

Indagine sulle Malformazioni congenite in Emilia Romagna (IMER)

Rapporto annuale sulle malformazioni congenite - 2006

COORDINAMENTO SCIENTIFICO

G. Astolfi, E. Calzolari, G. Cocchi, P. Ferrari, G.P. Garani, L. Garavelli, C. Magnani,
N. Melli, A. Neville, F. Rivieri

COORDINAMENTO ORGANIZZATIVO

G. Astolfi, E. Calzolari, A. Neville, F. Rivieri

REGIONE EMILIA ROMAGNA

SERVIZIO ASSISTENZA DISTRETTUALE, MEDICINA GENERALE,
PIANIFICAZIONE E SVILUPPO DEI SERVIZI SANITARI

A. Brambilla

REGIONE EMILIA ROMAGNA

SERVIZIO PRESIDIO OSPEDALIERI

E. Di Ruscio

REGIONE EMILIA-ROMAGNA

SERVIZIO SISTEMA INFORMATIVO SANITÀ E POLITICHE SOCIALI

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

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

Via Fossato di Mortara, 74

Tel. 0532 974475 Fax 0532 236157

E-mail: imer@unife.it

Sito web: <http://www.unife.it/imer/>

Centri partecipanti e collaboratori

Piacenza

AUSL PIACENZA

Piacenza

G Biasucci - I. Maffini

Fiorenzuola d'Arda

E. Pedretti - B. Sartori

Parma

AOSP PARMA

Ospedali Riuniti - PR

P. Bacchini - G. Bevilacqua - S. Dallaglio - G. Giordano - C. Magnani * - G. Piantelli - F. Pisani - C. Ruspaggiari - G. Verrotti

AUSL PARMA

Fidenza

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 - G. F. Croci - P. Dallara - E. Della Giustina - L. Garavelli * - C. Magnani - N. Melli *- C. Sacchini - C. Tridenti - F. Vagnarelli

AUSL REGGIO EMILIA

Guastalla

G. Benaglia

Montecchio

E. Ferraroni - D. Novelli

Scandiano

A. Cigarini - N. Giaroni - R. Palmieri

Castelnovo né Monti

A.L. Baroni - M. Baroni

Modena

AOSP MODENA

Policlinico - MO

F. Ferrari - P. Ferrari *- A. Forabosco - V. Mazza - F. Rivasi

AUSL MODENA

Carpi

A. Borghi - G. Masellis - A. Simoni

Mirandola

R. Maccaferri - C. A. Paltrinieri - F. Pantoli - G. Tartarini

Sassuolo

C. Chiossi - E. Littera - C. Zanacca

Pavullo nel Frignano

A. Bongiovanni - B. Guidi - M. Mastinu

Bologna

AOSP BOLOGNA

S.Orsola-Malpighi - BO

F. Bedetti - I. Bosi - M. Capelli - P. Calderoni - G. Cimatti - G. Cocchi *- L. Conti - S. Gualdi - F. Picchio - G. Pilu - M.C. Pittalis - D. Prandstraller - N. Rizzo - G. P. Salvioli - G. Simonazzi - F. Vitali

AUSL BOLOGNA

Porretta Terme

E. Deliu - A. Perrone

Bentivoglio

A. Petrucciani - V. Venturoli

Maggiore - BO

B. Barbieri - F. Finelli - C. Melega - F. Sandri - A. Vancini - S. Zucchini

Villa Erbosa

F. Foschi

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

G. Astolfi *- C. Borgna - G. Bosi - E. Calzolari *- G. Cocilovo - D. De Fazio - A. Franchella - G. P. Garani *- P. Guerrini - G. Mollica - A. Neville *- F. Rivieri*- L. Tamisari - F. Vesce - V. Vigi

AUSL FERRARA

Cento

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

Ospedale del Delta

E. Bigi - F. Camerlo - L. Malaguti - L. Raimondi - R. Renza

Ravenna

AUSL RAVENNA

Ravenna

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

Lugo

A. Valenti

Faenza

M. Di Molfetta

Domus Nova

S. Grandi

Forlì

AUSL FORLÌ

Forlì

P. Dallacasa - G. Gori - A. Lanzoni - S.M. Morini

Cesena

AUSL CESENA

Cesena

S. Mariani - M. Pasini - M. Pocecco

Rimini

AUSL RIMINI

Rimini

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

Repubblica di San Marino

Repubblica di San Marino

R. Baciocchi - G. Gennari - G. Iwanejko

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

INDICE

- 1. Introduzione**
- 2. Risultati 2006**
 - 2.1 Caratteristiche principali dei casi registrati nel 2006**
 - 2.2 Casi ad inquadramento nosologico noto**
 - 2.3 Casi con malformazioni multiple (polimalformati)**
 - 2.4 Distribuzione dei casi in sottogruppi di malformazione per provincia di nascita e di residenza**
- 3. Sorveglianza delle malformazioni congenite**
 - 3.1 Sorveglianza IMER**
 - 3.2 Sorveglianza EUROCAT**
- 4. Diagnosi prenatale e malformazioni congenite**
- 5. Confronto IMER-EUROCAT**
 - 5.1 Confronto tra gruppi di malformazioni**
- 6. Farmaci e gravidanza**
 - 6.1 Consulenza teratologica**
- 7. Malformazioni e inceneritori: il progetto MONITER**
- 8. Coordinamento Nazionale dei Registri di Malforazioni congenite**
- 9. Contributi scientifici del Convegno IMER 11 aprile 2008**

1. Introduzione

Il Convegno e il rapporto annuale rappresentano i momenti in cui il registro IMER presenta i dati di attività, le principali collaborazioni in atto e i risultati scientifici ottenuti dai numerosi referenti del Registro con collaborazioni nazionali e internazionali.

Nel Convegno tenutosi a Bologna l'11 Aprile 2008 il Registro ha festeggiato i 30 anni di vita alla presenza di oltre 200 partecipanti tra i quali la responsabile del Servizio Informativo Sanità e Politiche Sociali della Regione Emilia Romagna, i referenti degli altri registri italiani, rappresentanti dell'ISS, dell'ISTAT e del Ministero della Salute. L'incontro in un'unica sede di tutti coloro che al momento si occupano di epidemiologia delle malformazioni congenite in Italia, è stata un'importante occasione di scambio non solo di conoscenze ma anche di presentazione e discussione di modelli organizzativi e di valutazione delle ricadute in sanità pubblica dei dati dei Registri. Data la rilevanza dei temi trattati si è deciso di inserire nel presente Report (2006) i contributi scientifici degli interventi come punto di partenza delle attività che si è deciso di portare avanti insieme in futuro.

Il Report 2006 presenta, oltre ai consueti risultati sulla epidemiologia delle malformazioni congenite in Regione, anche 3 contributi specifici che rappresentano i particolari interessi del Registro nell'anno.

Il primo riguarda il rapporto farmaci e in generale sostanze potenzialmente teratogene e la gravidanza. Il Registro da anni è interessato a questi aspetti e ha contribuito con i propri dati a numerosi studi europei tra i quali ricordiamo, in collaborazione con EUROCAT la valutazione dell'esposizione a lamotrigina (antiepilettico) e l'aumento di rischio di schisi facciali. L'interesse a determinare il rischio per esposizioni in gravidanza ha fatto nascere molti anni fa il servizio di consulenza teratologia che, dal 2008, è diventato parte integrante delle attività Registro IMER (www.unife.it/imer).

Il secondo contributo riguarda il coordinamento italiano dei registri a cura dell'ISS che sta portando alla preparazione di un rapporto nazionale su malformazioni selezionate. Dopo l'incontro di Bologna altre due riunioni congiunte sono state organizzate allo scopo di uniformare le codifiche delle diverse condizioni malformative e valutare l'integrazione tra i flussi informativi.

Il terzo contributo presenta il progetto sul monitoraggio degli inceneritori nel territorio dell'Emilia Romagna (Moniter). La partecipazione a questo studio di valutazione dell'impatto ambientale rappresenta uno dei molti modi con cui Registro collabora proficuamente con le istituzioni regionali. Ricordiamo che negli anni si è rafforzata la collaborazione con il Servizio Informativo Sanità e Politiche Sociali e con il Servizio di Assistenza Distrettuale, Medicina Generale, Pianificazione e Sviluppo dei Servizi Sanitari della Regione.

Il coordinamento del Registro IMER desidera ringraziare tutti coloro che in questi anni, con diverse competenze, hanno fornito il loro contributo a creare e mantenere vivo il Registro non solo nei suoi aspetti epidemiologici ma anche nella costituzione di una rete di assistenza e di competenze di riferimento per la Sanità regionale.

2. Risultati 2006

L'integrazione del flusso IMER con il Certificato di Assistenza al Parto (CedAP) ha permesso di ottenere la completa copertura dei 33 punti nascita della Regione Emilia-Romagna e della Repubblica di San Marino, per un totale 39.847 nati sorvegliati (Tabella 1).

Tabella 1: Denominatori 2006 (fonte CedAP e Repubblica di San Marino)

Denominatori (2006)	N.	
Totale nati	39.847	
Nati vivi	39.741	
Nati morti	106	(2,7 ‰)

I casi con malformazioni congenite registrati dall'integrazione dei flussi sono stati 746 (555 nati vivi, 5 nati morti e 186 interruzioni di gravidanza) con una prevalenza alla nascita pari a 18,7 per 1.000 (Tabella 2). Nel 51,8% dei 191 casi nati morti/interrotti è stato riportato un riscontro autoptico. Sono stati segnalati inoltre 3 aborti spontanei con malformazione non considerati, in accordo ai criteri EUROCAT, nelle successive elaborazioni

La natimortalità registrata tra i nati sorvegliati (106/39.847 fonte CedAP) è risultata pari al 2,7 per 1.000 (Tabella 1). Tra i 106 nati morti è stata segnalata la presenza di malformazioni congenite in 5 casi (5/106; 4,7%).

Tabella 2: Natimortalità e mortalità neonatale precoce nei casi malformati

Casi malformati (fonte IMER e CedAP)	N.
Nati vivi	555
Nati morti	5
IVG (interruzione di gravidanza)	186
Totale	746
Mortalità postnatale (fonte IMER)	N.
Deceduti entro la 1° settimana	4
Deceduti dopo la 1° settimana	5

Negli 746 casi sono stati rilevati 1.200 difetti con rapporto malformazioni/malformati pari a 1,6 (Tabella 3).

Tabella 3: Caratteristiche principali dei casi registrati nel 2006

N. casi con malformazione	N.	Prevalenza	N. difetti	Rapporto Malformazioni Malformati
Totale casi	746	18,7 ‰	1200	1,6
Isolati	493	12,4 ‰	594	1,2
Associati	253	6,3 ‰	606	2,4
Malformati multipli	57	1,4 ‰	188	3,3
Cromosomici*	132	3,3 ‰	230	1,7
Condizioni note*	64	1,6 ‰	188	2,9

* Inquadramento nosologico noto

2.1 Caratteristiche principali dei casi registrati nel 2006

In accordo a quanto è definito dal manuale IMER (<http://www.unife.it/imer>), i 746 casi identificati sono stati classificati in isolati (493; 12,4 per 1.000) e associati ad altre anomalie congenite (253; 6,3 per 1.000). I casi associati sono stati ulteriormente suddivisi in condizioni riconducibili a patologia cromosomica (132; 3,3 per 1.000), a condizioni note (64; 1,6 per 1.000) e soggetti con malformazioni multiple non altrimenti classificabili (57; 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 186 casi (186/746; 24,9%) interrotti a seguito di diagnosi prenatale di malformazione congenita (Tabelle 2 e 4). In 136 interruzioni (73,1%) è stata rilevata la presenza di anomalie associate, la maggior parte delle quali (96/136; 69,1%) è rappresentata da anomalie cromosomiche (Tabella 4).

Tabella 4: Casi isolati e associati per tipo di nascita

Tipo di nascita	Isolati		Associati					Totale*
	N.	%	Multipli	Cromosomici	Condizioni note	N.	%	
Nati	442	78,9	35	36	46	117	21,1	560
IVG	50	26,9	22	96	18	136	73,1	186
Totale	492	65,9	57	132	64	253	34,1	746

Nelle 564 gravidanze gemellari rilevate in Regione (14,5 per 1.000 parti), di cui 553 bigemine e 11 trigemine, sono stati identificati 36 casi malformati (Tabella 5) con una prevalenza di malformati pari al 31,6 x 1.000.

Tabella 5: Distribuzione dei casi per sesso e genere del parto (singolo/gemello)

Sesso	N.
Maschi	419
Femmine	298
Sesso indeterminato	1
Sesso non rilevato*	28
Sex ratio	1,4
Gemellarità	
Singoli	710
Gemelli	36

* Tutte interruzioni di gravidanza

Commento:

La prevalenza delle malformazioni congenite per il 2006 (18,7‰) è inferiore a quanto atteso secondo il baseline del Registro IMER (valore di riferimento 20,0‰).

L'analisi delle prevalenze nei sottogruppi di malformazione ha permesso di attribuire la diminuzione della prevalenza alla mancata segnalazione di casi con cardiopatia congenita isolata (prevalentemente difetti interatriali e interventricolari) o con ipospadia di primo grado, dovuta alla precoce dimissione ospedaliera dei nati.

Si conferma il problema della segnalazione della presenza di malformazioni congenite nei nati morti.

2.2 Casi ad inquadramento nosologico noto

Le patologie ad inquadramento nosologico noto sono riportate nelle Tabelle 6 - 10.

Tra gli 746 casi identificati, 132 (17,7%) presentavano un'**anomalia cromosomica** (Tabella 6).

Tabella 6: Casi con anomalia cromosomica

Anomalia cromosomica	Nati	Interrotti	Totale
Trisomia 21 (Età media materna)	20 (34,4)	48 (37,2)	68 (36,4)
Trisomia 18 (Età media materna)	4 (41,3)	21 (38,0)	25 (38,5)
Trisomia 13 (Età media materna)	1 (33,0)	2 (29,0)	3 (30,3)
47,XXY	1	6	7
Monosomia X	2	4	6
Delezione degli autosomi		5	5
Marker in mosaico		4	4
Trisomie degli autosomi		3	3
47,XXX	2		2
Triploidia		2	2
Traslocazioni sbilanciate autosomi		1	1
Altri riarrangiamenti	6		6
Totale (Età media materna)	36 (34,7)	96 (36,8)	132 (36,2)

In 113 casi (113/132; 85,6%) l'anomalia cromosomica è stata rilevata in corso di gravidanza. A seguito della diagnosi citogenetica prenatale, in 96 casi (96/113; 84,9%) la gravidanza è stata interrotta e in 17 casi (5 Trisomie 21, 3 Traslocazioni bilanciate, 2 45,XO, 2 Trisomie 18, 2 Mosaicismi XY/XXY, 1 Trisomia 13, 1 47XXY e 1 con anomalia cromosomica non precisata) la gravidanza è proseguita.

Tra i 132 casi di patologia cromosomica (3,3 per 1.000), sono stati identificati 68 casi (51,5%) di **Trisomia 21** con una prevalenza del 1,7 per 1.000.

Nei casi di Trisomia 21 l'età media materna è stata pari a 36,4 anni (D.S. 4,9) con un minimo di 22 anni e un massimo di 45.

Tabella 7: Casi con Trisomia 21 per tipo di nascita ed età materna

Tipo di nascita	Età materna*				Totale *	%
	<=34 anni	%	>=35 anni	%		
Nati	9	45,0	11	55,0	20	100
IVG	12	26,1	35	73,9	47	100
Totale	21	31,8	46	68,2	67	100

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

In Tabella 8 è riportata la distribuzione dei casi con Trisomia 21 secondo la cittadinanza delle madri (Italiana e Straniera).

Il 10,6% (7/66) dei casi con Trisomia 21 hanno madre con cittadinanza straniera di cui 3 (3/7; 42,8%) con età pari o superiore a 35 anni.

Tabella 8: Casi con Trisomia 21-Cittadinanza delle madri ed esito della gravidanza

Cittadinanza	Nati	%	IVG	%	Totale	%
Italiana	15	25,9	44	74,1	59	100
Straniera	4	57,1	3	42,9	7	100
Totale	19	29,2	47	70,8	66	

* In 2 casi di interruzione di gravidanza non è nota la cittadinanza

In Tabella 9 è presentata la distribuzione per residenza materna dei casi con Trisomia 21 nella nostra Regione.

Tabella 9: Distribuzione per residenza materna dei casi con Trisomia 21

Residenza Materna*	Nati	IVG	Totale	Prevalenza ‰	Denominatori **	% madri età >=35 **
Piacenza	1	2	3	1,5	2.003	28,8
Parma	4		4	1,1	3.487	29,4
Reggio Emilia	4	1	5	1,2	5.125	24,6
Modena	1	4	5	0,8	6.322	26,6
Bologna	4	24	28	3,3	8.432	33,6
Ferrara		4	4	1,7	2.321	31,5
Ravenna	4	4	8	2,4	3.286	30,4
Forli/Cesena			0	0,0	3.441	27,6
Rimini		1	1	0,4	2.518	30,6
Totale Regione	18	40	58	1,6	36.935	29,3
Extra Regione	2	7	9	3,1	2.600	19,8
Totale	20	47	67	1,7	39.535	28,7

* In un caso non è stata rilevata la residenza materna

** Fonte CedAP

Commento:

La patologia cromosomica rappresenta il 17,7% (132/746) della casistica IMER. E' rilevante l'impatto della diagnostica prenatale collegata ad un'età materna avanzata in continuo aumento (fonte CedAP 28,7% delle madri pari o superiori a 35 anni).

La prevalenza di casi con Trisomia 21 concepiti da madri residenti nella provincia di Bologna risulta essere significativamente diversa dalla media regionale ed è in relazione alla percentuale maggiore di donne con età materna pari o superiore a 35 anni (23/28; 82,1%) delle quali il 53% aveva un'età pari o superiore a 39 anni (15/28)

Il rilievo di patologia cromosomica in donne di età inferiore all'età in cui è offerta la diagnosi citogenetica prenatale (31,8%; 42/132) ha posto il problema, alla sanità regionale, della considerazione dell'offerta attiva della diagnosi prenatale, come recentemente predisposto nella delibera regionale n.533 (21 Aprile 2008) nel programma percorso nascita.

In 64 casi è stata riconosciuta una condizione riconducibile a sindromi, sequenze o eziologia ambientale (Tabella 10). Tra questi casi, 46 sono nati (71,9%) e 18 interrotti (28,1%).

Tabella 10: Casi ad inquadramento nosologico noto

Condizione nota	Nati	IVG	Totale
Displasie scheletriche	3	4	7
Embriopatie da teratogeni	2	3	5
Prader Willi	4		4
Bande amniotiche	1	2	3
Oloprosencepalia		3	3
VATER	2	1	3
Beckwith Wiedeman	2		2
Craniosinostosi	2		2
Cornelia de lange	2		2
Distrofia miotonica congenita	2		2
Iposfatasi		2	2
Pierre Robin	2		2
Silver Russel	2		2
Treacher Collins	2		2
Aarskog-Scott	1		1
Adrenogenitale	1		1
CHARGE	1		1
CCFDN*	1		1
Distrofia muscolare Duchenne	1		1
Fanconi	1		1
Holt Oram	1		1
Ipotiroidismo congenito	1		1
Ittiosi	1		1
Incontinentia pigmenti	1		1
Joubert		1	1
Klippel Trenaunay Weber	1		1
Larsen	1		1
Meckel Gruber		1	1
Muliebry nanism	1		1
Moebius	1		1
Morris	1		1
Oculo-dento-digitale	1		1
Oculo-auricolo-vertebrale	1		1
Poland	1		1
Sturge Weber	1		1
Tirosimemia	1		1
Trasfusione fetto-fetale		1	1
Totale	46	18	64

*CCFDN Congenital cataracts facial dysmorphism neuropathy syndrome

Si segnala che molte delle patologie ad inquadramento nosologico noto hanno un'eziologia genetica ad elevato rischio di ricorrenza. Il caso con distrofia muscolare di Duchenne presentava in associazione ernia diaframmatica.

Sono stati registrati 7 casi con ricorrenza della stessa condizione genetica in un familiare di primo grado; 3 madri rispettivamente affette da incontinenza pigmenti, sindrome oculo-dento-digitale e Treacher Collins e 4 fratelli affetti da craniosinostosi di Muenke, Beckwith Wiedeman, CCFDN (Congenital cataracts facial dysmorphism neuropathy syndrome) e distrofia muscolare di Duchenne.

Nel periodo 1978-2005 il Registro ha identificato numerose condizioni nosologiche note che rientrano nell'ambito delle malattie rare.

Nella tabella successiva (Tabella 11) viene presentata la casistica e il confronto con la prevalenza rilevata in letteratura .

Il Registro collabora con la Rete Regionale delle malattie rare nella rilevazione delle condizioni malformative rare. In particolare in Tabella 11 sono presentate alcune condizioni note selezionate delle quali viene presentata la prevalenza IMER (1978-2006) e il confronto con dati di prevalenza EUROCAT o, in assenza del dato europeo, reperiti in letteratura

Tabella 11: Casistica IMER-Prevalenza di Condizioni note rare selezionate (1978-2006)

Condizione	Codice OMIM	Codice rara	N° casi	IMER x 10.000	EUROCAT x 10.000*
Acondroplasia	100800	RNG050	39	0,56	0,43
CHARGE	214800	RN0850	9	0,13	0,83
Cornelia de Lange	122470	RN1410	12	0,17	0,12
Fanconi	227650	RDG010	2	0,03	0,1 [^]
Holt Oram	142900	RN0930	9	0,13	0,01 [^]
Mekel Gruber	249000	RN0980	12	0,17	0,13 [^]
Nanismo tanatoforo	187600	RNG060	17	0,25	0,24
Noonan	163950	RN1010	10	0,14	0,01
OAV	164210	RN0910	37	0,54	1,78
Osteogenesi imperfetta	166210 166200	RNG060	28	0,40	-
TAR	274000	RN1690	5	0,07	0,04 [^]
Treacher Collins	154500	RNG040	11	0,16	0,13

Nati sorvegliati nel periodo 1978-2006: 690.751

* Periodo 1980-2006

[^] Dato di letteratura

Commento:

Le condizioni ad inquadramento nosologico noto rappresentano l'8,6% di tutti i casi registrati (64/746) e hanno una prevalenza dell'1,6 per 1.000 (64/39.847). Questo dato è superiore a quanto rilevato nella media dei registri europei ed è dovuto all'attenzione dei neonatologi/pediatri che identificano e diagnosticano le malformazioni e alla valutazione dei casi da parte del coordinamento scientifico del Registro.

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.

2.3 Casi con malformazioni multiple (polimalformati)

Nell'anno 2006 sono stati individuati 57 soggetti (7,6%) che presentavano due o più malformazioni non riconducibili ad una patologia ad inquadramento nosologico noto (polimalformati).

La Tabella 12 presenta il numero dei difetti riscontrati nei 57 polimalformati nei quali sono state rilevate 188 malformazioni con un rapporto malformazioni/malformati pari a 3,3.

Tabella 12: Numero dei difetti nei casi con malformazioni multiple

Numero difetti	Nati	IVG	N° casi	%
2 difetti	14	6	20	35,1
3 difetti	14	6	20	35,1
4 difetti	4	3	7	12,3
>=5 difetti	3	7	10	17,5
Totale	35	22	57	100

Gli apparati più rappresentati sono: arti-muscolo scheletrico (18,6%), cardiovascolare (18,1%), sistema nervoso centrale (14,4%), apparato urinario (11,2%), seguiti dall'apparato gastrointestinale (9,6%). I due più frequenti apparati coinvolti nello stesso soggetto sono rappresentati dall'associazione sistema nervoso centrale con difetti cardiaci (7/57 casi; 12,3%) e sistema nervoso centrale con apparato urinario (7/57 casi; 12,3%).

22 casi (38,6%) sono stati interrotti a seguito di diagnosi prenatale di malformazioni multiple; tra questi 16 (72,7%) presentavano 3 o più malformazioni associate.

Le malformazioni più frequentemente riscontrate nei casi interrotti interessano in particolare il sistema nervoso centrale (19,8%), l'apparato urinario (17,4%), il muscolo scheletrico (16,3%) e il sistema cardiocircolatorio (11,6%).

Commento:

Le malformazioni multiple ad inquadramento nosologico non noto rappresentano il 7,6 % di tutti i casi registrati (57/749), con una prevalenza del 1,4 per 1.000 (57/39.847).

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.

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

Nella Tabella 13 è presentata la distribuzione dei casi registrati nel 2006 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 18,7 per 1.000. L'analisi per provincia di nascita evidenzia un valore massimo (28,3 per 1.000) a Ferrara ed un valore minimo (7,4 per 1.000) a Ravenna.

Tabella 13: Casi identificati - Distribuzione in sottogruppi per provincia di nascita

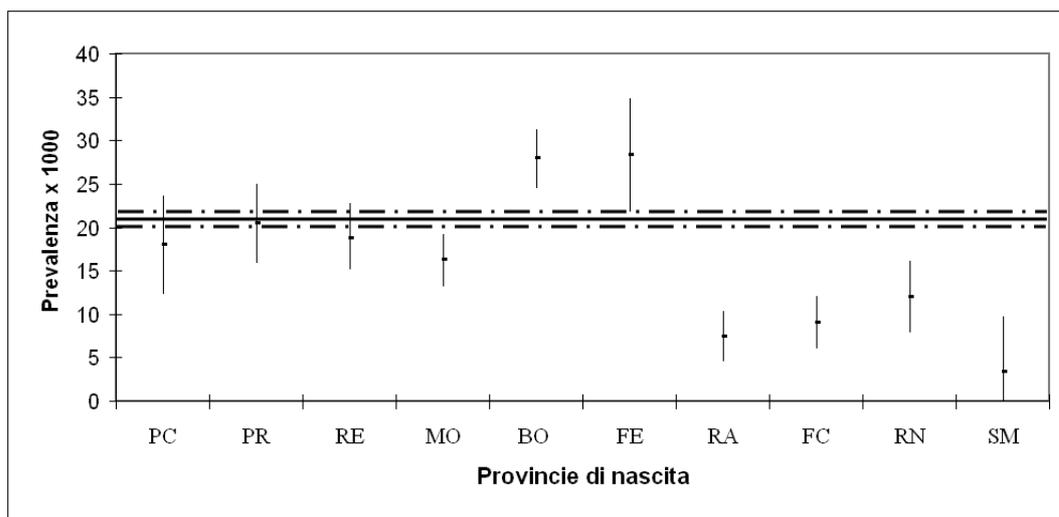
Provincia di nascita/ Sottogruppi	PC	PR	RE	MO	BO	FE	RA	FC	RN	SM	Totale	Prev. ‰ (1996- 1999)
S.n.c.	1	2	1	11	12		3	2			32	1,1
Occhio	1	1	1	1							4	0,1
Orecchio			2	1	1	3		1			8	0,4
Cardiovascolare	11	4	32	8	49	9	7	4	14		138	4,8**
Respiratorio			1		4						5	0,1
Labiopalatosc.	1	2	4	5	8	2		2	1		25	0,8
Digerente		5	1	1	6	3	1	1	1		19	0,7
Genitali	7	5	5	9	10	4	1	1	5		47	1,8**
Urinario	1	5	7	10	14	11		4	1		53	2,1**
Arti-musc.schel.	6	24	19	27	28	8	5	13	5		135	2,6**(+)
Tegumenti	1	1	1		2	5		2			12	0,2
Altre malformaz.	1	3		1	5	4		1			15	0,7
Polimalformati.	4	4	6	11	20	6	1	2	2	1	57	1,4
Cromosomici	2	11	8	13	77	13	7		1		132	2,8
Condizioni Note	3	9	7	15	22	5		1	2		64	2,0
Totale	39	76	95	113	258	73	25	34	32	1	746	
Nati	2171	3717	5070	6974	9223	2576	3373	3763	2675	305	39847	
Prevalenza ‰	18,0	20,4	18,7	16,2	28,0	28,3	7,4	9,0	12,0	3,3	18,7	2,1**

** P<0,01

Il confronto dei dati 2006 con il baseline di riferimento (1996-1999) mostra un numero di casi registrati nel 2006 (746) diverso dall'atteso (858). Questa differenza è imputabile ad una diminuzione di casi con cardiopatia isolata (Difetti interventricolari e Difetti interatriali) e anomalie dell'apparato genitale (ipospadia di I grado) non riconoscibili immediatamente alla nascita e quindi non trasmessi data la precoce dimissione. Nell'ambito dell'apparato urinario si è registrata una diminuzione delle idronefrosi isolate rilevate in prenatale. Per quanto riguarda il muscolo scheletrico, l'aumento rispetto all'atteso è riconducibile alla rilevazione di polidattilie con ricorrenza familiare (autosomica dominante) in un gruppo di popolazione immigrata.

La Figura 1 presenta le prevalenze provinciali nell'anno 2006 dei casi malformati nati in Regione, con relativi limiti di confidenza (95%) rispetto alla prevalenza di riferimento.

Figura 1: Confronto tra le prevalenze nelle province di nascita e media regionale nel 2006 e il baseline 1996-2000



In Tabella 14 è presentata la distribuzione dei casi per provincia di residenza materna.

Tabella 14: Casi identificati - Distribuzione in sottogruppi per provincia di residenza

Provincia di residenza* /Sottogruppi	PC	PR	RE	MO	BO	FE	RA	FC	RN	RER [^]	Extra RER ^{**}
S.n.c.	1		3	11	7		2	2	1	27	3
Occhio	1	2		1						4	0
Orecchio		1	1	1	1	3		1		8	0
Cardiovascolare	12	11	30	12	17	8	9	10	16	125	12
Respiratorio			1					1		2	3
Labiopalatoschisi	1	2	5	3	7	1	1	1	1	22	1
Digerente		4	1		5	3	1	1	1	16	3
Genitali	6	5	3	11	8	3		1	3	40	7
Urinario	1	3	14	7	8	10	1	4	1	49	4
Tegumenti		1	1		2	5		1	1	11	1
Arti e musc.schel.	4	24	21	25	21	9	7	12	6	129	5
Altre malformaz.	1	2		2	2	3				10	5
Polimalformati	4	5	6	10	9	6	2	2	2	46	10
Cromosomici	3	8	9	17	48	10	11	3	3	112	18
Condizioni Note	4	6	7	10	17	4	2	1	3	54	7
Totale	38	74	102	110	152	65	36	40	38	655	79
Residenti	2003	3487	5125	6322	8432	2321	3286	3441	2518	36935	2905
Prev. per 1.000	19,0	21,2	19,9	17,4	18,0	28,0	11,0	11,6	15,1	17,7	27,2

* In 12 casi non è stata rilevata la residenza materna

[^] Regione Emilia Romagna

L'analisi della mobilità regionale attiva delle madri (Tabella 15 e 16) evidenzia come Bologna rappresenti un polo di attrazione per l'assistenza di patologie malformative sia per madri residenti in regione (23,5%) che fuori regione (17,7%).

Tabella 15: Mobilità attiva (regionale e extra regionale) e passiva (regionale)

Provincia di Residenza/ Nascita	PC	PR	RE	MO	BO	FE	RA	FC	RN	RER [^]	Extra RER ^{**}	Totale
Piacenza	34	1					1			36	3	39
Parma	3	56	5							64	9	73
Reggio Emilia	1	15	71	4						91	1	92
Modena			18	87	1	1				107	4	111
Bologna		2	8	17	149	5	10	13	6	210	46	256
Ferrara				2	1	59	3			65	7	72
Ravenna					1		21		1	23	2	25
Forlì/Cesena							1	26	3	30	3	33
Rimini								1	28	29	4	33
Totale	38	74	102	110	152	65	36	40	38	655	79	734

[^] Regione Emilia Romagna

* In 12 casi non è stata rilevata la residenza materna

Tabella 16: Percentuali di mobilità attiva e passiva

Provincia	Numero casi	Madri residenti	Verso altre province	Da altre province	Da altre regioni
Piacenza	43	34 (79%)	4 (9,3%)	2 (4,6%)	3 (6,9%)
Parma	91	56 (61,5%)	18 (19,7%)	8 (8,7%)	9 (9,8%)
Reggio E.	123	71 (57,7%)	31 (25,2%)	20 (16,2%)	1 (0,8%)
Modena	134	87 (64,9%)	23 (17,1%)	20 (14,9%)	4 (2,9%)
Bologna	259	149 (57,5%)	3 (1,1%)	61 (23,5%)	46 (17,7%)
Ferrara	78	59 (75,6%)	6 (7,6%)	6 (7,6%)	7 (8,9%)
Ravenna	40	21 (52,5%)	15 (37,5%)	2 (5%)	2 (5%)
Forlì/Cesena	47	26 (55,3%)	14 (29,7%)	4 (8,5%)	3 (6,3%)
Rimini	43	28 (65,1%)	10 (23,2%)	1 (2,3%)	4 (9,3%)

Commento:

Il confronto dei dati 2006 con il baseline di riferimento (1996-1999) mostra un numero di casi registrati nel 2006 (746) diverso dall'atteso (858). Questa differenza è imputabile ad una diminuzione di casi con cardiopatia isolata (Difetti interventricolari e Difetti interatriali) e anomalie dell'apparato genitale (ipospadia di I grado) non riconoscibili immediatamente alla nascita e quindi non trasmessi data la precoce dimissione. Nell'ambito dell'apparato urinario si è registrata una diminuzione delle idronefrosi isolate rilevate in prenatale. Per quanto riguarda il muscolo scheletrico, l'aumento rispetto all'atteso è riconducibile alla rilevazione di polidattilie con ricorrenza familiare (autosomica dominante) in un gruppo di popolazione immigrata.

Dalle Tabelle 15 e 16 si rileva che il 10,7% dei casi con anomalie congenite (79/736) proviene da madri residenti in altre regioni. Questo dato conferma la capacità attrattiva per l'assistenza delle patologie malformative dei punti nascita della nostra Regione.

Dati del rapporto nascita (CedAP 2006) riportano che circa il 3,7% di donne residenti partoriscono al di fuori della nostra regione.

3. Sorveglianza delle malformazioni congenite

3.1 Sorveglianza IMER

In Tabella 17 è riportato il rapporto osservato/atteso per 15 malformazioni selezionate nell'anno 2006.

E' stato osservato un incremento significativo al 5% rispetto all'atteso per l'idrocefalo e all'1% per gastroschisi e polidattilia.

Nessuna spiegazione è stata fino ad ora trovata per l'incremento di gastroschisi nonostante sia stato applicato anche il protocollo EUROCAT per gli allarmi. E' stato quindi deciso di proseguire un'attenta sorveglianza della condizione.

Per quanto riguarda l'idrocefalo, 3 casi sono nati da madri residenti fuori regione. L'esclusione di questi casi elimina la significatività.

Per quanto riguarda polidattilia, l'incremento è da attribuire alla presenza di casi familiari soprattutto negli immigrati tra i quali è nota la ricorrenza di forme geneticamente determinate.

Tabella 17: Sorveglianza delle malformazioni congenite nel 2006

	Baseline* (x10.000)	N.	Tassi (x10.000)	Limite Inf.	Limite Sup.	Attesi	O/A	Z	P
Tot. Malformati	215,23	746	187,22	173,78	200,65	857,6	0,87	-3,81	P<0,01
Malformazioni									
Anencefalia	1,85	6	1,51	0,3	2,71	7,4	0,81	-0,51	---
Spina Bifida	3,21	11	2,76	1,13	4,39	12,8	0,86	-0,5	---
Idrocefalo	4,47	28	7,03	4,42	9,63	17,8	1,57	2,41	P<0,05
Palatoschisi	4,38	15	3,76	1,86	5,67	17,5	0,86	-0,59	---
Labio-Palato	7,1	26	6,52	4,02	9,03	28,3	0,92	-0,43	---
Atres Esofagea	3,21	10	2,51	0,95	4,07	12,8	0,78	-0,78	---
Atres Ano-Retto	2,63	6	1,51	0,3	2,71	10,5	0,57	-1,38	---
Ipospadi	17,9	49	12,3	8,85	15,74	71,3	0,69	-2,64	P<0,01
Onfalocele	1,85	7	1,76	0,46	3,06	7,4	0,95	-0,14	---
Gastroschisi	0,39	5	1,25	0,15	2,35	1,6	3,22	2,76	P<0,01
Polidattilia	7,1	42	10,54	7,35	13,73	28,3	1,48	2,58	P<0,01
Sindattilia	3,31	20	5,02	2,82	7,22	13,2	1,52	1,88	---
Assenza Rid. Arti	4,67	25	6,27	3,81	8,73	18,6	1,34	1,48	---
Osteo-Displasia	2,43	6	1,51	0,3	2,71	9,7	0,62	-1,18	---
Trisomia 21	16,4	68	17,06	12,79	20,84	65,3	1,03	0,20	---

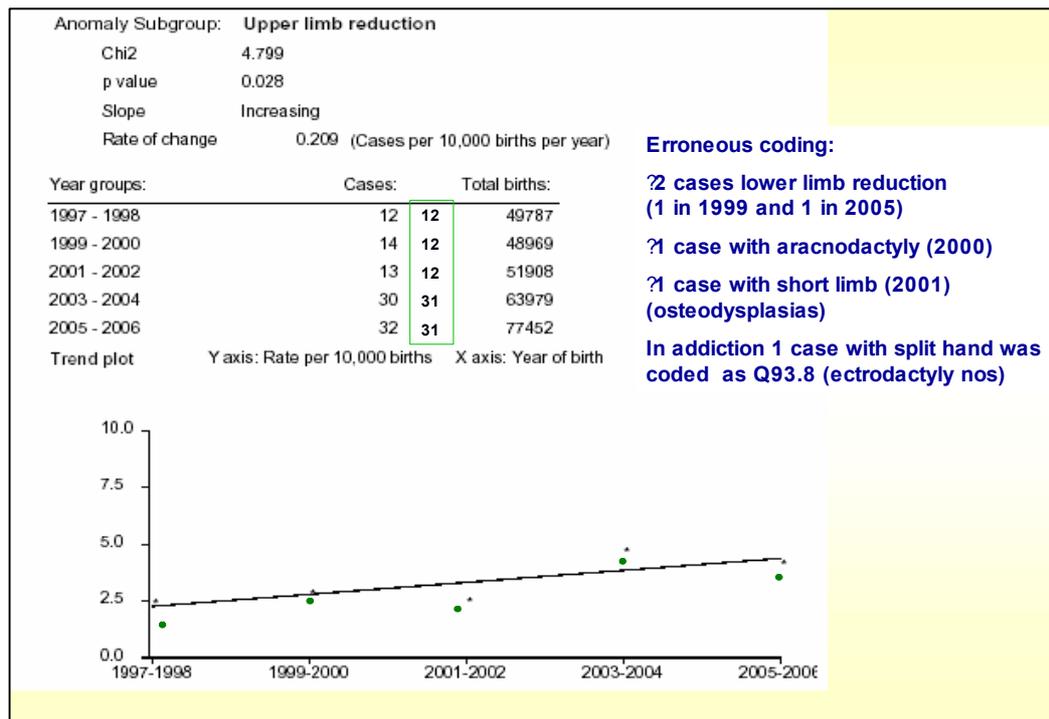
* Periodo di riferimento 1996-1999

3.2 Sorveglianza EUROCAT

Viene riportata la sorveglianza dei trends per il 2006 condotta insieme ad EUROCAT con i commenti presentati al riunione annuale dei registri europei a Helsinki

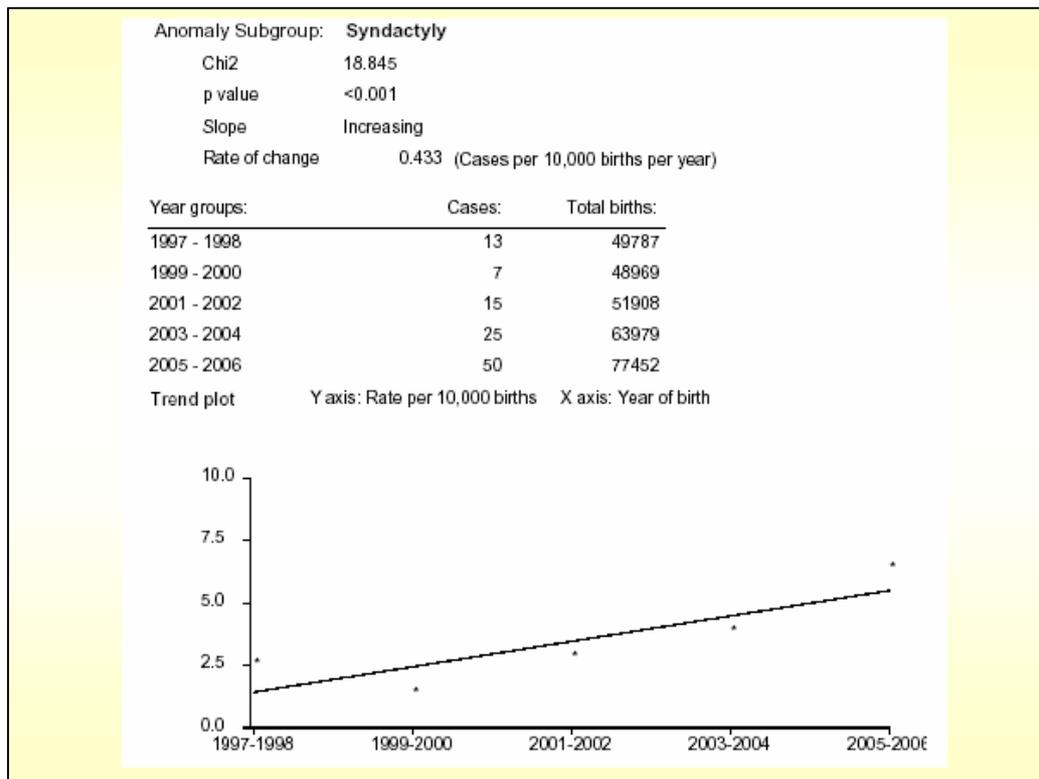
Emilia Romagna

3 increasing trends



The analysis showed:

- 58% were isolated l. r., 22% MCA and 20% recognized conditions
- Male predominance (1.7)
- Maternal residence
- 40% had preaxial longitudinal defects (1.3×10^{-5} vs 0.5×10^{-5} Calzolari et al, 1990)
- No explanation was found
- Further investigation/surveillance ongoing

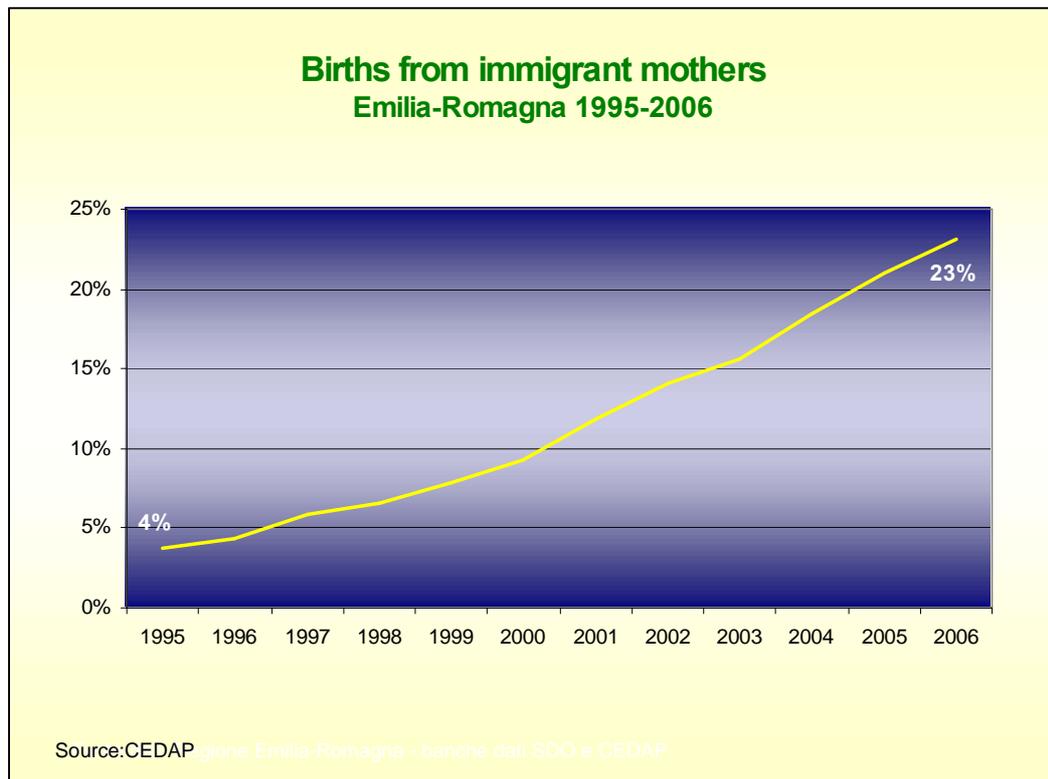


Syndactyly

The analysis showed:

- 79% were isolated l. r., 14% MCA and 7% recognized conditions
- A familial recurrence of the same defect was observed in 16% of the total cases (18/110) and over a third from immigrant parents (7/18)
- In 2005-2006, an increased number of cases (35 cases: 9.3×10^{-5}) respect to the mean of the period 1997-2006 (110 cases: 3.8×10^{-5}) was observed
 - Maternal residence: 69% in three adjacent provinces (24/35)
 - Familial recurrence of the same defect in 29%
 - Over a third born from Immigrants

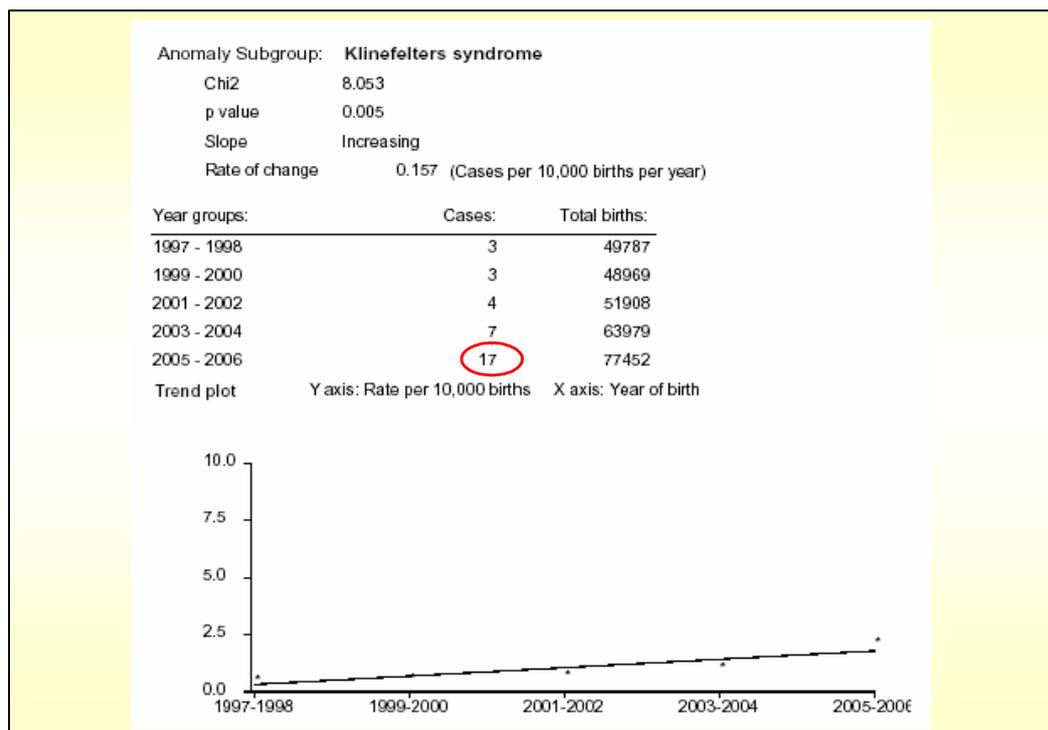
Demographic changes with increasing immigration localized in a regional area and recurrence of genetically determined conditions

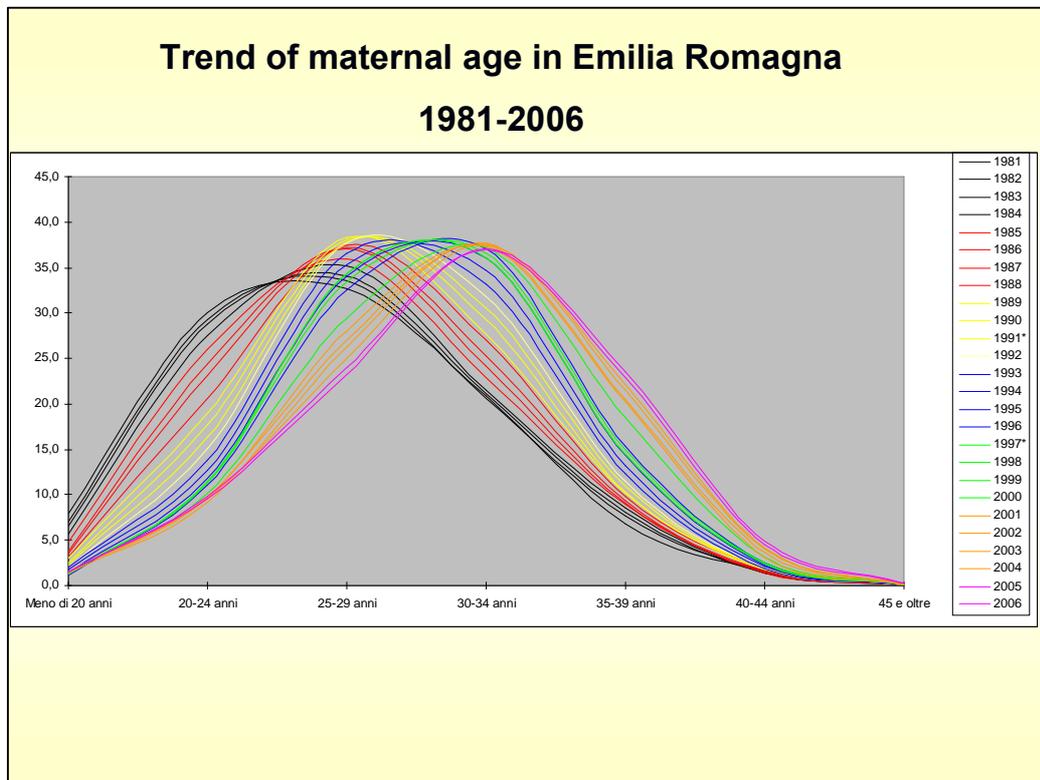


Klinefelters syndrome

The analysis showed:

- In 2005-2006, all 17 cases were from mother with advanced age ($\geq 35y$) who performed cytogenetic prenatal diagnosis following National Health guidelines





In the literature is reported a slight increase in the prevalence of XXY with increasing maternal age (Morris paper:

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 746 casi rilevati nel 2006, in 322 (43,2%) l'anomalia congenita è stata rilevata in corso di gravidanza. In 136 casi (42,2%) la gravidanza è stata portata a termine (132 nati vivi e 4 nati morti) e in 186 (57,8%) la gravidanza è stata interrotta (Tabella 18).

In 54 casi (40,9%) dei 132 nati vivi la malformazione è stata accertata prima della 24^a settimana di gravidanza.

Tabella 18: Nati e interrotti con malformazione rilevata in corso di gravidanza

Tipo di nascita	N.	%
Nati*	136	42,2
IVG	186	57,8
Totale	322	100

* Di cui 4 nati morti

Di seguito vengono riportate alcune tabelle elaborate da EUROCAT, basate sui dati forniti dai registri europei nel periodo 2002-2006 nei quali l'informazione relativa alla diagnosi prenatale era nota almeno nell'80% dei casi (Tabelle 19-20). **Le tabelle EUROCAT riportate sono aggiornate al Gennaio 2008.**

Le malformazioni selezionate, esclusi i casi cromosomici, sono le seguenti:

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

Casi cromosomici:

- Trisomia 21

Tabella 19: Diagnosi prenatale di **malformazioni selezionate** nei registri EUROCAT (2002-2006)

Registri	Casi totali	Casi diagnosticati prenatalmente	Nati vivi diagnosticati prenatalmente (%)	Nati morti diagnosticati prenatalmente (%)	IVG (%)
Anencefalia	879	835 (95%)	139 (16%)	72 (8%)	624 (71%)
Spina bifida	1498	1012 (68%)	463 (31%)	31 (2%)	518 (35%)
TGA*	882	282 (32%)	220 (25%)	4 (0%)	58 (7%)
Cuore sn ipolasico	654	404 (62%)	179 (27%)	14 (2%)	211 (32%)
Gastroschisi	622	499 (80%)	431 (69%)	17 (3%)	51 (8%)
Agenesia renale	300	242 (81%)	79 (26%)	22 (7%)	141 (47%)
Trisomia 21	5725	2973 (52%)	358 (6%)	40 (1%)	2575 (45%)

* Trasposizione grosse arterie

Tabella 20: Diagnosi prenatale di **Anencefalia** nei registri EUROCAT (2002-2006)

Registri	Casi totali	Casi diagnosticati prenatalmente	Nati vivi diagnosticati prenatalmente (%)	Nati morti diagnosticati prenatalmente (%)	IVG (%)
Styria (Austria)	7	7 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	7 (100%)
Hainaut (Belgium)	15	15 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	15 (100%)
Zagreb (Croatia)	5	3 (60%)	0 (0%)	0 (0%)	3 (60%)
Odense (Denmark)	13	13 (100%)	0 (0%)	1 (8%)	12 (92%)
Isle de la Reunion (France)	39	36 (92%)	0 (0%)	1 (3%)	35 (90%)
Paris (France)	99	98 (99%)	2 (2%)	0 (0%)	96 (97%)
Mainz (Germany)	7	7 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	7 (100%)
Emilia Romagna (Italy)	39	39 (100%)	1 (3%)	4 (10%)	34 (87%)
Tuscany (Italy)	24	24 (100%)	3 (12%)	1 (4%)	20 (83%)
Malta	4	4 (100%)	1 (25%)	3 (75%)	-
N Netherlands (NL)	17	17 (100%)	7 (41%)	2 (12%)	8 (47%)
Poland	149	124 (83%)	89 (60%)	35 (23%)	-
Wielkopolska (Poland)	35	27 (77%)	19 (54%)	8 (23%)	-
S Portugal	24	22 (92%)	0 (0%)	0 (0%)	22 (92%)
Barcelona (Spain)	34	33 (97%)	1 (3%)	2 (6%)	30 (88%)
Basque Country (Spain)	43	42 (98%)	1 (2%)	1 (2%)	40 (93%)
Vaud (Switzerland)	12	12 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	12 (100%)
Wales (UK)	98	98 (100%)	2 (2%)	3 (3%)	93 (95%)
N W Thames (UK)	92	92 (100%)	7 (8%)	9 (10%)	76 (83%)
Thames Valley (UK)	36	36 (100%)	3 (8%)	2 (6%)	31 (86%)
Wessex (UK)	87	86 (99%)	3 (3%)	0 (0%)	83 (95%)
Totale	879	835 (95%)	139 (16%)	72 (8%)	624 (71%)

Tabella 21: Diagnosi prenatale di **Spina Bifida** nei registri EUROCAT (2002-2006)

Registri	Casi totali	Casi diagnosticati prenatalmente	Nati vivi diagnosticati prenatalmente (%)	Nati morti diagnosticati prenatalmente (%)	IVG (%)
Styria (Austria)	27	18 (67%)	8 (30%)	2 (7%)	8 (30%)
Hainaut (Belgium)	35	28 (80%)	3 (9%)	2 (6%)	23 (66%)
Zagreb (Croatia)	3	3 (100%)	1 (33%)	1 (33%)	1 (33%)
Odense (Denmark)	12	10 (83%)	2 (17%)	0 (0%)	8 (67%)
Isle de la Reunion (France)	55	51 (93%)	12 (22%)	1 (2%)	38 (69%)
Paris (France)	92	81 (88%)	9 (10%)	0 (0%)	72 (78%)
Mainz (Germany)	13	8 (62%)	8 (62%)	0 (0%)	-
Emilia Romagna (Italy)	59	51 (86%)	7 (12%)	1 (2%)	43 (73%)
Tuscany (Italy)	36	30 (83%)	3 (8%)	2 (6%)	25 (69%)
Malta	11	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	-
N Netherlands (NL)	40	28 (70%)	13 (32%)	4 (10%)	11 (28%)
Poland	613	301 (49%)	289 (47%)	12 (2%)	-
Wielkopolska (Poland)	115	59 (51%)	58 (50%)	1 (1%)	-
S Portugal	19	14 (74%)	5 (26%)	0 (0%)	9 (47%)
Barcelona (Spain)	25	22 (88%)	4 (16%)	1 (4%)	17 (68%)
Basque Country (Spain)	29	27 (93%)	2 (7%)	1 (3%)	24 (83%)
Vaud (Switzerland)	14	10 (71%)	0 (0%)	0 (0%)	10 (71%)
Wales (UK)	107	94 (88%)	13 (12%)	0 (0%)	81 (76%)
N W Thames (UK)	96	91 (95%)	15 (16%)	1 (1%)	75 (78%)
Thames Valley (UK)	34	32 (94%)	5 (15%)	1 (3%)	26 (76%)
Wessex (UK)	63	54 (86%)	6 (10%)	1 (2%)	47 (75%)
Totale	1498	1012 (68%)	463 (31%)	31 (2%)	518 (35%)

Tabella 22: Diagnosi prenatale di **Trasposizione grossi vasi** nei registri EUROCAT (2002-2006)

Registri	Casi totali	Casi diagnosticati prenatalmente	Nati vivi diagnosticati prenatalmente (%)	Nati morti diagnosticati prenatalmente (%)	IVG (%)
Styria (Austria)	20	5 (25%)	4 (20%)	0 (0%)	1 (5%)
Hainaut (Belgium)	10	8 (80%)	6 (60%)	0 (0%)	2 (20%)
Zagreb (Croatia)	11	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	-
Odense (Denmark)	7	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	-
Isle de la Reunion (France)	24	19 (79%)	10 (42%)	2 (8%)	7 (29%)
Paris (France)	74	60 (81%)	53 (72%)	0 (0%)	7 (9%)
Mainz (Germany)	12	7 (58%)	6 (50%)	0 (0%)	1 (8%)
Emilia Romagna (Italy)	47	26 (55%)	21 (45%)	0 (0%)	5 (11%)
Tuscany (Italy)	41	13 (32%)	10 (24%)	1 (2%)	2 (5%)
Malta	6	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	-
N Netherlands (NL)	34	5 (15%)	4 (12%)	0 (0%)	1 (3%)
Poland	313	41 (13%)	41 (13%)	0 (0%)	-
Wielkopolska (Poland)	44	3 (7%)	3 (7%)	0 (0%)	-
S Portugal	4	4 (100%)	4 (100%)	0 (0%)	-
Barcelona (Spain)	35	22 (63%)	14 (40%)	0 (0%)	8 (23%)
Basque Country (Spain)	37	6 (16%)	4 (11%)	0 (0%)	2 (5%)
Vaud (Switzerland)	6	3 (50%)	1 (17%)	0 (0%)	2 (33%)
Wales (UK)	55	17 (31%)	9 (16%)	0 (0%)	8 (15%)
N W Thames (UK)	39	23 (59%)	16 (41%)	1 (3%)	6 (15%)
Thames Valley (UK)	22	9 (41%)	5 (23%)	0 (0%)	4 (18%)
Wessex (UK)	41	11 (27%)	9 (22%)	0 (0%)	2 (5%)
Totale	882	282 (32%)	220 (25%)	4 (0%)	58 (7%)

Tabella 23: Diagnosi prenatale di **Cuore sinistro ipoplasico** nei registri EUROCAT (2002-2006)

Registri	Casi totali	Casi diagnosticati prenatalmente	Nati vivi diagnosticati prenatalmente (%)	Nati morti diagnosticati prenatalmente (%)	IVG (%)
Styria (Austria)	18	11 (61%)	10 (56%)	0 (0%)	1 (6%)
Hainaut (Belgium)	11	10 (91%)	4 (36%)	1 (9%)	5 (45%)
Zagreb (Croatia)	1	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	-
Odense (Denmark)	10	7 (70%)	1 (10%)	0 (0%)	6 (60%)
Isle de la Reunion (France)	18	16 (89%)	6 (33%)	0 (0%)	10 (56%)
Paris (France)	62	61 (98%)	16 (26%)	2 (3%)	43 (69%)
Mainz (Germany)	3	2 (67%)	1 (33%)	0 (0%)	1 (33%)
Emilia Romagna (Italy)	45	39 (87%)	14 (31%)	0 (0%)	25 (56%)
Tuscany (Italy)	28	23 (82%)	11 (39%)	0 (0%)	12 (43%)
Malta	6	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	-
N Netherlands (NL)	23	11 (48%)	6 (26%)	1 (4%)	4 (17%)
Poland	182	39 (21%)	38 (21%)	1 (1%)	-
Wielkopolska (Poland)	37	12 (32%)	12 (32%)	0 (0%)	-
S Portugal	10	9 (90%)	0 (0%)	0 (0%)	9 (90%)
Barcelona (Spain)	18	13 (72%)	1 (6%)	0 (0%)	12 (67%)
Basque Country (Spain)	23	16 (70%)	3 (13%)	1 (4%)	12 (52%)
Vaud (Switzerland)	10	9 (90%)	1 (10%)	0 (0%)	8 (80%)
Wales (UK)	48	42 (88%)	19 (40%)	2 (4%)	21 (44%)
N W Thames (UK)	36	33 (92%)	17 (47%)	5 (14%)	11 (31%)
Thames Valley (UK)	20	17 (85%)	8 (40%)	0 (0%)	9 (45%)
Wessex (UK)	45	34 (76%)	11 (24%)	1 (2%)	22 (49%)
Totale	654	404 (62%)	179 (27%)	14 (2%)	211 (32%)

Tabella 24: Diagnosi prenatale di **Gastroschisi** nei registri EUROCAT (2002-2006)

Registri	Casi totali	Casi diagnosticati prenatalmente	Nati vivi diagnosticati prenatalmente (%)	Nati morti diagnosticati prenatalmente (%)	IVG (%)
Styria (Austria)	16	16 (100%)	14 (88%)	0 (0%)	2 (12%)
Hainaut (Belgium)	13	12 (92%)	5 (38%)	0 (0%)	7 (54%)
Zagreb (Croatia)	4	3 (75%)	1 (25%)	0 (0%)	2 (50%)
Odense (Denmark)	3	3 (100%)	3 (100%)	0 (0%)	-
Isle de la Reunion (France)	10	10 (100%)	10 (100%)	0 (0%)	-
Paris (France)	37	36 (97%)	30 (81%)	0 (0%)	6 (16%)
Mainz (Germany)	13	11 (85%)	11 (85%)	0 (0%)	-
Emilia Romagna (Italy)	20	17 (85%)	11 (55%)	0 (0%)	6 (30%)
Tuscany (Italy)	11	9 (82%)	3 (27%)	0 (0%)	6 (55%)
Malta	2	2 (100%)	2 (100%)	0 (0%)	-
N Netherlands (NL)	10	7 (70%)	4 (40%)	0 (0%)	3 (30%)
Poland	205	111 (54%)	105 (51%)	6 (3%)	-
Wielkopolska (Poland)	26	14 (54%)	12 (46%)	2 (8%)	-
S Portugal	5	5 (100%)	4 (80%)	0 (0%)	1 (20%)
Barcelona (Spain)	11	10 (91%)	5 (45%)	1 (9%)	4 (36%)
Basque Country (Spain)	6	6 (100%)	1 (17%)	0 (0%)	5 (83%)
Vaud (Switzerland)	4	4 (100%)	4 (100%)	0 (0%)	-
Wales (UK)	114	112 (98%)	105 (92%)	3 (3%)	4 (4%)
N W Thames (UK)	32	31 (97%)	28 (88%)	0 (0%)	3 (9%)
Thames Valley (UK)	16	16 (100%)	15 (94%)	0 (0%)	1 (6%)
Wessex (UK)	64	64 (100%)	58 (91%)	5 (8%)	1 (2%)
Totale	622	499 (80%)	431 (69%)	17 (3%)	51 (8%)

Tabella 25: Diagnosi prenatale di **Agenesia renale bilaterale** nei registri EUROCAT (2002-2006)

Registri	Casi totali	Casi diagnosticati prenatalmente	Nati vivi diagnosticati prenatalmente (%)	Nati morti diagnosticati prenatalmente (%)	IVG (%)
Styria (Austria)	7	7 (100%)	1 (14%)	1 (14%)	5 (71%)
Hainaut (Belgium)	9	7 (78%)	0 (0%)	0 (0%)	7 (78%)
Zagreb (Croatia)	1	1 (100%)	0 (0%)	1 (100%)	-
Odense (Denmark)	3	2 (67%)	2 (67%)	0 (0%)	-
Isle de la Reunion (France)	9	6 (67%)	2 (22%)	0 (0%)	4 (44%)
Paris (France)	19	19 (100%)	1 (5%)	2 (11%)	16 (84%)
Mainz (Germany)	10	9 (90%)	0 (0%)	1 (10%)	8 (80%)
Emilia Romagna (Italy)	7	6 (86%)	0 (0%)	0 (0%)	6 (86%)
Tuscany (Italy)	12	10 (83%)	0 (0%)	0 (0%)	10 (83%)
Malta	4	4 (100%)	4 (100%)	0 (0%)	-
N Netherlands (NL)	17	14 (82%)	4 (24%)	5 (29%)	5 (29%)
Poland	84	52 (62%)	49 (58%)	3 (4%)	-
Wielkopolska (Poland)	14	6 (43%)	5 (36%)	1 (7%)	-
S Portugal	9	8 (89%)	1 (11%)	1 (11%)	6 (67%)
Barcelona (Spain)	18	17 (94%)	3 (17%)	2 (11%)	12 (67%)
Basque Country (Spain)	10	9 (90%)	0 (0%)	0 (0%)	9 (90%)
Vaud (Switzerland)	2	2 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (100%)
Wales (UK)	17	16 (94%)	0 (0%)	1 (6%)	15 (88%)
N W Thames (UK)	27	26 (96%)	4 (15%)	3 (11%)	19 (70%)
Thames Valley (UK)	9	9 (100%)	1 (11%)	1 (11%)	7 (78%)
Wessex (UK)	12	12 (100%)	2 (17%)	0 (0%)	10 (83%)
Totale	300	242 (81%)	79 (26%)	22 (7%)	141 (47%)

Tabella 26: Diagnosi prenatale di **Trisomia 21** nei registri EUROCAT (2002-2006)

Registri	Casi totali	Casi diagnosticati prenatalmente	Nati vivi diagnosticati prenatalmente (%)	Nati morti diagnosticati prenatalmente (%)	IVG (%)
Styria (Austria)	89	57 (64%)	8 (9%)	2 (2%)	47 (53%)
Hainaut (Belgium)	123	86 (70%)	3 (2%)	1 (1%)	82 (67%)
Zagreb (Croatia)	37	15 (41%)	1 (3%)	0 (0%)	14 (38%)
Odense (Denmark)	56	37 (66%)	2 (4%)	1 (2%)	34 (61%)
Isle de la Reunion (France)	123	87 (71%)	20 (16%)	2 (2%)	65 (53%)
Paris (France)	704	633 (90%)	33 (5%)	2 (0%)	598 (85%)
Mainz (Germany)	60	41 (68%)	5 (8%)	0 (0%)	36 (60%)
Emilia Romagna (Italy)	356	270 (76%)	27 (8%)	0 (0%)	243 (68%)
Tuscany (Italy)	232	188 (81%)	8 (3%)	3 (1%)	177 (76%)
Malta	45	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	-
N Netherlands (NL)	157	67 (43%)	12 (8%)	2 (1%)	53 (34%)
Poland	1522	97 (6%)	96 (6%)	1 (0%)	-
Wielkopolska (Poland)	246	11 (4%)	11 (4%)	0 (0%)	-
S Portugal	68	45 (66%)	2 (3%)	2 (3%)	41 (60%)
Barcelona (Spain)	197	170 (86%)	8 (4%)	1 (1%)	161 (82%)
Basque Country (Spain)	212	170 (80%)	1 (0%)	2 (1%)	167 (79%)
Vaud (Switzerland)	118	108 (92%)	9 (8%)	0 (0%)	99 (84%)
Wales (UK)	345	231 (67%)	47 (14%)	5 (1%)	179 (52%)
N W Thames (UK)	469	315 (67%)	35 (7%)	8 (2%)	272 (58%)
Thames Valley (UK)	212	133 (63%)	13 (6%)	4 (2%)	116 (55%)
Wessex (UK)	354	212 (60%)	17 (5%)	4 (1%)	191 (54%)
Totale	5725	2973 (52%)	358 (6%)	40 (1%)	2575 (45%)

5. 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 43 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.euocat.ulster.ac.uk/>), 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.

5.1 Confronto tra gruppi di malformazioni

La Tabella 27 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 2006 (<http://www.eurocat.ulster.ac.uk/>).

Tabella 27: Confronto EUROCAT e IMER tra gruppi di malformazioni (2006)

Nati sorvegliati: EUROCAT 518.396 IMER 39.847

Gruppi di Malformazione ^	EUROCAT				IMER				
	Nati	IVG	Totale	Prev. x 10.000	Nati	IVG	Totale	Prev. x 10.000	
Sistema Nervoso	639	534	1173	24,51	27	45	72	18,07	**(-)
Difetti tubo neurale (DTN)	156	331	487	10,18	4	14	18	4,52	**(-)
Occhio	145	11	156	3,26	10	1	11	2,76	
Orecchio, faccia e collo	64	34	98	2,05	9	5	14	3,51	*(+)
Difetti cardiaci congeniti	2982	311	3293	68,81	156	27	183	45,93	**(-)
Difetto interventric.(DIV)	1413	78	1491	31,16	79	2	81	20,33	**(-)
Respiratorio	145	53	198	4,14	8	3	11	2,76	
Schisi orofacciali	638	91	729	15,23	35	5	40	10,04	**(-)
Sistema digestivo	632	91	723	15,11	29	4	33	10,54	**(-)
Difetti parete addominale	235	100	335	7,00	7	6	13	3,26	**(-)
Urinario	1160	184	1344	28,08	59	23	82	20,58	**(-)
Genitali	790	35	825	17,24	57	4	61	15,31	
Ipospadi	685	11	696	14,54	49	0	49	12,30	
Arti	1525	179	1704	35,61	112	13	125	31,37	
Muscolo-scheletrico	249	118	367	7,67	19	10	29	7,28	
Embriopatie da teratogeni	47	9	56	1,17	2	3	5	1,25	
S. genetiche/microdelezioni	232	48	280	5,85	24	3	27	6,78	
Anomalie cromosomiche	737	932	1669	34,88	34	94	128 [§]	32,12	
Trisomia 21/S. di Down	473	512	985	20,58	20	47	67	16,81	

^ La tabella è stata estratta dal sito EUROCAT secondo i criteri di inclusione/esclusione specifici del registro europeo (aggiornata a gennaio 2008)

* P<0,05; ** P<0,01

§ Dalla casistica IMER (132), sono stati esclusi 4 casi di anomalie cromosomiche bilanciate non considerate da EUROCAT

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.ulster.ac.uk/>).

6. Farmaci e gravidanza

Dr.ssa Francesca Rivieri

Registro IMER – Azienda Ospedaliero-Universitaria di Ferrara

Le anomalie congenite sono la conseguenza di errori della morfogenesi riconducibili a fattori genetici e/o ambientali che alterano i processi dello sviluppo embriofetale. La prevalenza alla nascita di malformazioni congenite, evidenti entro la prima settimana di vita, è circa il 2-3%. Nel 25% dei casi la causa è attribuibile a fattori genetici mentre circa il 10% è riconducibile a fattori esogeni (chimici, fisici, biologici) capaci di interferire direttamente sullo sviluppo embriofetale.

Tra i fattori esogeni, i farmaci determinano circa 1% dei difetti congeniti a eziologia nota (1). Un uso corretto e prudente dei farmaci in donne fertili costituisce un'azione concreta e realizzabile di prevenzione di difetti congeniti. Occorre tuttavia considerare che circa il 40-50% delle gravidanze non è pianificato (1,2), e pertanto ogni farmaco con potenziale teratogeno (noto o sospetto) deve essere assunto sotto stretto controllo medico nelle donne in età fertile. Infatti il periodo di maggior suscettibilità dello sviluppo embriofetale ad agenti teratogeni è tra la terza e l'ottava settimana postconcezionale durante il quale si verificano le tappe fondamentali della differenziazione e sviluppo dei vari organi (organogenesi). Ne consegue che la gravidanza non programmata e identificata tardivamente può essere esposta, nel periodo di maggiore sensibilità, a potenziali agenti teratogeni che potrebbero essere limitati o evitati da un uso corretto di farmaci.

Diversi studi riportano l'assunzione di farmaci in gravidanza (3,4,5). Tuttavia nel considerare il consumo di farmaci in gravidanza occorre tenere conto della definizione di farmaco (definizione dell'OMS – Organizzazione Mondiale della Sanità- qualsiasi sostanza che abbia capacità o almeno la possibilità di determinare una o più variazioni funzionali se introdotta in un organismo vivente), della inclusione/esclusione di vitamine e ferro, ma anche dell'autosomministrazione da parte della donna (farmaci da banco, prodotti erboristici, ecc) rispetto alla prescrizione di sostanze farmacologiche. Occorre anche valutare la preesistenza di condizioni croniche materne di per sé teratogene (quali il diabete mellito, patologie tiroidee, ecc) che richiedono un adeguato trattamento terapeutico per il raggiungimento di uno stato di equilibrio ottimale. Spesso si osserva un'esposizione a più farmaci in gravidanza con potenziali effetti additivi e/o di interazione tra loro.

Un ulteriore fattore confondente da considerare nella valutazione della teratogenicità di sostanze assunte in gravidanza è lo stile di vita (quali alimentazione, fumo, alcool).

Una revisione di 13 studi della letteratura sul consumo di farmaci in gravidanza (3), riporta che circa il 35-90% delle donne utilizzano uno o più farmaci durante la gravidanza con un numero medio di farmaci pari a 4,7 (range: 2,9-5,5). La variabilità del consumo di farmaci in gravidanza riflette la differente metodologia tra i diversi studi messi a confronto tra i quali l'inclusione o meno di prodotti a base di ferro e/o

vitamine che risultano le sostanze più comunemente utilizzate. Uno studio internazionale (22 paesi) del gruppo di collaborazione sull'uso dei farmaci in gravidanza (CGDUP), utilizzando una comune metodologia standardizzata, ha osservato che l'86% delle pazienti aveva assunto almeno un farmaco in gravidanza con una media di 2,9 prescrizioni per soggetto (4); la maggioranza delle prescrizioni riguardano ferro e vitamine, seguite da farmaci antimicrobici e antinfiammatori. Uno studio olandese del 2007 (5), basato sul database delle prescrizioni dispensate dalle farmacie, conferma l'elevato numero di donne gravide che ha ricevuto almeno una prescrizione di un farmaco durante la gravidanza (79%) e ha inoltre osservato una diminuzione della prescrizione di farmaci ad uso occasionale e per patologie croniche materne nel corso della gravidanza ed un aumento di prescrizione di farmaci correlati alla gravidanza (es acido folico, preparati contenenti ferro, antiacidi, antiemetici e antisettici ginecologici). Lo studio ha anche evidenziato che la prescrizione di farmaci riconosciuti come noti teratogeni nel I trimestre di gravidanza è più comunemente associata a farmaci ad uso occasionale (2,3%) rispetto a terapie per condizioni croniche (1,7%) indicando la necessità di una maggior cautela nella prescrizione di farmaci a donne in età fertile.

I farmaci attualmente noti con dimostrati effetti teratogeni sono relativamente pochi (circa una ventina). La grande maggioranza dei farmaci sono schedati, secondo le classificazioni di rischio attualmente più in uso (Classificazioni del rischio FDA e Australiana), come sostanze con rischio teratogeno potenziale o indeterminato.

Il riconoscimento della teratogenicità di un farmaco richiede un processo molto complesso che prende in considerazione dati sperimentali su animali di laboratorio e l'esperienza sull'uomo. Il potenziale teratogeno è per prima testato su modelli animali attraverso studi di tossicologia riproduttiva che, con dosi differenti (generalmente molto elevate rispetto alla dose utilizzata nell'uomo) e in epoche gestazionali diverse, forniscono una valutazione degli esiti di gravidanza rispetto a controlli non trattati. Occorre tuttavia considerare che esistono sostanziali differenze, in particolare una diversa suscettibilità per lo stesso principio farmacologico, tra le specie animali e l'uomo. Alcuni farmaci possono risultare teratogeni (per gli alti dosaggi utilizzati o per specifiche suscettibilità) in alcune specie animali e non nell'uomo (es. salicilati) e viceversa (es. talidomide). Pertanto gli studi sperimentali su animali, seppur rappresentano un importante punto di partenza, non possono garantire l'assoluta sicurezza in gravidanza e solo l'esperienza nell'uomo può portare ad una valutazione finale. L'evidenza di teratogenicità nell'uomo frequentemente inizia da singoli case-report o da un numero esiguo di casi con anomalie congenite (6). Gli studi epidemiologici sull'uomo possono verificare il rischio teratogeno di un dato farmaco rispetto ad una popolazione di riferimento. Altri approcci statistici sono rappresentati da studi di metanalisi, estremamente importanti per raccogliere diverse casistiche, anche se di per sé esigue, al fine di rilevare eventuali effetti teratogeni (1).

I registri di malformazioni congenite possono costituire un'importante fonte di informazione sull'esposizione prenatale ad agenti teratogeni e contribuire alla sorveglianza postmarketing dei farmaci (7). Un'analisi (8) del database del Network Europeo dei Registri delle Malformazioni Congenite (EUROCAT - www.eurocat.ulster.ac.uk) ha evidenziato che la percentuale di casi malformati esposti a farmaci (escludendo vitamine/minerali) varia tra il 4,4% al 26,0% tra i differenti registri ed ha posto in luce il potenziale del database europeo quale efficace compagine collaborativa per contribuire alla farmacoepidemiologia e alla sorveglianza della sicurezza dei farmaci. Un esempio di sorveglianza postmarketing basata sull'utilizzo dei dati EUROCAT è stato recentemente pubblicato (9). Lo studio è stato intrapreso in base ad una segnalazione del Registro americano di gravidanze esposte a farmaci antiepilettici (10) che ha evidenziato un incremento significativo di schisi facciali per esposizioni a lamotrigina, un antiepilettico di nuova generazione, in monoterapia nel corso del I° trimestre di gravidanza. Per testare l'ipotesi di un'associazione tra l'assunzione materna di lamotrigina e schisi facciali, è stato effettuato uno studio caso-controllo utilizzando il database EUROCAT (gruppo di lavoro sui farmaci antiepilettici costituito dai dati di 19 registri di popolazione tra i quali il Registro IMER) nel periodo 1995-2005, con una copertura della popolazione europea pari a 3,9 milioni di nati. Uno studio di validazione ha identificato un rischio 6 volte superiore di spina bifida associato all'uso di acido valproico, confermando che i dati EUROCAT possono identificare i noti rischi associati ai classici antiepilettici.

Lo studio EUROCAT non ha evidenziato un rischio incrementato di schisi facciali isolate rispetto ad altre malformazioni associate all'esposizione a lamotrigina in monoterapia (OR=0,67, 95% CI 0,10-2,34). Sebbene il database EUROCAT abbia permesso di utilizzare il più ampio campione di nati malformati esposti ad antiepilettici finora studiato, l'esposizione a lamotrigina è ancora poco frequente e pertanto non può essere determinato con precisione un definito rischio di specifiche malformazioni, rendendo necessaria una continua farmacovigilanza di questo farmaco.

Un'analisi dei farmaci riportati nel database del Registro IMER nel periodo 2003-2005 (2205 casi malformati: 1606 nati e 599 interruzioni), mostra che l'esposizione a farmaci (incluso anche vitamine/ferro) nel corso della gravidanza è segnalata in circa il 30% (672/2205) dei casi malformati con una media di 1,9 farmaci (1272/672) nei casi esposti. Se si escludono i 294 casi nei quali è indicata solo l'assunzione di vitamine e ferro, 379 casi (379/2205: 17%) riportano assunzione di farmaci prescritti in gravidanza, dei quali 72 casi (3%: 72/2205 casi totali o l'11% :72/672 casi esposti) riportano farmaci per patologie croniche materne (principalmente diabete materno e asma).

Tra i 672 casi esposti, circa il 62% presenta un'esposizione nel corso del I° trimestre costituita nella grande maggioranza da vitamine e ferro (45%), seguita da farmaci del sistema cardiovascolare (11% ; prevalentemente isoxsuprina in oltre la metà dei casi), analgesici (8%) e antimicrobici (4%).

6.1 Consulenza teratologica

In molti paesi sono operativi servizi di informazione teratologica, alcuni di pubblica consultazione e altri riservati a personale medico, che forniscono dati documentati e aggiornati di specifiche banche dati o di letteratura sugli eventuali rischi riproduttivi dei farmaci e/o di altri agenti teratogeni (quali esposizioni professionali, patologie infettive e croniche materne) (11). I servizi di informazione teratologica possono inoltre raccogliere dati prospettici, definiti e controllati, sull'uso dei farmaci in gravidanza e fornire nuovi spunti di ricerca.

Il Registro IMER, in collaborazione con l'U.O. di Genetica Medica dell'Azienda Ospedaliero Universitaria (AOSP) di Ferrara, ha effettuato attività di consulenza teratologica fornendo informazioni ai medici generici o specialisti che seguono la donna in gravidanza o in età fertile. La modalità di richiesta di consulenza teratologica prevede la compilazione di una apposita modulistica (appendice 2) che include i dati anagrafici della paziente, l'eventuale presenza di patologie croniche e abitudini voluttuarie, la data dell'ultima mestruazione e/o datazione ecografica e specificazione dell'esposizione alle sostanze presunte teratogene o mutagene, come segue:

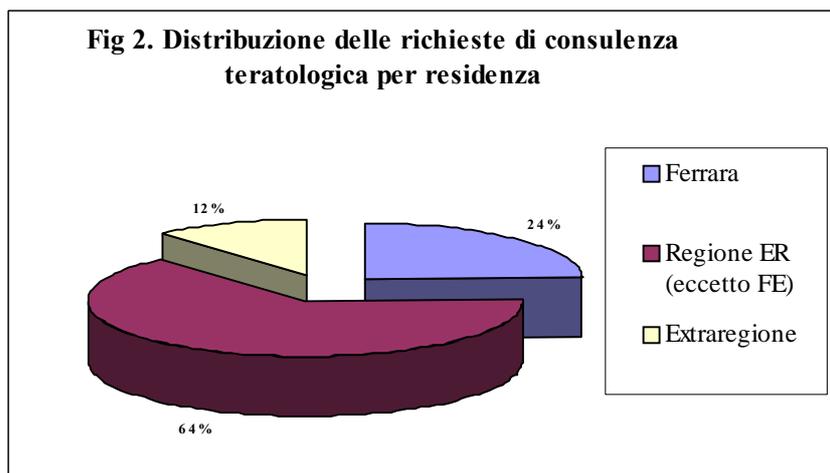
- modalità, periodo di assunzione e dosaggio dei farmaci
- malattie materne che hanno indicato l'assunzione dei farmaci o che costituiscano di per sé un possibile rischio embriofetale
- malattie infettive contratte nel corso della gravidanza che possano costituire un possibile rischio embriofetale: data della presunta esposizione (all'agente infettivo o vaccino) ovvero epoca di comparsa dell'esantema ovvero copia di test di laboratorio attestanti la sieroconversione
- sostanze chimiche per esposizioni ambientali/professionali: nome dei composti, modalità di esposizione, quantità e durata, precauzioni poste in atto
- radiazioni, sia di tipo diagnostico che terapeutico, con "dose assorbita gonadi" per esposizioni al di fuori della gravidanza o della "dose assorbita embrionale" per esposizioni in gravidanza effettuata dalla Fisica Sanitaria competente.

Per ogni consulenza teratologica è fornita relazione scritta inviata tramite fax o via posta al medico richiedente che ha il compito di informare la donna esposta.

Tabella 1: N° delle sostanze presunte teratogene/mutagene richieste rispetto al totale delle consulenze

N° sostanze teratogene /mutagene	%
1	49,9
2	21,8
3	12,8
4	7,5
5	3,9
>5	4,2

Nel periodo 1999-2006 sono state effettuate 1556 consulenze teratologiche (con una media di almeno due specialità per consulenza teratologica; Tab. 1) con tendenza in crescita negli anni dovuto alla progressiva conoscenza del servizio sia nell'ambito del territorio locale che presso altre strutture situate nella regione Emilia Romagna e al di fuori di essa (Fig 1).



Le consulenze teratologiche nel 42% circa (647/1556) sono state richieste per esposizioni a farmaci utilizzati per il trattamento di patologie croniche materne (prevalentemente depressione ed epilessia). La categoria di farmaci più richiesta è costituita dal gruppo N (sistema nervoso) della classificazione ATC (in particolare psicolettici -N05-, antiepilettici -N03 e psicoanalettici -N06) (Tab 2), seguita dagli antimicrobici e dai farmaci utilizzati nell'apparato gastroenterico.

Tabella 2: Distribuzione delle sostanze presunte teratogene/mutagene

Farmaci	A. Apparato gastroenterico	11,2%
	B. Sangue ed organi emopoietici	1,3%
	C. Sistema cardiovascolare	4,5%
	D. Dermatologici	1,1%
	G. Sistema genito-urinario ed ormoni sessuali	6,0%
	H. Preparati ormonali sistemici	5,0%
	J. Antimicrobici per uso sistemico	14,1%
	L. Farmaci antineoplastici ed immunomodulatori	2,6%
	M. Sistema muscolo-scheletrico	8,9%
	N. Sistema nervoso	26,8%
	P. Farmaci antiparassitari, insetticidi e repellenti	1,7%
	R. Apparato respiratorio	7,1%
	S. Organi di senso	0,8%
V. Vari	0,4%	
Radiazioni ionizzanti (uso diagnostico)	3,7%	
Erboristici/prodotti da banco	1,5%	
Altri agenti fisici	1,2%	
Sostanze stupefacenti/alcool	0,8%	
Infezioni materne	0,6%	
Radio/chemioterapia	0,5%	
Altri agenti chimici	0,2%	

La quasi totalità delle richieste si riferisce ad un'esposizione materna in corso di gravidanza (in particolare nel corso del I° trimestre) mentre solo il 3% è preconcezionale e nel 2% si riferisce ad esposizioni nel partner maschile.

In ogni consulenza è stata indicata una valutazione del rischio teratogeno rispetto al rischio di malformazioni congenite della popolazione generale (che è pari al 2-3%). Nel 39% delle consulenze è stato stimato un rischio sovrapponibile a quello della popolazione generale, nel 51% è stato indicato un rischio teratogeno pari al 3-5% e nel rimanente 10% è stato quantificato un rischio significativamente incrementato (pari o superiore al 5%) soprattutto correlato all'esposizione ad antiepilettici.

Il Servizio di consulenza teratologica risponde ad una esigenza sia da parte del medico che della coppia, come dimostrato dall'aumento progressivo di richieste di consulenza nel periodo in esame. Per quanto riguarda il tipo e il numero di farmaci assunti per i quali viene richiesta consulenza teratologica, si osserva frequentemente l'esposizione simultanea a più composti, anche di natura diversa, che rende più difficile la stima del rischio. La scelta di fornire sempre una relazione scritta evita eventuali incomprensioni sempre possibili in un colloquio, specie telefonico, e fornisce garanzia all'utente sull'attendibilità della risposta, che a volte può risultare, per l'esigenza di precisione e completezza, di non immediata comprensione.

L'analisi ha evidenziato che la quasi totalità delle richieste di consulenza teratologica si riferisce ad un'esposizione in corso di gravidanza mentre solo il 3% è preconcezionale, indicando la necessità di una corretta informazione a tutte le donne esposte in età fertile, in particolare con storia anamnestica positiva per patologie croniche che richiedono terapia medica.

Un'apposito modulo per il follow up delle gravidanze esposte è stata inviata, insieme alla relazione scritta, ai colleghi medici che hanno richiesto la consulenza teratologica. Nel modulo sono riportate informazioni sull'esito di gravidanza (nato vivo, nato morto, aborto spontaneo o interruzione di gravidanza) e l'eventuale presenza di malformazioni congenite.

Il database del Registro IMER in collaborazione con il CEDAP ha permesso di effettuare il follow up dei casi (nati e interrotti) delle madri che avevano richiesto consulenza teratologica. E' stato creato un link dei dati anagrafici (data di nascita e residenza) delle madri che avevano afferrito al servizio di consulenza teratologica nel periodo 2003-2006 (846 consulenze teratologiche) con i dati dei malformati del registro IMER. La procedura ha permesso di identificare 10 casi con anomalie congenite (10/846: 1,2%, Tabella 3) nati da madri per le quali era stata richiesta consulenza teratologica.

Tabella 3: follow-up delle consulenze teratologiche con integrazione del Registro IMER

Caso	Esposizione farmacologica	Malformazione
1	Minoxidil (uso topico)	Coloboma irideo
2	Nandrolone	Difetto interventricolare
3	Eritrocina, Flumucil, Seretide diskus	45,X/46,X mar (Y)
4	Pentacol	Difetto interventricolare
5	Gas anestetici	Pierre Robin
6	Benzodiazepine, Efexor, Trittico, Serenase	Difetto interventricolare
7	Metimazolo	LEOPARD (ricorrenza familiare)
8	Eroina	Nevo
9	Golafair	Difetto interventricolare, arteria ombelicale unica
10	Vaccino rosolia	Labioschisi

Per informazioni e richiesta di consulenze teratologiche inviare la modulistica compilata (allegato 2) a :

Registro IMER
Servizio di consulenza teratologica - Registro IMER
via Fossato di Mortara 74 – 44100 Ferrara
Tel. n° 0532-236491 / 0532-974475
Fax n° 0532-236157
imer@unife.it

Bibliografia

- 1 . De Santis M, Straface G, Carducci B, Cavaliere AF, De Santis L, Lucchese A, Merola AM, Caruso A. Risk of drug-induced congenital defects. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2004 Nov 10;117(1):10-9.
2. Moretti M. Collection and analysis of drug safety data in pregnancy. *Can J Clin Pharmacol.* 2007 Winter;14(1):e34-6.
3. Bonati M, Bortolus R, Marchetti F, Romero M, Tognoni G. Drug use in pregnancy: an overview of epidemiological (drug utilization) studies. *Eur J Clin Pharmacol.* 1990;38(4):325-8
4. Medication during pregnancy: an intercontinental cooperative study. Collaborative Group on Drug Use in Pregnancy (C.G.D.U.P.). *Int J Gynaecol Obstet.* 1992 Nov;39(3):185-96.
5. Bakker MK, Jentink J, Vroom F, Van Den Berg PB, De Walle HE, De Jong-Van Den Berg LT. Drug prescription patterns before, during and after pregnancy for chronic, occasional and pregnancy-related drugs in the Netherlands. *BJOG.* 2006 May;113(5):559-68.
6. Carey JC, Martinez L, Balken E, Leen-Mitchell M and Robertson J. Determination of human teratogenicity by the astute clinician method: review of illustrative agents and a proposal of guidelines. *Birth Defects Res A* 2009 85:63-68.
7. Martínez-Frías ML. Postmarketing analysis of medicines: methodology and value of the spanish case-control study and surveillance system in preventing birth defects. *Drug Saf.* 2007;30(4):307-16.
8. Meijer WM, Cornel MC, Dolk H, de Walle HE, Armstrong NC, de Jong-van den Berg LT; EUROCAT Working Group. The potential of the European network of congenital anomaly registers (EUROCAT) for drug safety surveillance: a descriptive study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2006 Sep;15(9):675-82.
9. Dolk H, Jentink J, Loane M, Morris J, de Jong-van den Berg LT; EUROCAT Antiepileptic Drug Working Group. Does lamotrigine use in pregnancy increase orofacial cleft risk relative to other malformations? *Neurology.* 2008 Sep 2;71(10):714-22.
10. Holmes LB, Baldwin EJ, Smith CR, Habecker E, Glassman L, Wong SL, Wyszynski DF. Increased frequency of isolated cleft palate in infants exposed to lamotrigine during pregnancy. *Neurology.* 2008 May 27;70(22 Pt 2):2152-8.
11. Hancock RL, Koren G, Einarson A, Ungar WJ. The effectiveness of Teratology Information services (TIS). *Reprod Toxicol* 2007, 23:125-132.
12. AIFA- Farmaci in gravidanza-2005.

Allegato 1: Classificazione Anatomica Terapeutica Chimica: ATC

L'ATC e' un sistema di classificazione dei farmaci curato dal Nordic Council on Medicine e dal WHO/OMS Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology di Uppsala (Svezia). Nel sistema ATC i farmaci sono suddivisi in diversi gruppi in rapporto all'organo o apparato su cui agiscono, e delle loro proprietà chimiche, farmacologiche e terapeutiche (7).

La classificazione è articolata in 5 livelli gerarchici. Al primo livello, i farmaci sono divisi in 14 gruppi anatomici principali (contraddistinto da una lettera dell'alfabeto) e, all'interno di questi, in gruppi terapeutici principali (II livello, contraddistinto da un numero di 2 cifre). I livelli III e IV sono sottogruppi chimici/farmacologici/terapeutici (contraddistinti ciascuno da una lettera dell'alfabeto), mentre al V livello sono classificati i singoli principi attivi (contraddistinto da un numero di due cifre specifico per ogni singola sostanza chimica).

Per esempio, le preparazioni a base di nifedipina sono classificate con il codice C08CA05, come segue:

C	Sistema cardiovascolare	I livello
C08	Calcioantagonisti	II livello
C08C	Calcioantagonisti selettivi con prevalente effetto vascolare	III livello
C08CA	Derivati diidropiridinici	IV livello
C08CA05	Nifedipina	V livello

Di seguito sono riportati i 14 "Gruppi Anatomici Principali":

• A	Apparato gastrointestinale e metabolismo
• B	Sangue ed organi emopoietici
• C	Sistema cardiovascolare
• D	Dermatologici
• G	Sistema genito-urinario ed ormoni sessuali
• H	Preparati ormonali sistemici, esclusi gli ormoni sessuali
• J	Antimicrobici generali per uso sistemico
• L	Farmaci antineoplastici ed immunosoppressori
• M	Sistema muscolo-scheletrico
• N	Sistema nervoso centrale
• P	Farmaci antiparassitari
• R	Sistema respiratorio
• S	Organi di senso

I prodotti farmaceutici sono classificati sulla base dell'uso terapeutico (indicazione) principale, seguendo il principio che tutti i prodotti con formulazione analoga, cioè paragonabili per ingredienti, dose unitaria e via di somministrazione, possono avere un solo codice ATC. Tuttavia, uno stesso principio attivo può ricevere più di un codice ATC nel caso siano presenti prodotti chiaramente diversi per

indicazione terapeutica, dosaggio e via di somministrazione. Per esempio, le preparazioni di etilestradiolo a dosaggio più basso utilizzate nella terapia ormonale sostitutiva sono classificate nel gruppo G03 (apparato genito-urinario-ormoni sessuali), mentre le preparazioni a dosaggio più alto si trovano nel gruppo L02 (antineoplastici-terapia endocrina); vari farmaci, come antibiotici, antistaminici o corticosteroidi, sono classificati in gruppi diversi a seconda che le preparazioni siano per uso sistemico, dermatologico, oftalmico, ecc.

L'utilizzo della classificazione ATC permette l'effettuazione di statistiche sull'uso dei farmaci.

Allegato 2:Scheda Utente

Data della richiesta di consulenza.....

Cognome e Nome.....

Data e Luogo di nascita.....

Residenza Via/Piazza

Comune..... Prov.....

TelCell.....

Data u.m..... Data u.m.....
(anam.) (ecografica)

Malattie croniche¹.....

Attività lavorativa¹.....

Altro¹ (es abitudini voluttuarie).....

Firma del soggetto esposto o della partner

.....

Firma/timbro del medico richiedente

.....

Numero di Fax del medico richiedente

.....

Tel/Cellulare del medico richiedente (per comunicazioni)

.....

¹ La raccolta di questi dati è estremamente utile per la corretta consulenza teratologica

² Le risposte di consulenze vengono inviate via fax entro 72 ore lavorative al suddetto numero.
In accordo con la vigente normativa il medico è garante del rispetto della privacy.

³ In caso di mancato ricevimento di risposta entro 4 giorni si prega di ricontattare il servizio.

Nel caso il Servizio sia impossibilitato a fornire risposta verrà inviato, al ricevimento del FAX o entro il più breve tempo possibile, un fax con il riferimento di Servizi di Teratologia consultabili.

Scheda Farmaci, Radiazioni, Vaccini

Utente

Farmaci¹

Nome commerciale	Principio attivo	Dal	Al	Posologia	Via di somministrazione					
					OS	IM	EV	SC	AE	TOPIC
.....	●	●	●	●	●	●
.....	●	●	●	●	●	●
.....	●	●	●	●	●	●
.....	●	●	●	●	●	●
.....	●	●	●	●	●	●
.....	●	●	●	●	●	●
.....	●	●	●	●	●	●
.....	●	●	●	●	●	●
.....	●	●	●	●	●	●
.....	●	●	●	●	●	●
.....	●	●	●	●	●	●
.....	●	●	●	●	●	●

Radiazioni²

Esposizione diagnostica/terapeutica	Dal	Al
.....		
.....		
.....		

Vaccini

Nome commerciale	Principio attivo	Dal	Al	Posologia	Via di somministrazione				
					OS	IM	SC	AE	Altro
.....	●	●	●	●	●
.....	●	●	●	●	●
.....	●	●	●	●	●

¹ Lo schema può essere utilizzato anche per esposizione ad droghe o alcolici
² Per le radiazioni è necessario provvedersi di una dose assorbita embrionale (per esposizioni in gravidanza) o gonadi (preconcezionale) da richiedersi alla Fisica Sanitaria competente (presso la sede ove è avvenuta l'esposizione ovvero competente su base provinciale)
³ Per esposizioni terapeutiche a radiazioni può essere utile l'invio dello schema radioterapico

Scheda Follow up

Utente.....

Data consulenzaData u.m.

Aborto ●

Spontaneo ● Indotto: IVG ● ITG ●

Data..... Settimane di gestazione.....

Motivo

Parto ●

Pre-termine ● A termine ● Post-termine ●

Data..... Settimane di gestazione.....

Nato vivo ● Nato morto ●

Peso.....LunghezzaCirc. cranica.....

Complicanze neonatali No ● Si ●

.....
.....

Anomalie congenite No ● Si ●

.....
.....

Altre informazioni

.....

Tel/Cellulare del medico curante

7. Malformazioni e inceneritori: il Progetto Monitor

Dr.ssa Silvia Candela

Unità di Epidemiologia Dipartimento di Sanità Pubblica Azienda USL di Reggio Emilia

Premessa

Il tema dello smaltimento dei rifiuti è critico nelle società avanzate, caratterizzate da consumi elevati e produzioni crescenti e pone numerosi problemi di natura tossicologica, ecologica e di compatibilità con lo sviluppo del territorio.

Le evidenze relative agli effetti sulla salute degli impianti di incenerimento rifiuti sono ancora inadeguate, così come non sono ancora esaustive le informazioni relative a qualità e quantità delle sostanze emesse, per tecnologia utilizzata e tipologia dei rifiuti trattati.

La considerazione della incertezza connessa con i risultati dei lavori scientifici sugli effetti dell'inquinamento da inceneritori, insieme con la consapevolezza della preoccupazione presente in larga parte della popolazione, ha indotto gli Assessorati regionali "Ambiente e Sviluppo Sostenibile" e "Politiche per la Salute", in collaborazione con gli Enti Locali e con ARPA, a realizzare un progetto per "l'organizzazione di un Sistema di sorveglianza ambientale e l'effettuazione di una valutazione epidemiologica" che interessa le aree circostanti gli impianti di incenerimento dei rifiuti solidi urbani. Il progetto, il cui nome è "Monitor" ("Monitoraggio degli inceneritori nel territorio dell'Emilia-Romagna") (1) riguarda le aree e le popolazioni prossime agli otto impianti di incenerimento di rifiuti solidi urbani presenti nella regione (nelle province di: Piacenza, Reggio Emilia, Modena, Bologna, Ferrara, Ravenna, Forlì e Rimini) ed è composto da sette Linee di Progetto, relative sia agli aspetti ambientali che a quelli sanitari, che di seguito si sintetizzano:

Il Progetto Monitor

a) Monitoraggio ambientale (Linea Progettuale 1 e 2):

- valutare le emissioni ai camini degli inceneritori e la qualità dell'aria nelle zone adiacenti, con particolare attenzione alla tipologia di inquinanti emessi da questi impianti (metalli pesanti, IPA, ossidi di azoto e di zolfo, ossido di carbonio, acido cloridrico, diossine e furani, idrocarburi aromatici),
- elaborare una mappa di ricaduta degli inquinanti emessi dagli inceneritori e dalle altre principali fonti di inquinamento ambientale (traffico, altre attività produttive), utilizzando sia modelli teorici che misure su matrici ambientali, al fine di identificare aree di iso-concentrazione

b) Valutazione dell'esposizione della popolazione (Linea Progettuale 3)

- referenziare geograficamente i residenti nelle aree su cui insistono gli impianti e descriverne le caratteristiche socio-demografiche;
- categorizzare la loro esposizione in relazione ai risultati ambientali;

c) Valutazione epidemiologica degli effetti sulla salute (Linea Progettuale 4)

- descrivere lo stato di salute della popolazione, sia in relazione ai gradienti di esposizione che ad un adeguato gruppo di controllo, utilizzando indicatori di effetto

- a breve (effetti riproduttivi, ricoveri ospedalieri) e a lungo termine (mortalità, incidenza dei tumori)
- effettuare lo studio di mortalità della coorte dei lavoratori occupati nella conduzione degli impianti in oggetto
- d) Studio degli effetti tossicologici (Linea Progettuale 5)
- valutare l'aria ambiente in prossimità dell'inceneritore, confrontata con l'area urbana e rurale, in relazione all'induzione di processi infiammatori acuti e cronici, e agli effetti sulla mutagenesi e cancerogenesi indotti dal particolato
 - valutare la variazione del rischio cancerogeno attuale indotto dalla composizione dell'aria prossima all'inceneritore rispetto alle aree adiacenti.
- e) Definizione dei criteri per la Valutazione di Impatto sulla Salute (Linea Progettuale 6)
- mettere a punto un modello di stima dell'impatto sanitario da usare per la valutazione preventiva di impianti, anche diversi dagli inceneritori, che ARPA e SSR si troveranno ad analizzare in futuro. Tale modello potrà essere utilizzato sia in fase autorizzativa sia in fasi precedenti l'autorizzazione, all'interno di valutazioni più articolate e complesse quali la valutazione di impatto ambientale (VIA), la valutazione ambientale strategica (VAS) e la valutazione di impatto per la salute (VIS).
- f) Aspetti di comunicazione (Linea Progettuale 7)
- individuare tipologie e modalità di comunicazione alla popolazione relativamente a:
 - stato di avanzamento del progetto
 - risultati parziali e definitivi
 - predisporre i materiali relativi

La letteratura sugli effetti riproduttivi

Nell'ambito di questo vasto progetto lo studio degli effetti sulla salute occupa un ruolo importante, sia per la modalità di approccio (indagine degli effetti a breve e a lungo termine) che per l'accuratezza della valutazione dell'esposizione dei singoli soggetti, assicurata dal lavoro in stretto contatto con i ricercatori ARPA, che garantiscono un ottimo livello di approfondimento sul tema.

Tra i possibili effetti sulla salute connessi all'esposizione a inquinanti emessi dagli inceneritori hanno rilievo quelli relativi agli esiti riproduttivi, ma anche per essi il livello di evidenza prodotto non è sufficiente.

Uno studio giapponese (2) condotto su 63 inceneritori con livelli di emissione di diossine molto elevati ha analizzato gli eventi riproduttivi avversi in un raggio di 10 Km. dalla sorgente. Nessuno degli eventi studiati (basso peso alla nascita, mortalità infantile, neonatale e neonatale precoce nel loro complesso e da malformazioni congenite, aborto spontaneo totale e associato a malformazioni congenite), è risultato significativamente aumentato nei primi due Km. di raggio. Una riduzione significativa ($p < 0,05$) del rischio a 10 Km. di distanza dall'inceneritore è stata tuttavia rilevata per la mortalità infantile e da malformazioni congenite.

In uno studio francese su 94.239 nati, residenti in 70 municipalit  con inceneritori di rifiuti, e 470.369 non esposti (3)   stato rilevato un lieve eccesso, RR: 1,09 non significativo, di malformazioni. Alcuni sottogruppi di anomalie maggiori, schisi facciali e uropatie ostruttive, erano significativamente pi  frequenti negli esposti, ma gli stessi AA sottolineano l'impossibilit  dello studio a individuare l'inceneritore come causa di questo eccesso.

Pi  recentemente un lavoro americano (4) valuta il ruolo dell'inquinamento e delle condizioni socio-economiche nel determinare il basso peso e la nascita pretermine, rilevando il ruolo delle condizioni socio-economiche svantaggiate su entrambi gli esiti in esame e dell'inquinamento atmosferico sul basso peso.

Lo studio sugli effetti riproduttivi nel progetto Monitor

La popolazione in studio   quella dei nati nell'area di 4Km di raggio centrata su ciascuno degli otto inceneritori, nel periodo 2003-2006.

L'indirizzo di residenza del neonato   stato georeferenziato e sono stati individuati i livelli di esposizione connessi a ogni indirizzo. A tal fine, per l'attribuzione dei valori di concentrazione a ciascuno dei civici residenziali nei quali vi   almeno un neonato incluso nella popolazione di studio sono state utilizzate le simulazioni modellistiche effettuate su tutti i siti tramite un modello di dispersione degli inquinanti di tipo "quasi-gaussiano" (ADMS-Urban).

Effetti, confondenti e fonti

Gli effetti considerati sono: basso peso alla nascita, prematurit , rapporto tra sessi alla nascita, gemellarit , malformazioni congenite.

Tra questi l'alterazione del rapporto tra sessi alla nascita e l'incremento delle nascite gemellari sono effetti segnalati da alcuni lavori in letteratura (5,6) come possibili indicatori di un inquinamento da sostanze chimiche, anche non elevato. Il basso peso, la prematurit  e le malformazioni congenite sono invece gli effetti tradizionalmente studiati per la loro possibile associazione con l'inquinamento atmosferico da fonti diverse. Le malformazioni congenite sono, ovviamente, l'effetto pi  pesante per l'impatto sulla vita del nato e della sua famiglia e, per questa ragione, rappresentano anche l'esito che maggiormente   oggetto di attenzione da parte dell'opinione pubblica.

La fonte principale delle malformazioni congenite  , ovviamente, l'IMER: il Registro ha fornito il database su cui saranno compiute le analisi, insieme con tutta la disponibilit  a una consulenza in sede di analisi per l'interpretazione corretta dei risultati. A integrazione dei dati IMER saranno ricercati anche i casi di malformazioni diagnosticati successivamente alla prima settimana, entro il primo mese, segnalati dalle Schede di Dimissione Ospedaliera (SDO).

Per l'analisi degli effetti riproduttivi saranno considerati come possibili confondenti: per la madre - età materna alla nascita, parità, utilizzo di tecniche di riproduzione assistita; per entrambi i genitori - cittadinanza, scolarità e occupazione. Queste informazioni sono desumibili dal database Cedap (Certificato di Assistenza al Parto), il cui record è stato acquisito per ogni neonato.

Analisi

Saranno effettuate sia analisi separate per ogni popolazione indagata sia analisi complessive sul pool delle popolazioni, effettuando confronti esterni all'area e confronti interni.

Per i controlli esterni saranno calcolati i Rischi Relativi degli effetti in studio per tutto il periodo considerato. La popolazione di riferimento sarà costituita da quella provinciale per l'analisi di ogni area separatamente e da quella regionale per l'analisi del pool delle popolazioni in studio, con aggiustamento per i diversi confondenti.

Per i confronti interni sarà valutata la distribuzione dei tassi nell'area, in relazione ai livelli di esposizione indagati, e saranno calcolati i Rischi Relativi di ogni livello di esposizione confrontato con il livello a esposizione minima, applicando il modello di regressione logistica, con correzione per i confondenti.

Conclusioni

I risultati dello studio sugli effetti riproduttivi saranno disponibili entro la metà del 2009. Per la numerosità dei siti in studio e, quindi, della popolazione coinvolta, per l'accuratezza della valutazione dell'esposizione e per la buona qualità dei dati sanitari utilizzati per l'analisi riteniamo che possano fornire un contributo apprezzabile alla conoscenza degli effetti dell'inquinamento degli impianti di incenerimento dei rifiuti, utile sia per la comunità scientifica che per la collettività nel suo insieme.

Bibliografia

1. <http://www.arpa.emr.it/moniter/>
2. Cordier S., Chevrier C., Robert-Gnansia E. et al. Risk of congenital anomalies in the vicinity of municipal solid waste incinerators. *Occup Environ Med* 2006; 61: 8-15.
3. Tango T., Fujita T., Tanihata T., et al. Risk of adverse reproductive outcomes associated with proximity to municipal solid waste incinerators with high dioxin emission levels in Japan. *J Epidemiol* 2004; 14: 83-93.
4. Zeka A., Melly SJ, Schwartz J. The effects of socioeconomic status and indices of physical environment on reduced birth weight and preterm births in Eastern Massachusetts. *Environmental Health* 2008, 7:60
5. van Larebeke NA, Sasco AJ, Brophy JT, Keith MM, Gilbertson M, Watterson A. Sex ratio changes as sentinel health events of endocrine disruption. *Int J Occup Environ Health*. 2008 Apr-Jun;14(2):138-43
6. Obi-Osius N, Misselwitz B, Karmaus W, Witten J. Twin frequency and industrial pollution in different regions of Hesse, Germany. *Occup Environ Med*. 2004 Jun;61(6):482-7

8. Coordinamento Nazionale dei Registri di Malformazioni congenite

Coordinamento Nazionale dei Registri delle Malformazioni Congenite

P. Carbone, D. Pierannunzio, D. Taruscio

Centro Nazionale Malattie Rare, Istituto Superiore di Sanità, Roma

Introduzione

Le malformazioni congenite (MC), includono una grande varietà di patologie. Molte di queste sono rare e per alcune la diagnosi e la registrazione sono molto difficoltose (Kogevinas e Sala, 1998). La rarità di molti difetti congeniti rende difficoltosi studi epidemiologici su larga scala e crea la necessità di coordinare le ricerche.

I sistemi di rilevazione delle MC

Le MC hanno una posizione di primario interesse socio-sanitario dovuta all'incremento percentuale quale causa di mortalità e di patologia cronica grave infantile ed alla dimostrazione dell'effetto teratogeno prodotto da taluni agenti infettivi, prodotti chimici e malattie materne. Inoltre, possono essere considerate anche come possibile indicatore dello stato ambientale consentendo pertanto di individuare idonee misure di prevenzione in questo campo (Ministero della Salute, 1999).

In questo contesto i Registri delle Malformazioni Congenite (RMC) rappresentano un utile strumento per la valutazione, la sorveglianza, la prevenzione e la programmazione e possono dunque contribuire in modo originale ad ancorare i sistemi sanitari da una parte allo stato di salute della popolazione e dall'altra alla verifica di efficacia delle azioni di prevenzione intraprese.

Inoltre i RMC assumono una particolare rilevanza strategica in riferimento alla possibilità di integrare i propri dati rilevati sul territorio da loro coperto, con altri sistemi di registrazione delle MC dando vita a network nazionali ed internazionali, che, attraverso la condivisione delle loro banche dati possono permettere studi epidemiologici su larga scala anche su MC rare e molto rare.

Queste opportunità di ricerca creano la necessità di mettere a punto dei sistemi di coordinamento che hanno il compito di cercare di armonizzare sistemi di rilevazione e registrazione delle MC che, nascendo come realtà autonome, possono presentare rilevanti differenze sia da un punto di vista delle modalità di classificazione e codifica delle MC, sia in termini metodologia di rilevazione dei casi e quindi di qualità dei dati rilevati.

A livello internazionale opera l'International Clearinghouse for Birth Defect Surveillance and Research (ICBDSR <http://www.icbdsr.org>). Si tratta di un network (una "rete") di registri mondiali, fondato nel 1974 a Helsinki, Finlandia, e affiliato all'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) dal 1986.

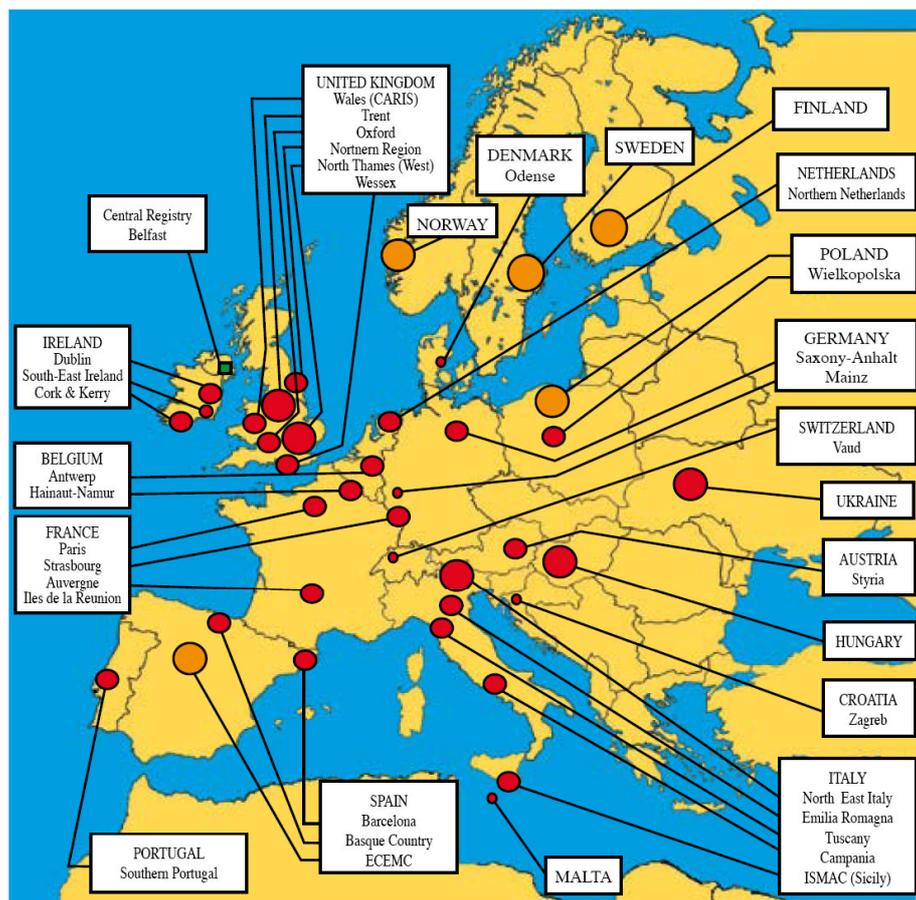
Il Centro di Coordinamento delle attività della Clearinghouse è stato istituito a Bergen, in Norvegia, ma dal 1992 è stato trasferito a Roma.

Attualmente fanno parte dell'ICBDSR 46 Registri appartenenti a tutti i continenti.

L'European Registration of Congenital Anomalies and Twins (EUROCAT <http://www.eurocat.ulster.ac.uk/>) è invece un network di registri europei avviato nel 1979 sotto il controllo della Comunità Europea il cui Centro di Coordinamento è a Brussels.

L'EUROCAT si prefigge di creare un archivio di informazioni epidemiologiche sulle MC in Europa, di monitorare le variazioni di frequenza, di costruire dei tassi di prevalenza dei difetti alla nascita in popolazioni definite, di valutare l'impatto della diagnosi prenatale, dell'Interruzione Volontaria della Gravidanza (IVG) e dei programmi di prevenzione primaria.

Oggetto della rilevazione EUROCAT è la registrazione dei nati vivi, nati morti e IVG con la sorveglianza dei casi con difetti congeniti, anomalie cromosomiche, disordini metabolici, rilevati nel periodo perinatale (o in periodi successivi fino al compimento del primo anno di vita), riferiti a popolazioni geograficamente definite.



● Full Member ● Associate Member

Size of circle

- < 10,000 births per year
- 10,000 - 40,000 births per year
- > 40,000 births per year

Registri EUROCAT (da www.eurocat.ulster.ac.uk/index.html)

I primi programmi di registrazione delle MC attivati in Italia risalgono alla fine degli anni '70 come il Registro della regione Emilia Romagna (IMER), il Registro delle regione Toscana (RTDC) e il Registro del Nord Est Italia (NEI). Il Registro delle regione Campania (RCDC) e della Sicilia (ISMAC) hanno avviato la loro attività di registrazione e rilevazione nei primi anni '90.

La lunga esperienza e le numerose collaborazioni internazionali hanno portato questi registri ad essere considerati dalla comunità scientifica tra i sistemi di rilevazione migliori a livello internazionale, sia per capacità di copertura che per complessità/complementarietà organizzativa (Kallén, 1988). Inoltre non è secondario ricordare che questi registri partecipano, ormai da molti anni, ai due più importanti sistemi internazionali di sorveglianza, ICBDSR e EUROCAT, facendo dell'Italia uno dei paesi più presenti e attivi nel settore.

Sull'esempio dei registri che da oltre 30 anni sono impegnati nella sorveglianza delle MC altri sistemi di registrazione sono stati attivati più recentemente: il Registro della regione Lombardia, il Registro ASL Mantova, il Registro della regione Piemonte, ed il Registro della regione Calabria.

La piena operatività di questi registri regionali potrebbe permettere una buona copertura del territorio nazionale consentendo di sorvegliare circa 400.000 nascite/anno che, seppure non omogeneamente distribuite, rappresenterebbero circa il 70 % dei nati nel nostro paese.



I sistemi di rilevazione e registrazione delle Malformazioni Congenite in Italia.

Così come per altri Registri di patologia anche per i Registri delle Malformazioni Congenite il maggior problema attuale è quello di definire le linee di sviluppo nella direzione di incrementare ed ottimizzare l'utilizzo del patrimonio di dati, di informazioni e di conoscenze.

Ogni sistema di rilevazione delle MC rappresenta una realtà autonoma sia da un punto di vista strutturale/organizzativo che di natura metodologica/operativa (modalità di rilevazione, gestione, archiviazione ed analisi dei dati). Allo stesso tempo produce rapporti annuali secondo modelli non standard.

Alla luce di quanto detto i responsabili dei RMC in Italia hanno ritenuto importante la realizzazione di un punto di riferimento nazionale dotato di caratteristiche sia organizzative che tecnico-scientifiche per avviare una attività di Coordinamento delle attività dei registri attualmente attivi in Italia, obiettivo questo molto spesso dichiarato ma altrettanto frequentemente non pienamente realizzato in concreto.

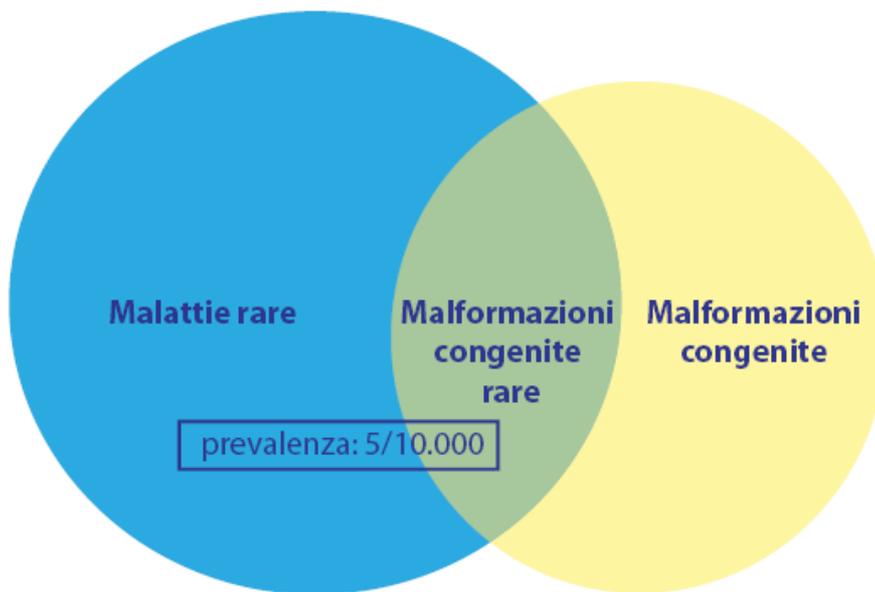
Nel corso degli anni l'Istituto Superiore di Sanità (ISS) in più occasioni ha affrontato e sviluppato attività di ricerca epidemiologica collaborativa finalizzata allo studio delle MC.

Nel 1987 è stato pubblicato dall'ISS un rapporto nazionale sulle MC dall'Indagine Policentrica sulle Malformazioni Congenite (IPIMC). L'IPIMC era una attività di ricerca epidemiologica collaborativa finalizzata allo studio delle MC iniziata nel 1977. Costituita da un Centro di Coordinamento Nazionale, da Centri di coordinamento locali e da circa 150 circa Unità Operative Locali (ospedali, cliniche universitarie e private dotate di reparti di maternità, nido, neonatologia distribuiti sul territorio nazionale). L'IPIMC ha rappresentato il primo tentativo di sorveglianza multicentrica su base nazionale (Mastroiacovo e A. Spagnolo, 1987 e Meli, Spagnolo, Gruppo collaborativo dei registri Italiani sulle malformazioni congenite, 1993). L'IPIMC ha però interrotto la propria attività nel 1995.

Fino al 1990 i registri regionali hanno collaborato, su base volontaria, con un centro di coordinamento con sede a Firenze. Nel 1990 i RMC hanno cercato una forma di coordinamento stabile presso il Laboratorio di Epidemiologia e biostatistica dell'ISS. Obiettivo era quello di creare un archivio nazionale delle MC basato su un set di dati il più possibile controllati ed omogenei. Successivamente nel 1993 è stato pubblicato sempre sottoforma di Rapporto ISTISAN, un primo tentativo di sorveglianza nazionale che coinvolgeva i RMC (Ministero della Salute, 1999).

Nel 2001 sul panorama nazionale della sorveglianza sanitaria viene istituito presso l'ISS il "Registro Nazionale delle Malattie Rare" (DM 18 maggio 2001 n.279, art 3).

Le MC nel loro insieme non sono eventi rari, infatti complessivamente e considerando sia forme lievi che gravi colpiscono circa il 3-5% di tutti i nati. Se però stringiamo il nostro campo di osservazione molte di esse considerate singolarmente rappresentano patologie più o meno rare.



Malformazioni congenite e malattie rare

Nel corso degli ultimi anni il Centro Nazionale Malattie Rare (CNMR - ISS), che coordina il Registro Malattie Rare, ha pertanto avviato diverse attività collaborative con i Registri Regionali delle Malformazioni Congenite, collaborazioni che hanno portato alla pubblicazione di altri importanti documenti scientifici.

Nel 2002 è stato pubblicato un Rapporto su 44 MC rare relative al periodo 1992-99 che ha visto la preziosa collaborazione dei registri delle MC (Bianchi e Taruscio, 2002).

Ancora nel 2006 un'altra pubblicazione ha offerto dati aggiornati di distribuzione e frequenza delle MC riconosciute e/o ipotizzate sensibili all'acido folico (Pierini et al, 2006).

Il CNMR, in relazione alle numerose collaborazioni intraprese negli anni si è posto quindi come naturale interlocutore con i RMC e ha assunto sempre più un ruolo di riferimento per gli stessi.

In questo contesto il 18 gennaio 2008 il CNMR ha organizzato presso l'ISS una riunione con tutti i responsabili dei RMC per promuovere ed avviare un'attività di sorveglianza integrata delle malformazioni congenite su base nazionale funzionale alla possibilità di mettere a punto un modello di Report Nazionale condiviso e concordato dai vari RMC attivi o in corso di attivazione. A tale evento hanno partecipato anche alcuni esponenti del Ministero della Salute (Direzione generale del flusso informativo) e dell'Istituto Nazionale di Statistica (Servizio Sanità e Assistenza).

In questa sede sono state messe le basi per la costituzione di un Coordinamento stabile dei registri delle MC presso il CNMR. Il Coordinamento è costituito sia da rappresentanti di ciascun registro, del CNMR del Ministero e dell'ISTAT.

Il Coordinamento a partire dalla sua costituzione si è posto i seguenti obiettivi:

- la sorveglianza e l'analisi dei dati di morbosità e la loro pubblicazione periodica attraverso un report comune e condiviso;
- l'organizzazione di iniziative scientifiche di valorizzazione intorno all'attività dei registri;
- la formazione permanente del personale sanitario coinvolto in tutte le attività che ruotano attorno al registro;
- il dialogo con gli organismi scientifici e di governo sulle misure e sugli studi da intraprendere più utili alle decisioni di sanità pubblica.

Da un punto di vista operativo il Coordinamento ha definito la costituzione di tre gruppi di lavoro che si occuperanno di quelle che sono state considerate le priorità più urgenti da affrontare. I tre gruppi di lavoro sono:

Gruppo di lavoro 1 – Definizione di un dataset minimo condiviso e elaborazione periodica di un report nazionale utile ai fini della sanità pubblica

Gruppo di lavoro 2 – Valutazione del potenziale informativo e dell'integrazione (linkage) delle fonti sanitarie correnti sulle MC (RMC, Schede di Dimissione Ospedaliera, Certificati di assistenza al parto, ecc)

Gruppo di lavoro 3 - Classificazione e codifica delle MC

Parallelamente a queste attività sono in fase di progettazione delle pagine web dedicate alle MC, ai RMC e più in generale alle attività del Coordinamento. La messa a punto di un sito sulle MC rappresenta infatti un punto di estrema importanza per dare visibilità alle attività attualmente in corso e a tutto il movimento dei Registri Regionali delle MC e in particolare a quelle sistemi di registrazione che ancora non possiedono un proprio sito internet.

Le pagine web saranno organizzate in un sottosito dell'attuale sito del CNMR (<http://www.iss/cnrmr.it>) e avranno un propria homepage dalla quale si potrà accedere a diverse sezioni (Figura 4):

- sezione 1 - Le malformazioni congenite
- sezione 2 - La situazione in Italia: registri
- sezione 3 - Il Coordinamento Nazionale
- sezione 4 - Network internazionali
- sezione 5 - Pubblicazioni
- sezione 6 - Area riservata
- sezione 7 - Link
- sezione 8 - In rilievo

The screenshot shows the homepage of the website 'Registri Malformazioni Congenite' (www.iss.it). The header includes the site name and logo, and the responsible person, 'Domenica Taruscio'. The main content is organized into several columns:

- Left Column:** Contains navigation links for 'Le Malformazioni Congenite', 'La situazione in Italia: registri', and 'Il coordinamento nazionale'.
- Center Column:** Features the 'Centro Nazionale Malattie Rare CNMR' logo and a 'In rilievo' section with news items, such as a workshop in December 2008 and another in October 2007.
- Right Column:** Includes sections for 'Network internazionali', 'Pubblicazioni', 'Area riservata' (with a lock icon indicating restricted access), and 'Link'.
- Footer:** Contains a site map, contact information, and a language selector (Italiano/Inglese).

Homepage del sito internet dei Registri delle malformazioni congenite

Dalle sezioni principali si potrà accedere a delle sottosezioni dove sarà possibile consultare e scaricare dei documenti di approfondimento delle varie tematiche trattate.

Una peculiarità del sito sarà la presenza di un'area ad accesso riservato "Sezione 6-Area riservata". A questa sezione potranno accedere solo soggetti autorizzati e che sono quindi in possesso delle credenziali di autenticazione.



Area riservata

Effettua il login per accedere all'Area riservata.

Utente:

Password:

[Torna ad inizio pagina \[0\]](#)

Sezione 6 Area ad accesso riservato

Questa sezione rappresenta una risorsa estremamente utile ed importante. Infatti sarà un'area di condivisione di attività comuni e concertate, come quelle attualmente in corso per i gruppi di lavoro, e permetterà l'accesso esclusivamente ai membri e partecipanti del Coordinamento e tutti coloro che in vario modo collaborano alle attività di programma e di progetto del Coordinamento stesso.

Conclusioni

In considerazione di tutte le attività già avviate, la mission del Coordinamento è quella di promuovere un'attività di sorveglianza integrata e valutazione epidemiologica delle MC, assumendo un ruolo di riferimento nazionale sia organizzativo che metodologico per i registri già attivi e soprattutto per quelli in corso di attivazione e sviluppo.

Il Coordinamento dei registri delle MC intende infatti proporre una politica di sviluppo dei Registri Regionali al fine di assicurare, un monitoraggio continuo ed completo di dati di morbosità e di mortalità relativi alle MC in tutto il territorio nazionale. Allo stesso tempo, attraverso un piano di diffusione delle dell'informazione raccolta dai registri, intende produrre pareri e proposte di sanità pubblica atte a definire valide ed efficaci strategie di prevenzione dei difetti congeniti per le istituzioni locali, regionali e nazionali.

Bibliografia

Bianchi F., Taruscio D. (a cura di), 2002. Registro nazionale malattie rare. Epidemiologia di 44 malformazioni congenite rare in Italia. Rapporto ISTISAN 02/36

Centro Nazionale Malattie Rare (CNMR-ISS) Ultima consultazione del sito internet (<http://www.iss/cnmr.it>) dicembre 2008

European Registration of Congenital Anomalies and Twins (EUROCAT). Ultima consultazione del sito internet (<http://www.euocat.ulster.ac.uk/>) dicembre 2008

International Clearinghouse for Birth Defect Surveillance and Research (ICBDSR) Ultima consultazione del sito internet (<http://www.icbdsr.org>) dicembre 2008

Kallén B. Different Types Of Birth Defects Registries. In: Kallén B. Eds, Epidemiology Of Human Reproduction. Boca Raton, Florida, Crc Press, 1988; 76-77

Kogevinas M., Sala M., 1998. Pesticides And Congenital Malformations - How Many Studies Will It Take To Reach A Conclusion? Scand. J. Work Environ. Health. 24(6): 445-447.

Mastroiacovo P. e Spagnolo A. (a cura di), 1987. Sistema di sorveglianza sulle malformazioni congenite attuato dall'IPIMC (Indagine Policentrica sulle Malformazioni Congenite) negli anni 1978-84. Rapporto ISTISAN 87/43

Meli P., Spagnolo A., Gruppo collaborativo dei registri Italiani sulle malformazioni congenite (a cura di), 1993. Sorveglianza delle malformazioni congenite in Italia (1986-1993). Rapporto ISTISAN 93/39

Ministero Della Salute- Dipartimento Della Prevenzione Ufficio V, 1999. "Rapporto Del Gruppo Di Lavoro Per Le Malformazioni Congenite All'on.Le Ministro Della Sanita" (Istituito Con D.M. 29 Aprile 1998)

Pierini A., Bianchi F., Salerno P., Taruscio D. (a cura di), 2006. Registro nazionale malattie rare: malformazioni congenite e acido folico. Rapporto ISTISAN 06/34

9. Contributi scientifici del Convegno IMER 11 aprile 2008

Nel CD allegato al presente Report sono stati inseriti anche i contributi scientifici presentati nel convegno annuale 2008 tenutosi a Bologna l'11 Aprile.



11 Aprile 2008

Auditorium - Regione Emilia Romagna

XXI Convegno IMER

30 ANNI DI INDAGINE
SULLE MALFORMAZIONI CONGENITE
IN EMILIA ROMAGNA

Convegno:

30 anni di dati IMER - E. Calzolari

Il clinico e le malformazioni congenite - C. Romano

Come è cambiata l'assistenza al bambino con malformazioni:

- Le cardiopatie congenite - G. Cocchi
- Le anomalie craniofacciali - C. Magnani
- Diagnosi e management prenatale delle anomalie congenite - N. Rizzo

Uso dei dati dei registri di malformazione per studi di epidemiologia ambientale - F. Luberto

Tavola Rotonda:

Interventi preordinati

D. Taruscio - Istituto Superiore di Sanità

E. Verdini - Regione Emilia Romagna

C. Tamburini - Ufficio Statistica Ministero Salute

R. Boldrini - Ufficio Statistica Ministero Salute

M. Loghi - ISTAT - Servizio Sanità e Assistenza



Registri Malformazioni Congenite:

S. Bianca: ISMAC

Indagine Siciliana Malformazioni Congenite

F. Bianchi - A. Pierini: RTDC

Registro Toscano Difetti Congeniti

E. Calzolari - F. Rivieri: IMER

Indagine sulle Malformazioni Congenite in Emilia Romagna

D. Concolino:

Registro Malformazioni Congenite Regione Calabria

P. Ricci - V. Pironi:

Osservatorio Epidemiologico ASL Mantova

G. Scarano: RCDC

Registro Campano Difetti Congeniti

G. Tagliabue - P. Contiero:

Malformazioni Congenite Lombardia

R. Tenconi: NEI

Registro Nord Est Italia

D. Tiberti:

Servizio Sovrazonale Epidemiologia Regione Piemonte

Con il Patrocinio di:

Assessorato Politiche per la Salute della Regione Emilia Romagna

Segreteria Organizzativa: Gruppo IMER
Via Fossato di Mortara, 74 - 44100 Ferrara - tel. 0532-974475 E-mail: imer@unife.it



ECM - sono stati richiesti i crediti formativi per: Medici, Biologi, Tecnici di Laboratorio Biomedico, Infermieri, Ostetriche, Assistenti Sanitari.

Partecipazione al Congresso: gratuita

Iscrizione: le iscrizioni pervenute alla segreteria organizzativa entro il 21.03.08 per e-mail (imer@unife.it) o via fax (0532 236157) avranno diritto alla colazione di lavoro. La scheda di iscrizione è disponibile sul sito: <http://www.unife.it/imer/>

N.B.: In accordo con la lesse sulla privacy, sono state tolte ai contributi scientifici i contributi iconografici riferiti a singoli pazienti

*Finito di stampare
Febbraio 2009*