ 69.198	€ 102.612	€ 135.129	€ 429.945
Sodio fenilbutirrato	€ 150.374	€ 23.929	€ 21.797	€ 42.310	€ 47.705	€ 286.116
Deferiprone	€ 9.441	€ 37.983	€ 48.211	€ 51.461	€ 111.196	€ 258.292
Velaglucerasi alfa	€ 0	€ 0	€ 0	€ 105.239	€ 152.011	€ 257.250
Totale (tutti i farmaci con flag R)	€ 17.187.295	€ 9.782.630	€ 10.303.071	€ 12.766.386	€ 14.924.649	€ 64.964.031

9. Prevenzione delle malformazioni congenite: Ruolo dei Registri

Premessa

- La riduzione della mortalità e della morbidità neonatale e infantile soprattutto da malattie infettive e la necessità di assicurare a madre e figlio le migliori condizioni di salute rendono i difetti congeniti un obiettivo prioritario di sanità pubblica
- I difetti congeniti comprendono ogni anomalia morfologica (strutturale), funzionale e biochimico-molecolare che può insorgere nell'embrione o nel feto dal concepimento alla nascita indipendentemente dal momento della diagnosi
- L'eziologia dei difetti congeniti può essere genetica, ambientale, dovuta all'interazione tra geni e ambiente o come nella maggioranza dei casi sconosciuta. La capacità di identificare una specifica eziologia rende più efficace la possibilità di prevenire e gestire la condizione per il singolo e per la famiglia. Questo obiettivo può essere raggiunto con interventi sanitari e sociali e rendendo accessibili i servizi e le nuove tecnologie.
- La consapevolezza della rilevanza numerica dei difetti congeniti e del loro peso assistenziale e le aumentate conoscenze sulla possibilità di prevenirli, hanno messo in evidenza la necessità di stabilire delle strategie basate sull'evidenza per sviluppare servizi per la loro gestione e prevenzione.
- Le malformazioni congenite (MC) sono comprese tra i difetti congeniti e rientrano tra le malattie rare, condizioni per le quali si stanno sviluppando a livello nazionale e internazionale azioni di valutazione dell'impatto sanitario e politiche condivise di assistenza medica e farmaceutica
- Sta emergendo una crescente evidenza che il 70% dei difetti congeniti può essere prevenuto o adeguatamente curato per ridurre la morbidità e/o la disabilità e migliorare la sopravvivenza. I diversi momenti in cui si agisce categorizzano i diversi tipi di prevenzione. Si parla di prevenzione primaria quando si agisce prima del concepimento o in epoca peri-concezionale, di prevenzione secondaria quando si agisce durante la gravidanza (es screening ecografico) e terziaria dopo la nascita con interventi medici o chirurgici. E' evidente come siano diverse le strategie per raggiungere l'obiettivo finale e come sia sempre più rilevante concentrarsi sulla prevenzione primaria.



Epidemiologia delle malformazioni congenite

- La disponibilità di dati epidemiologici affidabili nel tempo e nello spazio è indispensabile premessa per poter predisporre strategie adeguate per la prevenzione dei difetti congeniti. Il ruolo dei registri nei singoli paesi e riuniti in organismi internazionali è sempre più rilevante per identificare i fattori individuali e sociali che ne determinano l'occorrenza e la severità.
- Una stima delle potenziali nascite per anno di soggetti affetti da patologie genetiche o congenite è stata determinata da Bernadett Modell per il Global Database of Constitutional Congenital Disorders. Un esempio di dati stimati per anno e per un gruppo selezionato di difetti congeniti è presentato nella tabella successiva.

Table 1: Estimated annual worldwide births affected by genetic disorders or congenital malformations (source Modell Global Database of Constitutional Congenital Disorders)

Type of congenital disorder	Birth prevalence (/1000 live births)	Estimated annual affected births worldwide (based on annual births of 133 million and rounded to nearest 5,000)
Haemoglobin disorders ¹	2.8	375,000
Consanguinity-associated single gene disorders	4.3	570,000
G6PD-related neonatal jaundice ²	1.3	170,000
Other single gene disorders ³	4.4	585,000
Rhesus haemolytic disease of the newborn	0.7	95,000
Chromosomal disorders	2.8	370,000
Congenital malformations ⁴	21.2	2,820,000

¹ Includes sickle cell disease (2.4/1000) and thalassaemias (0.4/1000).

² Does not include life-threatening haemolytic crises due to G6PD deficiency.

³ Includes dominant conditions presenting by age 1yr (1.4/1000), baseline X-linked (1.33/1000) and baseline recessives (1.7/1000).

⁴ Includes intractable malformations (5.2/1000) and correctable malformations (16.0/1000). Congenital malformations include partly genetic conditions (such as neural tube defects), and some conditions caused by environmental factors (for example, limb reduction defects caused by thalidomide), as well as malformations with no known cause).

- I registri delle MC forniscono dati non solo sulla prevalenza globale ma anche sulla prevalenza di singole condizioni malformative (es Cardiopatie) e hanno la possibilità di ricondurre singoli difetti a fattori eziologici noti (genetici, cromosomici, ambientali). Queste informazioni sono il prerequisito per la prevenzione e per la valutazione degli interventi sanitari e sociali stabiliti per la loro riduzione
- I Registri regionali (IMER) e internazionali (EUROCAT) hanno database che consentono di avere a disposizione dati di prevalenza nel tempo e nello spazio per anomalia e per condizioni sindromiche.
- Nella tabella successiva vengono presentate elaborazioni EUROCAT di condizioni malformative rare identificate nel periodo 2005-2009

Tabella 1: Prevalenza di anomalie congenite rare nei nati vivi (LB) in Europa (2005 – 2009)

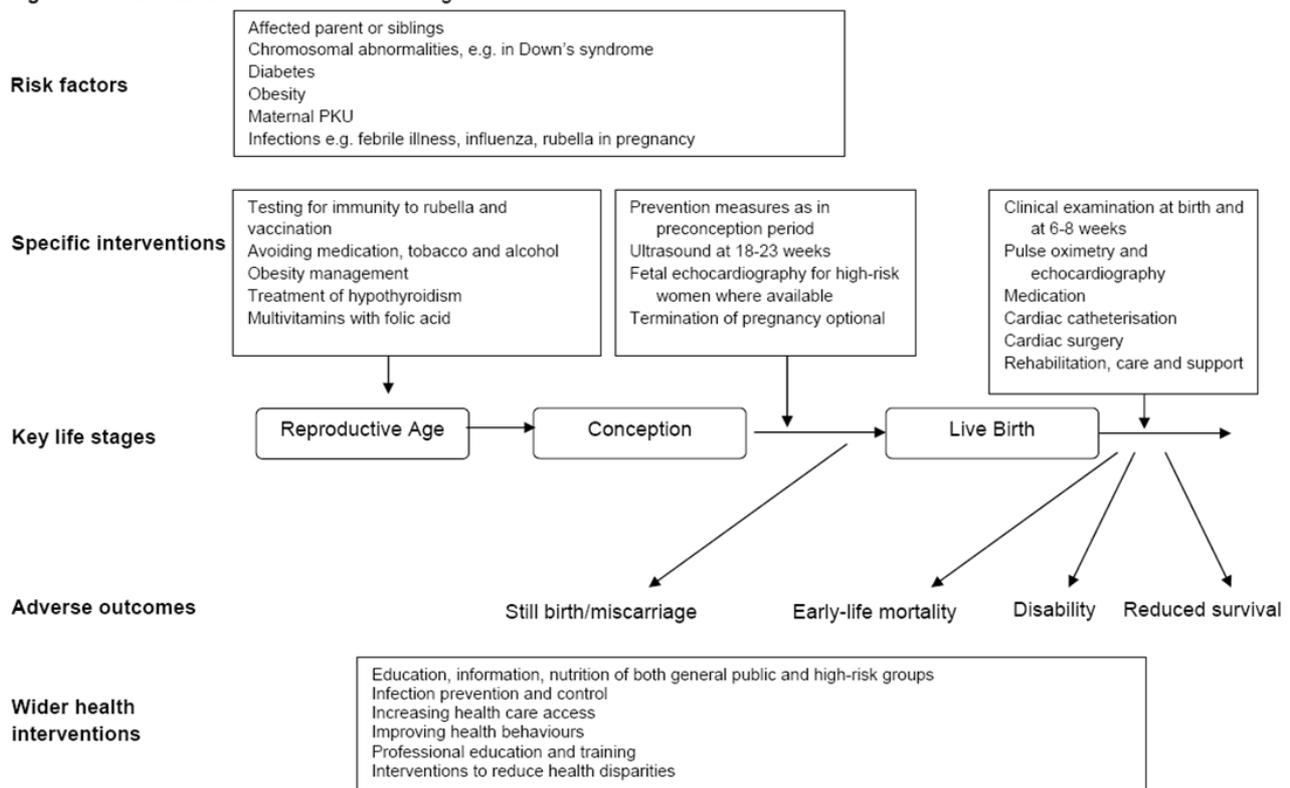
Anomaly	LB Prev	Anomaly	LB Prev
All Anomalies	176.3	Ano-rectal atresia or stenosis	2.39
Nervous system	11.00	Hirschsprung's disease	1.43
Neural Tube Defects	2.20	Atresia of bile ducts	0.20
Anencephalus and similar	0.22	Annular pancreas	0.14
Encephalocele	0.33	Diaphragmatic hernia	2.00
Spina bifida	1.65	Abdominal wall defects	4.55
Hydrocephalus	3.16	Gastroschisis	3.14
Microcephaly	1.91	Omphalocele	1.22
Arhinencephaly/holoprosencephaly	0.16	Urinary	24.5
Eye	2.86	Bilateral renal agenesis including Potter syndrome	0.18
Anophthalmos/microphthalmos	0.51	Renal dysplasia	4.12
Anophthalmos	0.14	Congenital hydronephrosis	8.80
Congenital cataract	0.98	Bladder exstrophy and/or epispadia	0.39
Congenital glaucoma	0.25	Posterior urethral valve and/or prune belly	0.78
Ear, face and neck	1.57	Genital	18.8
Anotia	0.31	Hypospadias	15.7
Congenital heart defects	55.4	Indeterminate sex	0.53
Severe CHD	16.8	Limb	30.1
Common arterial truncus	0.43	Limb reduction	3.37
Transposition of great vessels	3.31	Upper limb reduction	2.29
Single ventricle	0.43	Lower limb reduction	1.31
Ventricular septal defect	26.5	Complete absence of limb	0.04
Atrial septal defect	10.7	Club foot – talipes equinovarus	8.39
Atrioventricular septal defect	2.74	Hip dislocation and/or dysplasia	6.08
Tetralogy of Fallot	3.29	Polydactyly	7.61
Tricuspid atresia and stenosis	0.49	Syndactyly	3.57
Ebstein's anomaly	0.29	Other anomalies/syndromes	
Pulmonary valve stenosis	3.31	Skeletal dysplasias	0.92
Pulmonary valve atresia	0.63	Craniosynostosis	2.43
Aortic valve atresia/stenosis	1.08	Cong. constriction/amniotic bands	0.27
Hypoplastic left heart	1.29	Situs inversus	0.45
Hypoplastic right heart	0.41	Conjoined twins	0.00
Coarctation of aorta	3.31	Congenital skin disorders	1.16
Total anomalous pulm venous return	0.67	Teratogenic syndromes with malf.	0.73
PDA as only CHD in term infants (≥ 37 wk)	1.65	Fetal alcohol syndrome	0.16
Respiratory	4.96	Valproate syndrome	0.04
Choanal atresia	0.78	Maternal infection resulting in malf.	0.37
Cystic adenomatous malf of lung	1.18	Genetic syndromes / microdeletions	3.51
Oro-facial clefts	13.3	Sequences	1.29
Cleft lip with or without palate	8.04	Chromosomal	13.6
Cleft palate	5.21	Down syndrome	8.82
Digestive system	14.6	Patau syndrome/trisomy 13	0.37
Oesophageal atresia with or without trachea-oesophageal fistula	2.43	Edwards syndrome/trisomy 18	0.86
Duodenal atresia or stenosis	1.18	Turner syndrome	0.63
Atresia or stenosis of other parts of small intestine	0.96	Klinefelter syndrome	0.37

Tabella 2: Prevalenza di Sindromi genetiche monogeniche identificate da EUROCAT in nati vivi, nati morti e interruzioni terapeutiche di gravidanza (2005-2009)

Genetic syndromes	Total Prevalence per 10,000 births	% Live Birth	% Fetal Death	% Termination of pregnancy for fetal anomaly
Aarskog syndrome	0.04	100	0	0
Acrocephalopolysyndactyly (all types)	0.02	100	0	0
Alagille syndrome	0.04	100	0	0
Angelman syndrome	0.11	100	0	0
Apert's syndrome (acrocephalosyndactyly type I and II)	0.12	88	8	4
Bardet-Biedl syndrome	0.02	100	0	0
Beckwith-Wiedemann syndrome (EMG syndrome)	0.25	93	3	4
Cleidocranial dysplasia	0.04	89	0	11
Cornelia de Lange syndrome (de Lange syndrome)	0.12	81	4	15
Crouzon's disease (craniofacial dysostosis type 1)	0.09	95	0	5
Di George syndrome	0.65	86	1	13
Dubowitz syndrome	0.02	100	0	0
Ehlers-Danlos syndrome	0.05	100	0	0
Holt-Oram syndrome (heart-hand syndrome)	0.05	70	0	30
Incontinentia pigmenti	0.09	80	0	20
Klippel-Feil syndrome	0.06	100	0	0
Klippel-Trenaunay (-Weber) syndrome (angioosteohypertrophy)	0.08	100	0	0
Larsen's syndrome	0.05	73	0	27
Meckel Gruber	0.19	10	12	78
Noonan's syndrome	0.23	96	2	2
Pena-Shokeir syndrome (fetal akinesia)	0.13	44	15	41
Prader-Willi syndrome	0.29	97	2	2
Rubinstein-Taybi syndrome	0.06	100	0	0
Russell-Silver syndrome/Silver syndrome	0.08	100	0	0
Smith-Lemli-Opitz syndrome	0.06	69	8	23
Sotos syndrome	0.03	100	0	0
Stickler syndrome	0.05	100	0	0
TAR syndrome	0.03	57	14	29
Williams	0.18	100	0	0
Skeletal dysplasias				
Diastrophic dysplasia	0.04	22	0	78
Ellis-van Creveld syndrome	0.05	55	9	36
Jeune's syndrome (asphyxiating thoracic dystrophy)	0.14	41	3	55
Osteogenesis imperfect Type II (neonatal lethal form)	0.22	33	2	65
Thanatophoric dysplasia	0.36	14	5	81
Associations and other developmental anomalies				
Goldenhar	0.29	98	2	0
Poland's anomaly (syndrome)	0.11	100	0	0
Sturge-Weber syndrome	0.04	100	0	0
VATER	0.46	75	3	22

- Ai Registri spetta il compito di definire clinicamente i singoli difetti, di specificare sulla base della letteratura i principali fattori di rischio collegati allo specifico difetto, definirne l'epidemiologia e i principali interventi per ridurre la prevalenza, mortalità e morbilità
- Il ruolo dei Registri delle MC è di contribuire allo sviluppo di strategie di prevenzione attraverso il monitoraggio dei difetti congeniti e dei teratogeni ambientali (es NTD e valproato). Le aumentate conoscenze del ruolo di fattori ambientali nell'eziologia di molti difetti congeniti, rende i registri strumenti indispensabili di valutazione delle politiche ambientali
- La consapevolezza che la prevalenza dei difetti congeniti sia modificabile da interventi esterni come la supplementazione con acido folico o la diagnosi prenatale, rende indispensabile la valutazione del dato epidemiologico congiuntamente con quello dei "servizi" offerti alla popolazione
- Un esempio di come sia possibile procedere è fornito dalla figura successiva che identifica, per le cardiopatie congenite, i fattori di rischio noti, i possibili interventi specifici, i diversi momenti riproduttivi su cui agire, i possibili esiti (nato vivo, nato morto etc) ed infine identifica interventi sanitari più generali.

Figure 1: Needs assessment flowchart for congenital heart defects



- Da quanto esposto appare evidente come sia necessaria la costituzione di gruppi multidisciplinari per una valutazione congiunta dei dati epidemiologici e clinici per la pianificazione di interventi preventivi specifici e mirati

Prevenzione primaria: pianificazione della risposta ai bisogni assistenziali

- La prevenzione primaria comprende interventi di promozione della salute e l'identificazione di "fattori di rischio" che, agendo prima della manifestazione della patologia, sono in grado di prevenirne l'occorrenza
- Oltre il 40% delle gravidanze risulta non programmata e la scoperta di attendere un figlio avviene quando è già passato il momento più sensibile dello sviluppo fetale. Si deve perciò promuovere il concetto di "preconception care" cioè di tutti quegli interventi che possono essere adottati prima del concepimento per promuovere la salute delle madri e dei futuri figli. La promozione di stili di vita adeguati e la riduzione dell'esposizione a sostanze potenzialmente teratogene è quindi un elemento di precauzione da iniziare prima dell'eventuale concepimento
- Gli interventi di prevenzione primaria delle MC possono essere rivolti alla popolazione nel suo insieme o specificamente al singolo. Per quanto attiene alle MC la popolazione di riferimento sono tutte le donne in età fertile mentre gli interventi ai singoli riguardano le coppie ad aumentato rischio. Questa distinzione è prerequisite indispensabile per mirare gli interventi e renderli più efficaci
- Per le MC la possibilità di dividere gli interventi di prevenzione in considerazione della eziologia, condizioni geneticamente determinate e condizioni determinate da cause non genetiche, fornisce ulteriori elementi per la prevenzione
- L'identificazione dei servizi e la loro "strutturazione" rende possibile identificare i bisogni, gli interventi per ridurre le ineguaglianze, migliorare la salute, fornire elementi per decisioni motivate e consapevoli e infine per pianificare e programmare (anche con la valutazione dei costi). Si rende indispensabile avere a disposizione :
 - dati demografici di riferimento per la popolazione
 - indicatori per il monitoraggio di condizioni selezionate in grado di misurare gli effetti degli interventi decisi
 - raccolta e analisi delle politiche adottate, dei servizi coinvolti in termini di disponibilità, qualità e rapporti costi/efficacia
 - identificazione dei bisogni non ancora coperti
 - analisi della situazione attuale per lo sviluppo di strategie future adeguate con identificazione delle priorità

Le diverse strategie devono quindi tener conto della disponibilità e accessibilità dei servizi (EQUITA') e devono necessariamente coinvolgere il maggior numero di professionisti e di responsabili della sanità pubblica. Proprio in momenti di mancanza di risorse la messa in rete di servizi (integrazione funzionale) e la valutazione di quanto prodotto, rende possibile capitalizzare le risorse

- La prevenzione primaria delle MC è quindi il risultato dell'integrazione di più azioni quali:
 - **Organizzazione dei servizi sanitari alla popolazione**
 - Rendere accessibili i servizi sanitari per una corretta pianificazione delle gravidanze (family planning) tenendo conto delle diverse componenti della popolazione (es immigrati)
 - Stabilire una politica vaccinale per proteggere le donne da infezioni associate alla comparsa di MC e scongiurare i rischi derivati da esposizione a vaccinazioni controindicate in gravidanza
 - Promuovere programmi di educazione scolastica e di informazione al pubblico e ai sanitari
 - ai singoli**
 - Identificare le coppie ad aumentato rischio genetico e rendere disponibile la consulenza
 - Assicurare interventi adeguati perché le donne con patologie croniche (es diabete o epilessia) affrontino la gravidanza nel momento migliore per minimizzare i rischi per il feto
 - Assicurare che le donne a rischio per età materna siano informate dei rischi e della possibilità di entrare in programmi di screening per un'eventuale prevenzione secondaria
 - **Adozione di adeguati stili di vita e adeguata nutrizione alla popolazione**
 - Promuovere informazione sull'assunzione di folati prima del concepimento promuovendo diete bilanciate per assunzione di fattori protettivi ed esclusione di fattori nocivi

-promuovere informazione sull'importanza della dieta anche per un corretto peso (sia l'obesità che l'anoressia rappresentano fattori di rischio)

Al singolo

-Evitare esposizione a fumo, alcool e droghe

➤ **Assunzione corretta di farmaci**

alla popolazione

-promuovere campagne per il corretto uso di farmaci in epoca preconcezionale

-rendere disponibile un Servizio di consulenza teratologica a copertura regionale nel caso di esposizione in gravidanza

al singolo

-porre attenzione all'uso di farmaci, in particolare per patologie croniche, promuovendo il concetto di gravidanza programmata

-

➤ **Attenzione all'ambiente**

alla popolazione

-controllare i fattori ambientali potenzialmente teratogeni presenti negli ambienti di lavoro e in generale

al singolo

-controllare i fattori potenzialmente teratogeni presenti nell'ambiente domestico (es detergenti, glicol-eteri)

In considerazione di quanto su esposto il comitato scientifico del registro IMER (Indagine sulle Malformazioni Congenite in Emilia Romagna) propone delle raccomandazione per la prevenzione primaria delle malformazioni congenite in questa Regione. Queste raccomandazioni vedono come necessaria la costituzione di un gruppo multidisciplinare regionale non solo per la loro attuazione ma anche per il monitoraggio e la valutazione degli interventi che si riterrà opportuno proporre. Il gruppo di lavoro deve essere strettamente integrato con il Servizio delle malattie rare.

Raccomandazioni per la prevenzione primaria delle Malformazioni congenite;

1. Promuovere la responsabilità individuale: consapevolezza per le coppie che desiderano un figlio di pianificare la gravidanza e di adottare adeguati stili di vita e comportamenti nutrizionali corretti
2. Promuovere la responsabilità collettiva: informare la popolazione e formare gli operatori sanitari sulla possibilità di prevenire le malformazioni congenite con comportamenti adeguati e appropriata organizzazione e uso dei servizi
3. Promuovere l'organizzazione strutturati di servizi sanitari: identificare in epoca pre-concezionale possibili fattori di rischio mettendo a disposizione servizi di consulenza per la popolazione in generale e in particolare le coppie con fattori di rischio (precedenti eventi sfavorevoli e/o patologie genetiche in famiglia) e una rete di servizi per la salute delle donne
4. Promuovere interventi per specifici fattori di rischio; es diabete ed epilessia
5. Promuovere l'equità di accesso ai servizi; identificare nella popolazione le comunità a più alto rischio di difficoltà di accesso a servizi
6. Promuovere la sanità pubblica mediante strategie integrate e condivise; costruire programmi di prevenzione in generale (es vaccinazioni, promozione uso acido folico) e in particolare per popolazioni a rischio identificando le priorità
7. Promuovere la difesa dell'ambiente domestico e di lavoro: collaborare con i servizi preposti (es ARPA) per la identificazione monitoraggio di rischi ambientali
8. Promuovere la valutazione dei servizi e l'uso di indicatori: collaborare con i servizi preposti a livello regionale(es percorso nascita) e istituire gruppi multidisciplinari
9. Promuovere la ricerca per decisioni basate sull'evidenza: collaborare con l'Agenzia sanitaria e sociale della Regione
10. Promuovere collaborazioni nazionali e internazionale attraverso l'uso dei registri

Bibliografia di riferimento

(da Workpackage 7 of the EUROCAT Joint Action 2011-2013, funded by the EU Public Health Programme)

- (1) European Project for Rare Diseases national Plans (EUROPLAN) - *website* <http://www.euoplanproject.eu>
- (2) European Surveillance of Congenital Anomalies (EUROCAT) - *website* <http://www.eurocat-network.eu/>
- (3). In the context of these Primary Prevention recommendations, "environmental" is used in its broadest sense as non-genetic (although interacting with genetic factors), encompassing physical, chemical, biological and social factors, concentrating on factors which are potentially modifiable. This broad definition follows that of the US National Institute of Environmental Health Sciences which defines environmental exposure broadly to include not just chemical environmental pollutants, but also diet, pharmaceuticals, stress, pre-existing disease, and use of addictive substances.
 - a) National Institute of Environmental Health Sciences (2012). *Advancing Science, Improving Health: A Plan for Environmental Health Research (Strategic plan 2012-2017)* (Available at: http://www.niehs.nih.gov/about/strategicplan/strategicplan2012_508.pdf)
 - b) National Academies Standing Committee on Use of Emerging Science for Environmental Health Decisions (2010). *The Exposome: A Powerful Approach for Evaluating Environmental Exposures and Their Influences on Human Disease. Newsletter 3 of the National Academies' Standing Committee on Use of Emerging Science for Environmental Health Decisions.* (Available at: http://nas-sites.org/emergingscience/files/2011/05/newsletter3_exposomes-rev.pdf)
 - c) Seller MJ in EUROCAT (2004). *EUROCAT Special Report: A Review of Environmental Risk Factors for Congenital Anomalies.* pp7-29 - (Available at: <http://www.eurocat-network.eu/content/Special-Report-Env-Risk-I-and-II.pdf>).
 - d) Martinez-Frias, M-L (2010). *Can our understanding of epigenetics assist with primary prevention of congenital defects?* 47: (2). 73-80 (Available at: <http://jmg.bmj.com/content/47/2/73.full.pdf+html>)
- (4) Drugs during pregnancy and lactation, Handbook of prescription drugs and comparative risk assessment. Edited by C. Schaefer. Co-authors: H. Garbis, P. McElhatton, P. Peters, M. Reuvers, E. Robert, M. Rost van Tonningen, A. Scialli. ELSEVIER, AMSTERDAM 2001.
- (5) Medications of particular concern include antiepileptics, folate antimetabolites, antiproliferative agents, warfarin and related anticoagulants, retinoic acid derivatives, ACE-inhibitors and AT1 receptor antagonists.
 - a) Henderson E, Mackillop L. (2011). *Prescribing in pregnancy and during breast feeding: using principles in clinical practice.* *Postgrad Med J*; 87(1027):349-54
 However, information on the human teratogenicity of most medications is limited.
 - a) Rasmussen SA (2012). *Human teratogens update 2011: can we ensure safety during pregnancy?* *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2012 Mar;94(3):123-8
 - b) Cassina M et al (2012). *Genetic susceptibility to teratogens: State of the art.* *Reprod Toxicol - Epub ahead of print*
 There is extensive literature investigating the relative teratogenicity of different antiepileptic medication (Available at: <http://www.eurocat-network.eu/preventionandriskfactors/medicationduringpregnancy/medicationpublications>)
 For antiasthmatics and antidepressants, national guidelines need to take into account the growing evidence base. Medication During Pregnancy pages of EUROCAT
 (Available at: <http://www.eurocat-network.eu/preventionandriskfactors/medicationduringpregnancy/medicationintroduction>)
- (6) European Network of Teratology Information Services - *website* <http://www.entis-org.com/>
- (7) EUROMedicAT Project - *website* <http://euromedicat.eu/whatiseuromedicat>
- (8) Stothard KJ et al (2009). Maternal overweight and obesity and the risk of congenital anomalies. A systematic review and meta-analysis. *JAMA*, 301 (6), 636-650.
 (Available at: <http://jama.ama-assn.org/content/301/6/636.full.pdf+html>)
- (9) Martinez-Frias ML, Frias JP, Bermejo E, Rodriguez-Pinilla E, Prieto L and Frias JL (2005). Pre-gestational maternal body mass index predicts an increased risk of congenital malformations in infants of mothers with gestational diabetes. *Diabetic Medicine*. 22: 775-781.
- (10) Siega-Riz AM et al (2009). National Birth Defects Prevention Study. The joint effects of maternal prepregnancy body mass index and age on the risk of gastroschisis. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 23(1):51-7.

(11) Particular attention should be given to:

- deficiency of Vitamin B12 and B6, since they are needed for proper metabolism of folates;
- Zinc deficiency as a risk factor for neural tube defects in communities from developing Countries.

In addition pregnant women should avoid an excessive exposure to vitamin A associated to liver consumption and taking supplements containing vitamin A.

- a) Simpson JL, et al (2010). *Micronutrients and women of reproductive potential: required dietary intake and consequences of dietary deficiency or excess. Part I--Folate, Vitamin B12, Vitamin B6. J Matern Fetal Neonatal Med. 2010 Dec; 23(12):1323-43.*
- b) Simpson JL, et al (2011). *Micronutrients and women of reproductive potential: required dietary intake and consequences of dietary deficiency or excess. Part II--vitamin D, vitamin A, iron, zinc, iodine, essential fatty acids. J Matern Fetal Neonatal Med. 2011 Jan; 24(1):1-24.*
- c) Dey AC et al (2010). *Maternal and neonatal serum zinc level and its relationship with neural tube defects. J Health Popul Nutr. 28(4):343-50.*
- d) SCF/CS/NUT/UPPLEV/24 (2002) *Opinion of the Scientific Committee on Food on the Tolerable Upper Intake Level of Preformed Vitamin A (retinol and retinyl esters)*
(Available at: http://ec.europa.eu/food/fs/sc/scf/out145_en.pdf)
- e) Duerbeck NB, Dowling DD (2012). *Vitamin A: too much of a good thing? Obstet Gynecol Surv. 67(2):122-8.*

(12) Strong scientific evidence showed folate rich diet and periconceptional supplementation with folic acid (the synthetic form) is effective in reducing the incidence of NTD' and other congenital malformations, and an adequate folate status in women before pregnancy is a protective factor toward these pathologies. In 2009 EUROCAT published a special report highlighting that the majority of women in Europe were still not taking folic acid preconceptionally and/or were beginning to take it too late to prevent congenital anomalies after their pregnancy had been confirmed. As a result, the impact of policy on the rate of Neural Tube Defects in the population was minimal, and socioeconomic inequalities widen due to differences in knowledge. Furthermore the dietary intake of folates may not be sufficient to protect vulnerable women. Many non-European countries, such as U.S.A. and Canada, have instituted mandatory food (flour) fortification with folic acid as a way forward, with a positive impact in reducing NDT's prevalence. However, fortification also raises concerns about the possible "side effects" of high of folic acid intake in non-target population groups, which might be related to increased cancer promotion.

- a) De Wals P et al (2007). *Reduction in neural-tube defects after folic acid fortification in Canada. N Engl J Med. 2007; 357(2):135-42.*
- b) EUROCAT (2009). *EUROCAT Special Report: Prevention of Neural Tube Defects by Periconceptional Folic Acid Supplementation in Europe. EUROCAT Central Registry, University of Ulster. (available at <http://www.eurocat-network.eu/content/Special-Report-NTD-3rdEd-Part-I.pdf>).*
To view all EUROCAT publications on folic acid access the following link <http://www.eurocat-network.eu/AboutUs/Publications/FolicAcid>

In 2009 the scientific committee organised by EFSA concluded "*There are currently insufficient data to allow a full quantitative risk assessment of folic acid and cancer or to determine whether there is a dose-response relationship or a threshold level of folic acid intake associated with potential colorectal cancer risk. The current evidence does not show an association between high folic acid intakes and cancer risk but neither do they confidently exclude a risk. The uncertainties in relation to cancer risk highlight the importance of ensuring monitoring systems are set up for assessment of folic acid intake and status and NTD and cancer incidence in countries that decide to introduce mandatory fortification.*" Accordingly, European Member States must consider how they can institute effective policies to raise folate status among women periconceptionally.

- a) EFSA (European Food Safety Authority), 2009. *ESCO report prepared by the EFSA Scientific Cooperation Working Group on Analysis of Risks and Benefits of Fortification of Food with Folic Acid.*
(Available at: <http://www.efsa.europa.eu/en/scdocs/scdoc/3e.htm>)
- b) Taruscio D et al (2011). *Folic acid and primary prevention of birth defects. Biofactors. 37(4):280-4.*

(13) A recognized example of food contaminant highly relevant to the safety of the is methyl mercury in certain fish groups.

- a) *Opinion of the Scientific Panel on Contaminants in the Food Chain on a request from the Commission related to mercury and methylmercury in food (Request N° EFSA-Q-2003-030) The EFSA Journal (2004) 34, 1-14*
- b) US Food and Drug Administration:
 - <http://www.fda.gov/Food/ResourcesForYou/HealthEducators/ucm081877.htm> (7/03/2012)
 - <http://www.fda.gov/Food/ResourcesForYou/HealthEducators/ucm083324.htm> (7/03/2012)

The developmental hazards (especially urogenital malformations) from dietary exposure to endocrine disrupters also deserve consideration, *see also below Environment*.

a) Giordano F et al (2008). *Maternal diet and the risk of hypospadias and cryptorchidism in the offspring. Paediatr Perinat Epidemiol.* 2008 May;22(3):249-60

(14) Active Smoking is a risk factor for congenital anomalies.

a) Hackshaw, A. et al. (2011). *Maternal smoking in pregnancy and birth defects: a systematic review based on 173 687 malformed cases and 11.7 million controls. Human Reproduction*, 17 (5), 589-604.

(Available at: <http://humupd.oxfordjournals.org/content/17/5/589.full.pdf+html>)

The evidence regarding passive smoking is more difficult to establish, but is considered to be biologically plausible

a) Leonardi-Bee J, Britton J, Venn A. (2011). *Secondhand smoke and adverse fetal outcomes in nonsmoking pregnant women: a meta-analysis. Pediatrics* 2011;127:734-41]

(15) Clarren SK (1981). Recognition of fetal alcohol syndrome. *JAMA*; 245:2436-9.

(16) Martinez-Frias ML, Bermejo E, Rodriguez-Pinilla E, Frias JL (2004). Risk for congenital anomalies associated with different sporadic and daily doses of alcohol consumption during pregnancy: A case-control study. *Birth Defects Research (Part A)* 70:194-200.

(17) Streissguth AP, Aase JM, Clarren SK, Randels SP, LaDue RA, Smith DF (1991). Fetal alcohol syndrome in adolescents and adults. *JAMA*; 265:1961-1967.

(18) Werler MM, Lammer EJ, Rosenberg L, Mitchell AA (1991). Maternal alcohol use in relation to selected birth defects. *Am J Epidemiol*;134:691-8.

(19) Preconception health refers to the health of women and men during their reproductive years. It focuses on steps that women, men, and health professionals can take to reduce risks, promote healthy lifestyles, and increase readiness for pregnancy.

a) Yoon P W et al (2002). *Can family history be used as a tool for public health and preventive medicine? Genetics in Medicine; Vol 4 no. 4 Jul/Aug 2002.*

b) Jack B W et al (2008). *The clinical content of preconception care: an overview and preparation of this supplement. Am J Obstet Gynecol*;199(6 Suppl 2):S266-79.

c) Emery JD, Dunlop AL, Ten Kate LP. *J (2012). Community Genet.* 2012 Jun 29 - Epub ahead of print.

Proposed Recommendations from published research and recommendations from the Centers for Disease Control and Prevention (CDC):

1. Individual Responsibility Across the Life Span - Each woman, man, and couple should be encouraged to have a reproductive life plan. Individuals identified as having a family history of developmental delays, congenital anomalies, or other genetic disorders should be offered a referral to an appropriate specialist to better quantify the risk to a potential pregnancy.
2. Health Professionals responsibility - The challenge for health professionals is to reach women and men with these interventions at the time they will be most effective in reducing risks. Suspected genetic disorders might require further workup prior to conception. Known or discovered genetic conditions should be managed optimally before and after conception.

As a part of primary care visits, provide risk assessment and educational and health promotion counseling to all women of childbearing age to reduce reproductive risk and improve pregnancy outcomes.

3. Consumer Awareness - Increase public awareness of the importance of preconception health behaviors and preconception care services by using information and tools appropriate across various ages; literacy, including health literacy; and cultural/linguistic contexts.
4. Research - Increase the evidence base and promote the use of evidence to improve preconception health.
5. Monitoring improvements - Maximize public health surveillance and related research mechanisms to monitor preconception health.

Pearls for Practice

- Women should also be informed that preconception care can improve health outcomes for both mother and baby. First, ask every women of reproductive age whether she intends to become pregnant in the next year. Asking every woman about her reproductive intentions promotes the idea that pregnancies should be intended.

Second, inform women that health conditions and medications can affect pregnancy outcomes. *J Am Board Fam Med.* 2007; 20:81-84.

- During preconception screening visits, clinicians should focus on issues such as folate supplementation, hypothyroidism management, obesity control, hepatitis B vaccination for at risk women, and rubella vaccination among previously unvaccinated women.

(20) Maternal Diabetes is a well established risk factor for congenital anomalies, but the excess risk can be almost eliminated with good glycaemic control. Health services must be organized to ensure that all women with diabetes have preconceptional care to achieve optimal glycaemic control.

a) *Garne E et al (2012). Spectrum of congenital anomalies in pregnancies with pregestational diabetes. Birth Defects Research (Part A). 94: 134-140.*

b) *Martínez-Frías ML et al (2005): Pre-gestational maternal body mass index predicts an increased risk of congenital malformations in infants of mothers with gestational diabetes. Diabetic Medicine 22:775-781*

(21) Vaccination against maternal rubella is a core element of any primary preventive strategy as rubella during pregnancy is a strong teratogen. Countries should consider their coverage of women, whether immigrant women are offered vaccination, and whether women found at first pregnancy not to be immune are offered vaccinations to protect them in subsequent pregnancies. Other vaccinations should also be considered. Vaccination during the first trimester should only be given where there is evidence of safety or evidence of a favourable benefit-risk balance.

a) *Gall SA, Poland GA (2011). A maternal immunization program (MIP): developing a schedule and platform for routine immunization during pregnancy. Vaccine; 29(51):9411-3.*

Guidelines for vaccinating pregnant women available at:

http://www.cdc.gov/vaccines/pubs/downloads/b_preg_guide.pdf

(22) The environment is all the physical, chemical and biological factors external to the human host, and all related behaviours, but excluding those natural environments that cannot reasonably be modified. This definition excludes behaviour not related to environment, as well as behaviour related to the social and cultural environment, genetics, and parts of the natural environment.

a) *Priüss-stiin A, Corvalan C (2006). Preventing disease through health environments. Towards an estimate of the environmental burden of disease Geneva: World Health Organization; 2006*

In the field of the environmental causes of congenital anomalies evidence is still limited and inadequate to show a causal association; however, available as well as the biological plausibility special vulnerability of the fetus support precautionary actions (*Communication from the European Commission on the precautionary principle. Brussels - 2000*). In particular, reduction of the level of exposure to hazardous acting on large-scale such as air pollutants, byproducts of drinking water disinfection, byproducts of drinking water disinfection, and pesticides should be recommended.

a) *Dolk H. and Vrijheid M. (2003). The impact of environmental pollution on congenital anomalies. British Medical Bulletin, 68, 25-45 (Available at: <http://bmb.oxfordjournals.org/content/68/1/25.full.pdf+html>).*

b) *Stillerman KP et al (2008). Environmental exposures and adverse pregnancy outcomes: a review of the science. *Reprod Sci*;15(7):631-50.*

c) *Vrijheid M et al (2011). Ambient Air Pollution and Risk of Congenital Anomalies: A Systematic Review and Meta-analysis. *Environ Health Perspect*; 119(5): 598–606.*

d) *Shirangi A et al (2011). Living near agricultural pesticide applications and the risk of adverse reproductive outcomes: a review of the literature. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2011 Mar;25(2):172-91.*

e) *Righi E et al (2012). Trihalomethanes, chlorite, chlorate in drinking water and risk of congenital anomalies: A population-based case-control study in Northern Italy. *Environ Res*;116:66-73.*

Endocrine disrupters are recognized risk factors for reproductive disorders during puberty and adulthood; however, evidence indicate that higher exposure levels may increase the incidence of urogenital malformations such as cryptorchidism and hypospadias.

a) *Carbone P et al (2007). The possible role of endocrine disrupting chemicals in the aetiology of cryptorchidism and hypospadias: a population-based case-control study in rural Sicily. *Int J Androl*;30(1):3-13.*

b) *Fernandez MF et al (2007). Human exposure to endocrine-disrupting chemicals and prenatal risk factors for cryptorchidism and hypospadias: a nested case-control study. *Environ Health Perspect*;115 Suppl 1:8-14.* c) *Giordano F et al (2010). Maternal exposures to endocrine disrupting chemicals and hypospadias in offspring. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*;88(4):241-50; *Toppari J et al (2010). Cryptorchidism and hypospadias as a sign of testicular dysgenesis syndrome (TDS): environmental connection. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*;88(10):910-9.**

(23) There is a general consensus that further elucidation of the links between environmental exposures and congenital anomalies must come through linking biomarkers and congenital anomaly surveillance approaches.

a) Schoeters GE et al. (2011). *Biomonitoring and biomarkers to unravel the risks from prenatal environmental exposures for later health outcomes. Am J Clin Nutr.* 94(suppl):1964S–9S
(Available at: http://www.ajcn.org/content/94/6_Suppl/1964S.full.pdf+html)

- (24) Pregnant women at work must be protected from teratogenic exposures. The challenge is to do this in early pregnancy, often before the pregnancy has been confirmed or employers are made aware. This issue should be addressed in occupational health policies. Occupational exposures of concern include pesticides, any endocrine disrupting exposure and organic solvents.
- a) Cordier S et al (1992). *Maternal occupational exposure and congenital malformations. Scandinavian Journal of Work, Environment and Health.* 18: 11-17.
 - b) Cordier S et al (1997). *Congenital malformations and maternal occupational exposure to glycol ethers. Epidemiology.* 8: (4). 355-363.
 - c) Figà-Talamanca I. *Occupational risk factors and reproductive health of women. Occup Med (Lond);*56(8):521-31.
 - d) Chevrier C et al (2006). *Occupational exposure to organic solvent mixtures during pregnancy and the risk of non-syndromic oral clefts. Occup Environ Med;* 63(9):617-23.
 - e) Ormond G et al (2009). *Endocrine disruptors in the workplace, hair spray, folate supplementation, and risk of hypospadias: case-control study. Environ Health Perspect;*117(2):303-7
 - f) Nassar N et al (2010). *Parental occupational exposure to potential endocrine disrupting chemicals and risk of hypospadias in infants. Occup Environ Med.* 2010 Sep;67(9):585-9.
 - g) Vaktskjold A, Talykova LV, Nieboer E. (2011). *Congenital anomalies in newborns to women employed in jobs with frequent exposure to organic solvents—a register-based prospective study. BMC Pregnancy Childbirth;*11:83.
 - h) Morales-Suárez-Varela MM et al (2011). *Parental occupational exposure to endocrine disrupting chemicals and male genital malformations: a study in the Danish National Birth Cohort study. Environ Health;*10(1):3
- (25) *Health Council of the Netherlands. Preconception care: a good beginning. The Hague: Health Council of the Netherlands, 2007; publication no. 2007/19. ISBN 978-90-5549-678-5*
(Available at: <http://www.gezondheidsraad.nl/sites/default/files/200719E.pdf>)
- (26) Hani KA et al (2006). *Preconception Care for Improving Perinatal Outcomes: The Time to Act. Matern Child Health J.* 10(Suppl 1): 3–11.
- (27) Frey KA, Files JA. *Preconception healthcare: what women know and believe. Matern Child Health J.* 2006 Sep;10(5 Suppl):S73-7.
- (28) Johnson K et al; CDC/ATSDR Preconception Care Work Group; Select Panel on Preconception Care (2006). *Recommendations to improve preconception health and health care—United States. A report of the CDC/ATSDR Preconception Care Work Group and the Select Panel on Preconception Care. MMWR Recomm Rep.* 55(RR-6):1-23.
- (29) Medline Plus – Preconceptioncare A service of the U.S. National Library of Medicine NIH (National Institutes of Health) - website <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/preconceptioncare.html>

10. Diabete pregestazionale e rischio di malformazioni congenite nella popolazione emiliano-romagnola: un protocollo di studio

Marco Vinceti^a, Carlotta Malagoli^a, Rossella Rodolfi^b, Aurora Puccini^c, Marco Bertolotti^d, Fausto Nicolini^b

^aCREAGEN – Centro di ricerca in epidemiologia ambientale, genetica e nutrizionale, Università di Modena e Reggio Emilia, Reggio Emilia

^bAUSL di Reggio Emilia, Reggio Emilia

^cServizio Politica del Farmaco, Assessorato alla Salute della Regione Emilia-Romagna, Bologna

^dDipartimento di Scienze Biomediche, Metaboliche e Neuroscienze, Università di Modena e Reggio Emilia, Modena

INTRODUZIONE

Il diabete pregestazionale materno è generalmente considerato un fattore di rischio delle malformazioni congenite, ed il numero di indagini dedicate a questa problematica è in rapida crescita a causa del comprensibile interesse verso questa tematica in ambito clinico-epidemiologico, tenendo conto del numero crescente di donne affette dal diabete tipo 1 o di tipo 2 che pianificano iniziare una gravidanza. Questa problematica, tuttavia, è caratterizzata da significative incertezze e contraddizioni in ambito scientifico¹⁻⁵. Il potenziale ruolo teratogeno del diabete e la necessità di una adeguata azione preventiva sono infatti da tempo identificati come tematiche di fondamentale importanza da parte delle istituzioni pubbliche e delle organizzazioni di pazienti, come testimoniato dalla dichiarazione di 'St. Vincent' del 1989 dall'Organizzazione Mondiale della Sanità e dalla International Diabetes Federation, che hanno individuato la riduzione degli esiti negativi della gravidanza tra le donne diabetiche tra gli interventi prioritari, cosiddetti targets⁶. Nonostante il crescente numero di studi effettuati su questa problematica, l'effettivo ruolo teratogeno del diabete pregestazionale non è tuttavia ancora ben definito. In particolare, non è stato possibile chiarire il ruolo dell'obesità e di altri potenziali fattori confondenti, quantificare in modo preciso tale rischio teratogeno, ed infine individuare il ruolo di fattori quali l'equilibrio metabolico e la terapia farmacologica.

La maggior parte degli studi epidemiologici, comprese le indagini più recenti, ha suggerito un significativo aumento del rischio teratogeno in madre affetti da diabete pregestazionale di tipo 1 o di tipo 2⁷⁻²⁰. Oltre ad essere caratterizzati da un non sempre corretto approccio metodologico, questi studi hanno tuttavia fornito risultati contrastanti in merito alla quantificazione esatta del rischio relativo^{13, 14}. Le stime di rischio generate da questi studi sono inoltre quasi sempre risultate statisticamente instabili, con un limitato controllo per potenziali fattori di confondimento come l'età, l'etnia e il fumo, ed infine pochissime sono state le analisi riferite al rischio di specifiche categorie di malformazioni. Nessuna indagine di popolazione è stata inoltre effettuata nel nostro Paese, caratterizzato da diversi aspetti genetici ed ambientali e differente stile di vita rispetto al Nord Europa e gli Stati Uniti, dove sono stati invece condotti la maggior parte degli studi.

Tenendo conto di tali problematiche, abbiamo progettato nell'ambito di una proficua collaborazione tra Azienda USL di Reggio Emilia, Università di Modena e Reggio Emilia, Registro IMER ed Assessorato alla Sanità della Regione Emilia-Romagna un ampio studio di coorte di popolazione in Emilia Romagna riferito all'intero periodo 1997-2010. Lo studio si è proposto di utilizzare database amministrativi ed il Registro delle Malformazioni Congenite dell'Emilia-Romagna (IMER), ponendosi l'obiettivo di valutare la relazione tra diabete pregestazionale di tipo 1 e di tipo 2 ed il rischio di anomalie congenite. Nello specifico, gli obiettivi proposti sono stati l'individuazione dell'eventuale rischio teratogeno associato a questa condizione materna nella popolazione emiliano-romagnola, delle possibili differenze tra le due forme cliniche di diabete, della tipologia delle malformazioni eventualmente implicate e per quanto possibile dell'influenza di alcune variabili materne quali età anagrafica e stato socioeconomico.

METODI

Abbiamo identificato tutte le schede di dimissione ospedaliera (SDO) relative ai parti di nati vivi o morti registrate nel database regionale dal 1 gennaio 1997 fino al 31 dicembre 2010, tramite selezione dei codici dei *Diagnosis Related Groups* compresi negli intervalli 370-375, 640-648, 650-659, 660-677 sulla base di una metodologia di interrogazione della banca dati SDO già messa a punto e validata in precedenti studi. Abbiamo limitato la selezione delle SDO alle donne residenti nella regione Emilia-Romagna al momento del parto ed ai soli ospedali situati nel territorio regionale inclusi nella copertura del Registro IMER. Abbiamo inoltre

individuato le SDO dei nati da tali donne, al fine di individuare eventuali gravidanze gemellari, mediante una procedura di *record-linkage* basata su un campo specifico tra SDO materne e neonatali.

Abbiamo successivamente individuato, tra le SDO materne selezionate, tutte quelle riportanti un codice di diagnosi di diabete pregestazionale (250.0 o 648.0). Queste donne, per le quali è stata assunta la presenza un diabete antecedente il periodo gestazionale, hanno costituito la coorte 'esposta'. Per ottenere una coorte 'non esposta' abbiamo invece estratto casualmente, per ciascuna madre diabetica, cinque SDO di partoriente non diabetica appaiate per anno di nascita e di parto, provincia di residenza all'interno della regione, ed ospedale di riferimento. Per effettuare questa estrazione abbiamo usato la routine *optmatch2* del software STATA-12, dopo appropriata modifica (per gentile concessione del Dr. Mark Lunt, Università di Manchester, UK).

Il database così ottenuto è stato sottoposto ad una procedura di *record-linkage* con l'archivio delle prescrizioni farmacologiche dell'Assessorato Regionale alla Sanità, onde validare la segnalazione di 'malattia diabetica preesistente' esistente nel flusso SDO nonché la specificità dello studio, cioè l'effettiva appartenenza alla popolazione non-diabetica delle partorienti incluse nel gruppo di controllo. A tal fine, abbiamo ricercato tutte le prescrizioni rilasciate ai membri delle coorti per i farmaci del gruppo 'A10', cioè 'Farmaci usati nel diabete' del sistema di classificazione della *Anatomical Therapeutic Chemical* (ATC), comprendente le preparazioni di insulina e di ipoglicemizzanti orali. La Regione Emilia-Romagna ci ha inoltre fornito il Certificato di assistenza al parto (CeDAP) di ogni donna inclusa nello studio a partire dalla prima data utile di tale flusso amministrativo, il 2002, anno dal quale è appunto stato possibile effettuare la procedura di *record-linkage* col nostro database. I CeDAP sono stati recuperati al fine di ottenere dati clinici altrimenti non disponibili da altre fonti informatiche, quali l'età gestazionale, peso, lunghezza, circonferenza cranica e addominale e punteggio di Apgar per il neonato, e nazionalità, livello di istruzione, condizione professionale, stato civile e abitudini tabagiche nei 5 anni precedenti la gravidanza (disponibile solo a partire dal 2007) per la madre.

Abbiamo successivamente incrociato i flussi informativi con gli archivi del Registro IMER, individuando in tal modo i neonati con anomalie congenite nati dalle donne di entrambe le coorti. Per tale *matching* sono state utilizzate tutte le informazioni personali disponibili ed un algoritmo appositamente sviluppato dal Registro IMER, per identificare le malformazioni congenite diagnosticate alla nascita nei nati dalle donne (diabetiche e non diabetiche) incluse nell'indagine. Il *matching* è stato condotto tenendo altresì conto delle eventuali carenze di rilevazione (cronologiche o spaziali, cioè di specifici punti nascita in determinati periodi) del Registro IMER. Infatti, sebbene la maggior parte degli ospedali siano coperti da questo programma, questo non è risultato vero per alcuni ospedali minori in almeno una parte del periodo 1999-2010: pertanto, le corrispondenti SDO dei parti e quelle relative ai neonati sono state escluse dallo studio.

Per questa indagine, abbiamo considerato tutte le malformazioni isolate o multiple originariamente individuate e confermate dal Registro IMER, raggruppandole altresì nelle principali categorie diagnostiche secondo la *International Classification of Diseases - IX Edition Diagnostic Codes (ICD-9)*, sulla base di una metodologia già adottata in altri studi¹⁶⁻¹⁷. Sono attualmente in corso le elaborazioni dei dati finalizzate allo studio dell'associazione tra rischio di malformazioni congenite e diabete materno pregestazionale sia di tipo I che di tipo II nella popolazione emiliano-romagnola, tenendo altresì conto dell'influenza di alcune variabili materne quali età anagrafica, stato socioeconomico e abitudini tabagiche.

RISULTATI PRELIMINARI

Attraverso il Registro SDO della Regione Emilia-Romagna, abbiamo individuato 479.720 donne che hanno partorito in Emilia-Romagna dal 1997 al 2010 e che risiedevano in regione alla data del parto. Di queste madri, 2.301 erano indicate come affette da diabete pregestazionale, delle quali 2.269 (98,6%) hanno avuto una gravidanza con un solo nato, 29 una gravidanza gemellare (1,3%) e 3 (0,1%) una gravidanza trigemellare. Le donne con gravidanza gemellare sono state escluse dalle analisi successive. Le donne che hanno avuto più di un parto durante il periodo di studio sono state incluse in modo indipendente nella coorte come donne 'diverse'. Delle 2.269 donne diabetiche incluse in ultima analisi nella coorte diabetica quindi definibile come 'esposta', 1.110 risultano avere ricevuto prescrizioni di farmaci antidiabetici nel periodo 2004-2010: 641 hanno ricevuto solo prescrizioni di insulina, 166 solo ipoglicemizzanti orali e 303 hanno ricevuto entrambe le categorie di farmaci durante tutto il periodo considerato.

Nella coorte non esposta, sono risultate incluse 10.648 donne appunto non diabetiche, ottenendo un rapporto finale esposto-non esposto di 1:5 per 1.829 appaiamenti, 1:4 per 307 appaiamenti, 1:3 per 51 appaiamenti, 1:3 per 40 appaiamenti e 1:01 per 42 appaiamenti, consentendo la realizzazione di uno degli studi più ampi mai condotti su questa problematica. La composizione delle coorti studiate e le caratteristiche generali delle donne in esse incluse, con riferimento alle fasce di età, provincia di residenza, l'origine etnica (prevalentemente caucasiche), abitudini tabagiche e titolo di studio materni, sono riportate rispettivamente nella Figura 1 e nella Tabella 1.

Figura 1. Dettaglio delle coorti in studio, REGIONE Emilia Romagna, 1997-2010.



	Madri in totale	Madri diabetiche	Madri non diabetiche
Neonati con anomalie congenite	224	62	162
Con singole malformazioni	196	54	142
Con malformazioni multiple ^a	28	8	20

^acon più di un apparato colpito da una o più malformazioni

Tabella 1. Caratteristiche delle donne diabetiche e non diabetiche delle coorti prese in esame, Regione Emilia Romagna, 1997-2010.

	Donne diabetiche N=2.269 n (%)	Donne non diabetiche N=10.648 n (%)		Donne diabetiche N=2.269 n (%)	Donne non diabetiche N=10.648 n (%)
<u>Provincia di residenza</u>			<u>Età materna</u>		
Bologna	605 (26,7)	2.868 (26,9)	≤29	570 (25,1)	2.681 (25,2)
Ferrara	153 (6,7)	733 (6,9)	30-39	1.455 (64,1)	6.924 (65,0)
Forlì-Cesena	100 (4,4)	424 (4,0)	40+	244 (10,8)	1.043 (9,8)
Modena	298 (13,1)	1.333 (12,5)	<u>Etnia materna</u>		
Parma	331 (14,6)	1.600 (15,0)	Caucasica	1.981 (87,3)	10.073 (94,6)
Piacenza	111 (4,9)	512 (4,8)	Caucasica - Italia	1.523 (67,1)	8.783 (82,5)
Ravenna	151 (6,7)	694 (6,5)	Nera	111 (4,9)	208 (2,0)
Reggio-Emilia	390 (17,1)	1.839 (17,3)	Asiatica	165 (7,3)	340 (3,2)
Rimini	130 (5,7)	645 (6,1)	Sconosciuta	12 (0,5)	27 (0,2)
<u>Abitudini tabagiche^a</u>			<u>Titolo di studio materno^b</u>		
No, mai	859 (37,8)	4.083 (38,3)	≤Scuola elementare	136 (6,0)	303 (2,9)
Sì, ma ha smesso prima della gravidanza	29 (1,3)	135 (1,3)	Scuola media	607 (26,7)	1.995 (18,7)
Sì, ma ha smesso all' inizio della gravidanza	43 (1,9)	254 (2,4)	Scuola superiore	708 (31,2)	3.763 (35,3)
Sì, durante la gravidanza	61 (2,7)	316 (3,0)	Università	260 (11,5)	2.117 (19,9)
Sconosciute	69 (3,0)	327 (3,1)	Sconosciuta	119 (5,2)	458 (4,3)
Non disponibile	1.208 (53,3)	5.533 (52,9)	Non disponibile	440 (19,4)	2.013 (18,9)

^aI dati relativi alle abitudini tabagiche sono stati ottenuti dai CeDAP, solo dal 2007

^bI dati relativi al titolo di studio materno sono stati ottenuti dai CeDAP, solo dal 2002

Una prima analisi dei dati ci ha permesso di osservare come il Registro IMER abbia individuato 224 nati con malformazioni congenite partoriti dalle donne delle due coorti, 28 dei quali (12,5%) con più di un apparato colpito da anomalie. La distribuzione di tali malformazioni sulla base delle maggiori categorie diagnostiche è riportata nella Tabella 2, mentre è attualmente in corso il calcolo dei rischi relativi associati al diabete pregestazionale materno ed alle eventuali variabili confondenti..

Tabella 2. Distribuzione delle malformazioni congenite secondo le maggiori categorie diagnostiche nei nati delle donne diabetiche e non diabetiche delle coorti in studio, Emilia Romagna 1997-2010.

Categorie di malformazioni congenite	ICD-9	n anomalie
Tutte le anomalie congenite	740-759	278
Sistema nervoso	740-742	4
Occhio, orecchio, faccia e collo	743-744	11
Sistema cardiovascolare	745-747	79
Apparato respiratorio	748	0
Labio-palatoschisi	749	17
Apparato digerente	750-751	22
Sistema genito-urinario	752-753	44
Sistema muscolo-scheletrico	754-756	54
Tegumenti	757	7
Anomalie cromosomiche	758	15
Altre e non specificate	759	25
Anomalie congenite multiple		28

Bibliografia

1. Allen VM, Armson BA, Wilson RD, et al. Teratogenicity associated with pre-existing and gestational diabetes. *J Obstet Gynaecol Can* 2007;29:927-44.
2. Zabihi S, Loeken MR. Understanding diabetic teratogenesis: where are we now and where are we going? *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2010;88:779-90.
3. Kitzmiller JL, Wallerstein R, Correa A, Kwan S. Preconception care for women with diabetes and prevention of major congenital malformations. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2010;88:791-803.
4. Reece EA. Diabetes-induced birth defects: what do we know? What can we do? *Current diabetes reports* 2012;12:24-32.
5. Hay WW, Jr. Care of the infant of the diabetic mother. *Current diabetes reports* 2012;12:4-15.
6. Cathelineau G. The St Vincent Declaration. A long march for significant changes. *Diabetes & metabolism* 1999;25:5-8.
7. Banhidy F, Acs N, Puho EH, Czeizel AE. Congenital abnormalities in the offspring of pregnant women with type 1, type 2 and gestational diabetes mellitus: a population-based case-control study. *Congenit Anom (Kyoto)* 2010;50:115-21.
8. Eidem I, Stene LC, Henriksen T, et al. Congenital anomalies in newborns of women with type 1 diabetes: nationwide population-based study in Norway, 1999-2004. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2010;89:1403-11.
9. Lisowski LA, Verheijen PM, Copel JA, et al. Congenital heart disease in pregnancies complicated by maternal diabetes mellitus. An international clinical collaboration, literature review, and meta-analysis. *Herz* 2010;35:19-26.
10. Oddsberg J, Lu Y, Lagergren J. Maternal diabetes and risk of esophageal atresia. *J Pediatr Surg* 2010;45:2004-8.
11. Bell R, Bailey K, Cresswell T, Hawthorne G, Critchley J, Lewis-Barned N. Trends in prevalence and outcomes of pregnancy in women with pre-existing type I and type II diabetes. *BJOG* 2008;115:445-52.
12. Codner E, Escobar-Morreale HF. Clinical review: Hyperandrogenism and polycystic ovary syndrome in women with type 1 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:1209-16.
13. Evers IM, de Valk HW, Visser GH. Male predominance of congenital malformations in infants of women with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2009;32:1194-5.
14. Kapoor N, Sankaran S, Hyer S, Shehata H. Diabetes in pregnancy: a review of current evidence. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2007;19:586-90.
15. Anderson JL, Waller DK, Canfield MA, Shaw GM, Watkins ML, Werler MM. Maternal obesity, gestational diabetes, and central nervous system birth defects. *Epidemiology* 2005;16:87-92.
16. Cavalli C, Bevilacqua G. The prevalence of cardiovascular malformations in offspring of diabetic mothers. *Pediatr Cardiol* 2006;27:649-50; author reply 51.
17. Savona-Ventura C, Gatt M. Embryonal risks in gestational diabetes mellitus. *Early Hum Dev* 2004;79:59-63.
18. Nielsen GL, Norgard B, Puho E, Rothman KJ, Sorensen HT, Czeizel AE. Risk of specific congenital abnormalities in offspring of women with diabetes. *Diabet Med* 2005;22:693-6.
19. Sharpe PB, Chan A, Haan EA, Hiller JE. Maternal diabetes and congenital anomalies in South Australia 1986-2000: a population-based cohort study. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2005;73:605-11.
20. Verheijen EC, Critchley JA, Whitelaw DC, Tuffnell DJ. Outcomes of pregnancies in women with pre-existing type 1 or type 2 diabetes, in an ethnically mixed population. *BJOG* 2005;112:1500-3.

