

## Sorveglianza delle malformazioni congenite in Italia: un approfondimento nella provincia di Siracusa

## Surveillance of congenital malformations in Italy: an investigation in the province of Siracusa

Fabrizio Bianchi,<sup>1</sup> Sebastiano Bianca,<sup>2</sup> Nunzia Linzalone,<sup>1</sup> Anselmo Madeddu<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Sezione di epidemiologia, Istituto di fisiologia clinica del CNR, Pisa

<sup>2</sup> Indagine siciliana malformazioni congenite e Servizio genetica, Dipartimento materno-infantile, Ospedale «G. Garibaldi», Catania

<sup>3</sup> Registro territoriale di patologia della provincia di Siracusa, Siracusa

Corrispondenza: Nunzia Linzalone, Sezione di epidemiologia, Istituto di fisiologia clinica del CNR, Pisa, via Moruzzi 1, 56124 Pisa, Italy; tel. +39 050 3153462; fax: +39 050 3152095; e-mail: linuzia@ifc.cnr.it

### Cosa si sapeva già

■ L'aumento della frequenza di malformazioni congenite è stato ripetutamente associato a esposizioni sia a teratogeni sia a mutageni. Più di recente è cresciuto l'interesse per il ruolo che gli interferenti endocrini giocherebbero nell'eziologia di alcune malformazioni, in particolare dell'ipospadia.

### Cosa si aggiunge di nuovo

■ Lo studio, effettuato in un'area a elevato rischio ambientale con presenza documentata o ipotizzabile di sostanze teratogene, mutagene e di interferenti endocrini, ha messo in evidenza eccessi di prevalenza di malformazioni. In particolare sono risultati assai elevati gli eccessi di ipospadie.

### Riassunto

**Obiettivo:** offrire una sintesi sullo stato della sorveglianza delle malformazioni congenite in Italia e un approfondimento nella provincia di Siracusa, con lo scopo di contribuire alla definizione di una metodologia per lo studio dello stato di salute di popolazioni residenti in aree ad alto rischio di crisi ambientale.

**Partecipanti:** con gli autori, che svolgono funzione di coordinamento nazionale dei registri delle malformazioni congenite, hanno collaborato l'Indagine siciliana sulle malformazioni congenite (ISMAC) e il Registro territoriale di patologia della provincia di Siracusa.

**Disegno e setting:** i dati rilevati dal registro ISMAC sono stati utilizzati per calcolare la prevalenza dei nati malformati del periodo 1991-2000, residenti nei comuni della provincia di Siracusa, e confrontati con i dati analoghi osservati nel resto della provincia di Siracusa (RSP), nella Sicilia Orientale (ESR) e con la prevalenza media osservata dai Registri del Nord-Est Italia, Emilia-Romagna, Toscana e Campania (IR).

I confronti sono stati effettuati per il totale delle malformazioni rilevate e per gruppi di malformazioni (escludendo i

gruppi con meno di 10 casi nella provincia nel decennio). Inoltre sono stati valutati statisticamente l'eterogeneità fra comuni della provincia e i *trend* temporali.

**Outcome principale:** malformazioni congenite, totali, in gruppi e selezionate.

**Risultati:** per il totale delle malformazioni è emerso un risultato al limite della significatività nei comuni di Augusta-Priolo-Melilli rispetto agli *standard* IR ed ESR (rapporto standardizzato di morbosità  $RSM_{IR} = 1,1$ ;  $RSM_{ESR} = 1,2$ ) e statisticamente significativo rispetto a RSP (rapporto tra prevalenze  $RP_{RSP} = 1,9$ ). La stessa area è risultata in eccesso significativo per le ipospadie, sia nei confronti degli *standard* esterni che verso il resto della provincia ( $RSM_{IR} = 1,9$ ;  $RSM_{ESR} = 2,4$ ;  $RP_{RSP} = 2,5$ ) e per le anomalie del sistema digerente ( $RSM_{IR} = 2,1$ ;  $RSM_{ESR} = 1,9$ ;  $RP_{RSP} = 2,6$ ).

**Conclusione:** sulla base dei risultati ottenuti è stato attivato uno studio caso-controllo sulle patologie osservate in eccesso ed è in corso di elaborazione un protocollo per la sorveglianza di patologie sensibili in aree riconosciute a rischio ambientale. (*Epidemiol Prev* 2004; 28 (2): 87-93)

**Parole chiave:** malformazioni congenite, sorveglianza, rischio ambientale

### Abstract

**Objective:** the study describes briefly the current situation of the surveillance of congenital anomalies in Italy and gives an insight into the province of Siracusa in order to better characterise health status of populations residing in an area at high environmental risk.

**Participants:** the authors, who coordinate the Italian registries

of congenital malformations, have collaborated with the Eastern Sicily Registry of congenital malformations (ISMAC) and the registry of diseases of the Siracusa province.

**Design and setting:** data collected by the ISMAC Registry were used to calculate the prevalence of malformed newborns, resident in the municipalities of the province of Siracusa between 1991-2000. This prevalence was compared to that observed in

the rest of the Siracusa province (RSP), in the whole area covered by the ISMAC Registry (ESR) and to the mean prevalence at birth of the North-East, Emilia Romagna, Toscana and Campania Registries (IR). Comparisons were made for all malformations and for groups of malformations (with the exclusion of groups with a 10 year frequency <10 cases in the province of Siracusa). In addition, heterogeneity among the municipalities of the province and temporal trends were statistically tested.

**Main outcome measures:** total, groups and specific congenital malformations.

**Results:** Results were statistically borderline considering all malformations when the Priolo-Augusta-Melilli area was com-

pared to IR and ESR (standardized morbidity ratio  $SMR_{IR}=1.1$ ,  $SMR_{ESR}=1.2$ ) and statistically significant when compared to RSP (prevalences ratio  $PR_{RSP}=1.9$ ). Significant excesses resulted in this area also for hypospadias ( $SMR_{IR}=1.9$ ,  $SMR_{ESR}=2.4$ ,  $PR_{RSP}=2.5$ ) and anomalies of the digestive system ( $SMR_{IR}=2.1$ ,  $SMR_{ESR}=1.9$ ,  $PR_{RSP}=2.6$ ).

**Conclusion:** Following these results a case-control study on malformations observed in excess has been activated and a protocol for the surveillance of sensitive diseases in areas at environmental risk is being elaborated.

(Epidemiol Prev 2004; 28 (2): 87-93)

**Key words:** congenital malformations, surveillance, environmental risk

## Introduzione

Il registro delle malformazioni congenite (RMC) è uno strumento sanitario complesso che rileva informazioni riferite a specifici eventi e ha diversi scopi, sinteticamente riportati in tabella 1.

La rete italiana dei registri dei difetti congeniti al momento si avvale della partecipazione di sei registri che operano su aree regionali o sub regionali, con caratteristiche di sorveglianza sintetizzate nella tabella 2.

Gli eventi oggetto di registrazione sono:

- interruzioni volontarie di gravidanza (IVG) a seguito di diagnosi prenatale di malformazioni congenite (MC) fino alla 24<sup>a</sup> settimana di gestazione (IVG<sup>mc</sup>), per le quali viene compilata una apposita scheda di rilevazione;
- morti fetali dalla 20<sup>a</sup> settimana di gestazione (nati morti, NM);
- nati vivi (NV) in cui la MC viene accertata alla nascita o in periodo post-natale.

La diversa capacità di copertura della popolazione *target* e di registrazione degli eventi diagnosticati in epoca prenatale, neonatale e post-neonatale ha rappresentato il maggior limite di confrontabilità e cumulabilità dei dati rilevati dai registri, sebbene la situazione abbia registrato un sensibile progresso a iniziare dal 1996, e dal 2000 tutti i registri includono i casi rilevati nei nati e nelle IVG (si veda la tabella 2).

La rete nazionale di sorveglianza produce stime di prevalenza per anomalie congenite specifiche e per gruppi di anomalie, utilizzabili come valori di riferimento (*baseline*) per valutazioni nel tempo e per confronti tra registri, entro registri o tra aree selezionate.

La disponibilità di dati di prevalenza, riferiti ad ambiti territoriali vasti e a periodi di tempo sufficientemente estesi, per i quali venga verificata l'omogeneità spaziale e temporale, costituisce il patrimonio informativo di base per attuare indagini e sviluppare interpretazioni per situazioni osservate in ambiti spaziali e/o temporali circoscritti (per esempio regionali o provinciali).

Fonti utili di dati sono i rapporti elaborati a livello nazionale dal Registro delle malattie rare presso l'Istituto superiore di sanità<sup>1</sup> e a livello internazionale dal network EUROCAT<sup>2</sup> e dal-

l'International Clearinghouse for Birth Defects Monitoring System<sup>3</sup> dei quali tutti i registri italiani fanno da tempo parte. Nel presente studio è stata effettuata un'indagine sulla distribuzione nel tempo e nello spazio della prevalenza alla nascita dei nati malformati nei comuni della provincia di Siracusa, in quanto interessata dalla presenza di un'area ad alto rischio di crisi ambientale (decreto ministeriale, legge 08.07.1986 n. 349). Finalità prioritaria dell'indagine è stata quella di verificare l'esistenza o meno di differenze nelle prevalenze osservate in un arco temporale rispetto a *standard* di riferimento, con particolare attenzione alle malformazioni congenite riportate dalla letteratura in associazione con la diffusione ambientale di sostanze chimiche con attività teratogena e/o di alterazione endocrina.

A tale proposito vale la pena ricordare che tra i vari esiti d'interesse, le ipospadie risultano essere tra quelle più volte ri-

- ➔ Produzione di dati di prevalenze/incidenze attraverso la sorveglianza in continuo degli esiti di gravidanze entro aree territoriali definite e sulla base di criteri standardizzati, in modo da rendere confrontabili i risultati ottenuti
- ➔ Produzione di dati utili per la crescita delle conoscenze sulla diagnosi e cura delle condizioni oggetto di rilevazione
- ➔ Costituzione di un substrato essenziale per la programmazione e l'effettuazione di ricerche in campo sperimentale, epidemiologico e clinico, con l'obiettivo primario di accrescere le conoscenze sui fattori di rischio e sulla storia naturale delle malattie
- ➔ Formulazione di elementi d'indirizzo e base organizzativa per la realizzazione di esperienze formative rivolte al personale del settore materno infantile e della sanità pubblica.

Tabella 1. Scopi e attività principali dei registri delle malformazioni congenite attivi in Italia.

Table 1. Major aims and activities of the Italian Registries of Congenital Anomalies.

Registro	Acronimo	Area coperta	Anno di attivazione	Numero nati sorvegliati/anno	Anno inizio registrazione IVG
Lombardia	RLDC	Lombardia Nord	1996	30.000	2000
Nord Est	NEI	Veneto Friuli VG. Trento, Bolzano	1989	55.000	1992
Emilia Romagna	IMER	regione	1981	25.000	1996
Toscana	RTDC	regione	1980	27.000	1992
Campania	RCDC	regione	1991	50.000	1996
Sicilia	ISMAL	Sicilia orientale	1991	17.000	2000
6 Registri				204.000	

\* media arrotondata del triennio 1998-2000

Tabella 2. Quadro sinottico delle caratteristiche dei registri delle malformazioni congenite attivi in Italia.

Table 2. Brief synopsis of the main features of the Italian Registries of Congenital Anomalies.

portate in studi di esposizione fetale a sostanze chimiche di sintesi con attività endocrina, come riportato anche nella recente rassegna di Toppari e collaboratori.<sup>4</sup>

Attualmente si assiste a una forte crescita di interesse per l'identificazione di interferenti endocrini ambientali in grado di alterare lo sviluppo riproduttivo maschile e per lo studio sulle dosi a cui essi inducono effetti dannosi nell'uomo.<sup>4-6</sup>

Il presente lavoro si propone di:

- descrivere la distribuzione geografica e temporale, tra gli anni 1991-2000, della prevalenza alla nascita di malformazioni congenite in residenti nei Comuni della provincia di Siracusa,
- effettuare una valutazione statistica delle differenze delle prevalenze osservate per la provincia di Siracusa rispetto a riferimenti esterni e nei tre comuni costieri di Augusta, Priolo e Melilli (A-P-M), rispetto al resto della provincia e a dati di riferimento esterni, in quanto quest'area è inclusa nell'elenco nazionale delle aree a rischio per la presenza di un grande polo petrolchimico.

### Materiali e metodi

Il flusso informativo utilizzato per lo studio è costituito dalle schede di registrazione del Registro ISMAC, compilate negli ospedali di nascita e nei centri di secondo livello (cardiologie, chirurgie pediatriche) della provincia di Siracusa e delle province limitrofe, relativamente ai nati malformati residenti nella provincia di Siracusa, e dai dati rilevati dal registro territoriale di patologia della provincia di Siracusa. Per soggetti con diagnosi complessa o imprecisata sono state recuperate le cartelle cliniche e fatte valutare da un gruppo di esperti genetisti.

Non sono stati inclusi i dati relativi alle interruzioni di gravidanza a seguito di diagnosi prenatale di malformazione (IVG<sup>mc</sup>), perché non disponibili in quanto uno specifico programma di registrazione delle IVG<sup>mc</sup> è stato attivato solo a partire dal 2000.

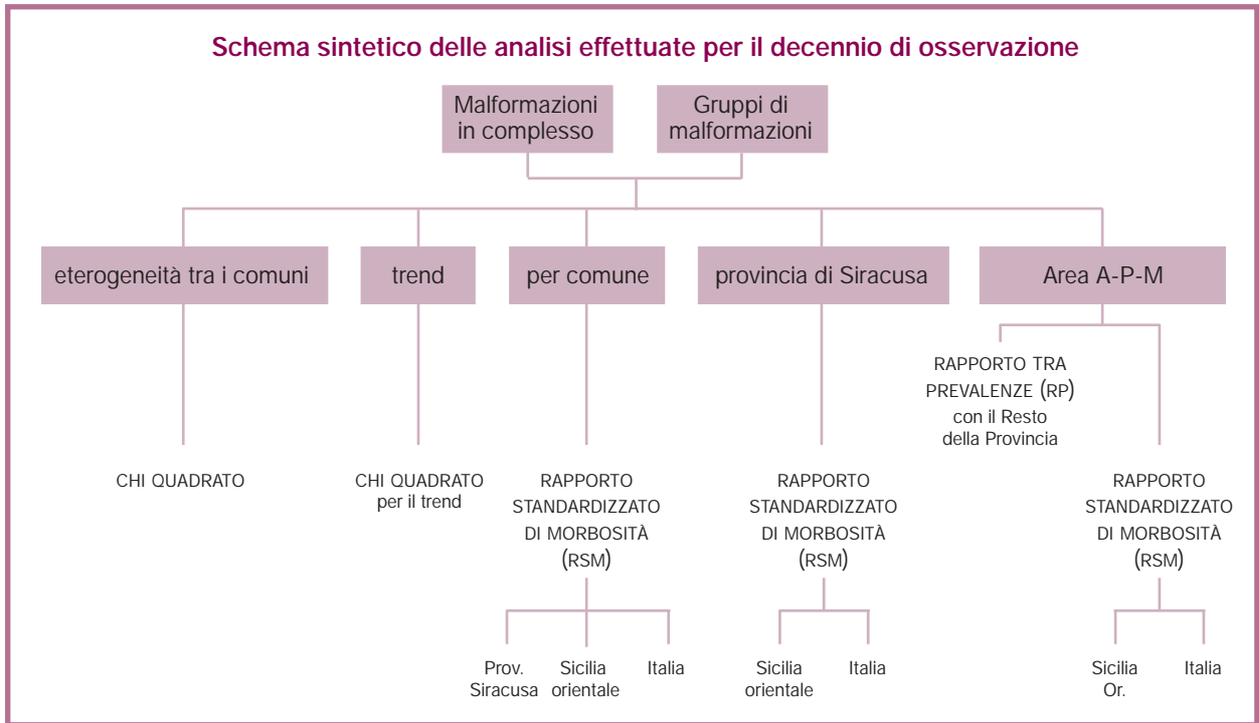
I tassi di prevalenza alla nascita delle malformazioni considerate sono stati calcolati utilizzando denominatori forniti dalle anagrafi comunali e relativi ai nati vivi e morti nel decennio 1991-2000, residenti nei comuni della provincia, per un totale di 44.586 neonati.

I casi sono stati codificati e classificati in gruppi (tabella 3) secondo quanto previsto dal sistema Internazionale di Codifica delle Malattie (ICD IX revisione).

Malformazioni analizzate per gruppo	Codifica ICD 9
Sistema nervoso (incluso anencefalia spina bifida, encefalocele, idrocefalia)	740-742
Occhio	743
Orecchio	744
Cardiovascolare	745-747
Apparato respiratorio	748
Schisi facciali	749
Apparato digerente	750-751
Ipospadie (incluso epispadie)	752
Apparato urinario (incluso agenesia/disgenesia renale, rene policistico, estrofia vescica)	753
Arti (incluso sindattilia (escluso 2-3 dito) polidattilia, assenza /riduzione arti, piede torto vero escluso piede torto posturale e dislocazione congenita dell'anca)	754-755
Parete addominale e diaframma (incluso onfalocele, gastroschisi, ernia diaframmatica)	756
Tegumenti	757
Cromosomi (incluso sindrome di Down, trisomie 13 e 18)	758

Tabella 3. Gruppi di difetti analizzati e codifica internazionale.

Table 3. Groups of malformations and relevant international codes.



Come *standard* di confronto sono stati utilizzati i tassi relativi agli stessi raggruppamenti riportati dal Registro ISMAC nella Sicilia orientale e dalla media dei Registri del Nord Est Italia, Emilia Romagna, Toscana, Campania (o da alcuni di essi, quando il dato non era disponibile per tutti).

Come *standard* per le ipospadie è stato utilizzato il dato del Registro Toscano Difetti Congeniti in quanto comprendente le forme più lievi, che sono oggetto di rilevazione anche da parte del registro siciliano.

I dati sono stati analizzati per il totale delle malformazioni incluse e per gruppi di malformazioni (escludendo i gruppi

con frequenza inferiore a 10 casi nel decennio nella provincia di Siracusa), valutando statisticamente :

- la disomogeneità tra comuni nel decennio,
- la disomogeneità tra anni per l'intera provincia,
- le differenze tra la prevalenza alla nascita osservata nel decennio in ciascun comune, nell'intera provincia e nell'area A-P-M e gli *standard*.

Per i raggruppamenti con presenza di casi con sindrome e con familiarità nota le analisi sono state effettuate sia escludendo, sia includendo tali soggetti. I rapporti tra casi osservati e attesi sulla base dei tassi *standard* (RSM) sono corre-

**891 CASI REGISTRATI**

<p><b>297 CASI ESCLUSI DALL'ANALISI:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 19 (2,1%) perché residenti fuori provincia</li> <li>• 25 (2,8%) perché non valutabili a causa di non definizione diagnostica</li> <li>• 212 (23,8%) perché portatori di condizioni non malformative (<i>criptorchidismo mono e bilaterale, dislocazione congenita dell'anca, altre condizioni non malformative</i>)</li> <li>• 41 (4,6%) con piede torto posturale</li> </ul>	<p><b>TRA I 594 CASI INCLUSI SONO STATI OSSERVATI:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 1 (0,2%) a eziologia ambientale nota (a)</li> <li>• 20 (3,4%) classificati come sindromici (b)</li> <li>• 28 (4,7%) con familiarità riportata (c)</li> <li>• 545 (91,7%) ed eziologia ignota (d)</li> </ul>
---	---

---

*(a): le cause delle condizioni anomale sono fattori ambientali (tra cui sostanze tossiche) che esplicano la loro attività patogena durante la vita endouterina causando embriopatie nel primo trimestre di gravidanza e fetopatie nel secondo e terzo trimestre; (b): soggetti con malformazioni complesse associate ad anomalie di grandi organi (cuore, reni, intestino,) a schisi facciali, o a malformazioni del sistema nervoso centrale; (c): anomalie presenti in parentela di primo grado; (d): le cause delle condizioni anomale non sono note*

dati di limiti di confidenza al 95% secondo la distribuzione di Poisson.

Per l'area A-P-M la prevalenza alla nascita è stata posta a rapporto con quella del resto della provincia di Siracusa (RP= Rapporto tra Prevalenze), e vengono riportati i limiti di confidenza al 95% secondo la distribuzione di Poisson.

Il test chi-quadro per la verifica dell'eterogeneità della distribuzione di frequenza tra comuni (numero di nati malformati e nati normali per comune) viene presentato allo scopo di descrivere e caratterizzare meglio l'intera provincia di Siracusa, comprensiva della sottoarea ad alto rischio di crisi ambientale con i tre comuni di Augusta-Priolo-Melilli, che include il polo petrolchimico. Il test chi-quadro per il *trend* è stato effettuato per valutare l'andamento annuale della frequenza su base provinciale (numero di nati malformati e numero di nati normali per anno), soprattutto allo scopo di verificare incrementi o decrementi di rilevazione e registrazione.

## Risultati

Tra i casi rilevati dal Registro ISMAC sono stati esclusi quelli con criptorchidismo mono e bilaterale, dislocazione congenita dell'anca, piede torto di tipo posturale, perchè condizioni non considerate malformative per le quali non si dispone peraltro di tassi di riferimento validi per effettuare confronti.

Per i casi inclusi è stata valutata la presenza/assenza di eziologia ambientale nota e la familiarità per anomalie congenite.

### Malformazioni in complesso

Considerando i 594 nati malformati residenti nella provincia di Siracusa nel decennio in analisi, si osserva una prevalenza alla nascita di 133,2/10.000, significativamente inferiore al valore osservato nel registro Siciliano orientale (182/10.000; RSM = 0,7; IC 95% 0,6-0,8) e nei registri Italiani (197/10.000; RSM = 0,7; IC 95% 0,6-0,7).

Nell'area di A-P-M il confronto del tasso osservato con il resto della provincia evidenzia un eccesso significativo pari a 1,9, mentre il confronto con il Registro Siciliano e i Registri Italiani mostra eccessi più modesti, ai limiti della significatività statistica (RSM=1,2 e RSM=1,1) (tabella 4).

L'eterogeneità tra comuni risulta altamente significativa ( $p < 0,000$ ), per i contributi in eccesso nei comuni di Augusta e Florida e in difetto di alcuni altri comuni caratterizzati da bassa o nulla numerosità.

L'analisi temporale dei tassi indica un decremento significativo di casi rilevati negli ultimi anni e in particolare nel 2000 ( $\chi^2_{trend} = 28,2$   $p < 0,001$ ).

### Gruppi di malformazione

Dall'analisi per gruppo emergono alcune patologie con prevalenze in eccesso statisticamente significativo rispetto ai riferimenti utilizzati per i confronti.

Per le ipospadie, la prevalenza alla nascita osservata nella provincia di Siracusa (20,0/10.000) è superiore al riferimento della Sicilia orientale (17,1/10.000; RSM = 1,2) e di poco inferiore al dato del Registro Toscano Difetti Congeniti

(21,3/10.000; RSM = 0,9) (tabella 4).

La prevalenza alla nascita nei tre comuni A-P-M risulta in eccesso statisticamente significativo rispetto a quella del resto della provincia di Siracusa (RP = 2,5), della Sicilia orientale (RSM = 2,4) e del registro toscano (RSM = 1,9) (tabella 4).

Per i difetti del digerente, la prevalenza alla nascita osservata nella provincia di Siracusa (11,2/10.000) è di poco inferiore al dato della Sicilia orientale (12,1/10.000; RSM = 0,9) e di allineato al riferimento dei registri italiani (11,2/10.000; RSM = 1,0). Anche in questo caso il confronto dei tre comuni A-P-M con il resto della provincia di Siracusa evidenzia un eccesso statisticamente significativo (RTP = 2,6), così come con la Sicilia orientale (RSM = 1,9) e con i registri italiani (RSMP = 2,1), seppure di più ridotta entità (tabella 4).

Per le malformazioni del sistema cardiocircolatorio sebbene si osservi un tasso provinciale in linea con il registro siciliano e significativamente inferiore allo *standard* dei registri italiani, la prevalenza alla nascita osservata nei tre comuni A-P-M risulta significativamente superiore al resto della provincia (RTP=1,8) e al registro siciliano (RSM=1,5).

L'analisi sulla disomogeneità delle prevalenze rilevate nei comuni evidenzia risultati significativamente eterogenei per le ipospadie, le anomalie dell'apparato digerente e del sistema cardiovascolare.

Tra i comuni con dati di frequenza in eccesso rispetto agli *standard*, il comune di Augusta e il complesso dei tre comuni di A-P-M risultano costantemente e significativamente più elevati nei confronti del dato medio della provincia di Siracusa e del registro siciliano. Rispetto al dato medio dei registri italiani l'eccesso si osserva per le ipospadie e le anomalie del digerente e non per i difetti cardiovascolari.

Per quanto riguarda l'andamento della prevalenza alla nascita nel tempo si segnalano *trend* decrescenti statisticamente significativi per le ipospadie e le anomalie cardiovascolari.

## Discussione

I risultati conseguiti sono caratterizzati da numerosi eccessi di rischio osservati prevalentemente nei tre comuni di Augusta, Priolo, Melilli, interessati dalla presenza dell'area ad alto rischio. Per l'insieme delle malformazioni e per le ipospadie e i difetti dell'apparato gastrointestinale, nell'area dei tre comuni è emersa una prevalenza alla nascita significativamente più elevata rispetto al resto della provincia di Siracusa e ai riferimenti del registro della Sicilia orientale e degli altri registri operanti in Italia.

I dati rilevati nella provincia di Siracusa sono prevalentemente più bassi rispetto a quanto riportato in Sicilia orientale e nei registri operanti in altre regioni. Questa osservazione indirizza a ipotizzare una sottostima del dato provinciale che tuttavia non appare interessare l'area dei tre comuni A-P-M, nei quali sono emersi eccessi di patologia, anche rilevanti, non solo rispetto al dato provinciale ma anche rispetto al dato dei registri di confronto.

In generale la rarità di molte malformazioni congenite e la ridotta dimensione della casistica complessiva analizzata sul decennio, rendono difficile apprezzare come statisticamente significativi eccessi di modesta entità.

Inoltre, la non inclusione delle interruzioni di gravidanza a seguito di diagnosi precoce di malformazione limita la possibilità di conseguire risultati validi per quei gruppi di patologia con più elevato impatto di diagnosi prenatale seguita da interruzione di gravidanza, come il sistema nervoso e l'urinario, che pure potrebbero essere di grande interesse in relazione a possibili associazioni di rischio ambientale.

Alcune considerazioni di maggior dettaglio sono sollecitate dagli eccessi di prevalenza emersi per le ipospadie, risultato concordante con altre osservazioni riportate in letteratura. Un incremento dei tassi è stato registrato in molti paesi europei fino agli anni ottanta e negli Stati Uniti fino agli anni novanta.<sup>4</sup> Per spiegare questi aumenti si è ipotizzato che la crescente diffusione ambientale di prodotti chimici con attività endocrina possa avere un ruolo causale poiché lo sviluppo sessuale e le funzioni riproduttive sono regolate da ormoni. Un numero crescente di sostanze chimiche ha mostrato una debole attività ormonale che assomiglia a quella di estrogeni, androgeni o loro antagonisti. La ricerca di tali agenti ha indicato tra le sostanze più comunemente disperse nell'ambiente i policlorobifenili (PCB), i composti policiclici aromatici, i composti fenolici, gli ftalati, le diossine, alcuni pesticidi e solventi organici organoclorurati, alcuni metalli pesanti.<sup>7,8</sup>

Più recenti studi suggeriscono inoltre che l'induzione di difetti dell'apparato riproduttivo in esperimenti di laboratorio sia il risultato di un'alterazione dell'equilibrio ormonale estrogeni-androgeni piuttosto che del livello assoluto di esposizione. Questo può indirizzare verso un'ipotesi basata sul fatto che l'esposizione a un livello anche molto basso di estrogeni ambientali possa indurre effetti avversi in concomitanza con una riduzione dell'attività degli androgeni. Seppur di grande interesse, l'attività sperimentale su questa ipotesi è molto limitata; risulta quindi ancora molto incerto quanto si può ricavare circa le dosi di esposizione che possono indurre effetti avversi.<sup>9</sup>

Da un punto di vista metodologico occorre inoltre tener conto che le ipospadie sono patologie sensibili a una diversa notificazione a causa di una ampia variabilità nei criteri di inclusione/esclusione delle diverse forme di difetto. I *trend* osservati nel mondo possono essere spiegati sia da differenze di registrazione e di diagnosi<sup>10</sup> sia da limiti nelle analisi dovute a molteplici fattori di distorsione e di confondimento.<sup>10-12</sup>

Nella presente indagine il tasso di *ipospadie* è risultato assumere un valore molto elevato, raramente ritrovabile nella letteratura scientifica (40,6/10.000 nati nei comuni di A-P-M e 58,1/10.000 nel comune di Augusta). Toppari *et al.*<sup>13</sup>

in una rassegna di studi hanno riportato un intervallo di prevalenza alla nascita di ipospadie da 0,37 a 41,0 per 10.000 nati, il valore massimo riportato dai 32 registri europei partecipanti a EUROCAT è 23,0/10.000 a Magonza nel periodo 1995-1999,<sup>2</sup> i valori massimi riportati dai registri aderenti alla ICBDMs nello stesso periodo sono 25,9/10.000 nella Repubblica Ceca e 34,5/10.000 in Israele,<sup>3</sup> ove è operante la pratica della circoncisione che consente uno *screening* accurato della popolazione.

Anche a riguardo dell'eccesso osservato nell'area a rischio rispetto ai riferimenti esterni per le malformazioni dell'apparato digerente, la valutazione dei risultati deve essere fatta con cautela, poiché sono incluse malformazioni potenzialmente influenzate da un'ampia variabilità di valutazione (per esempio per le stenosi intestinali e anali).

I difetti cardiovascolari risentono in modo rilevante della diversa capacità diagnostica delle forme lievi, specie dei difetti interventricolari, che rappresentano circa la metà del totale delle cardiopatie congenite. Complessivamente il dato registrato in Sicilia orientale, inclusa la provincia di Siracusa, risulta affetto da sottototificazione rispetto ai registri italiani, mentre il fatto che nei tre comuni A-P-M la prevalenza risulti allineata al dato italiano e significativamente superiore al resto della provincia e alla Sicilia orientale, è indicativo di una maggiore attenzione diagnostica nei presidi ospedalieri dell'area.

Il tipo di studio effettuato, osservazionale su scala comunale, e la mancanza di informazioni sull'esposizione individuale non permettono di stabilire se gli eccessi di malformazioni osservati siano ascrivibili a rischi ambientali presenti sul territorio e segnatamente ascrivibili all'attività del polo petrolchimico, sebbene i risultati ottenuti, le conoscenze generali sull'area in studio e l'analisi di dati di letteratura sono indicativi di una potenziale associazione di rischio.

L'indicazione di rischio per la salute riproduttiva dei residenti nell'area A-P-M assume maggior interesse se si tengono in considerazione i risultati dell'analisi di mortalità effettuata sulle aree a elevato rischio di crisi ambientale dal Gruppo Ambiente e Salute in Italia, recentemente pubblicato come supplemento di *Epidemiologia & Prevenzione*.<sup>14</sup> I limiti segnalati e i risultati ottenuti indirizzano a un approfondimento sugli eccessi osservati, al rafforzamento dell'azione di registrazione e all'implementazione di un sistema di monitoraggio territoriale su ambiente e salute, progettato allo scopo di sorvegliare patologie sensibili in aree riconosciute a rischio ambientale, per le quali siano rese disponibili informazioni sullo stato e sull'evoluzione delle matrici ambientali.

Uno studio retrospettivo sui casi con patologie in eccesso e nati normali di controllo, residenti nei comuni di Augusta, Priolo e Melilli è in corso su incarico della Procura della Repubblica di Siracusa.

	N. casi	Tasso / 10,000	Confronti con:						
			Sicilia orientale		Registri italiani		Prov. Siracusa <sup>(a)</sup>		
			RSM	IC 95%	RSM	IC 95%	RTP	IC 95%	
<b>Tot. Malformati</b>									
Provincia Siracusa	594	133,2	0,7	0,6-0,8	0,7	0,6-0,7			
Augusta-Priolo-Melilli	141	220,3	1,2	1,0-1,4	1,1	0,9-1,3	1,9	1,5-2,2	
<b>Ipospadi<sup>(b)</sup></b>									
Provincia Siracusa	89	21,5	1,2	0,9-2,4	0,9 <sup>(d)</sup>	0,7-1,2			
Augusta-Priolo-Melilli	26	40,6	2,4	1,6-3,5	1,9 <sup>(d)</sup>	1,2-2,8	2,5	1,6-3,9	
<b>Apparato digerente<sup>(c)</sup></b>									
Provincia Siracusa	50	11,2	0,9	0,7-1,2	1,0	0,8-1,4			
Augusta-Priolo-Melilli	15	23,4	1,9	1,1-3,2	2,1	1,2-3,5	2,6	1,4-4,7	

RSM: Rapporto standardizzato di morbosità, cioè rapporto tra casi osservati e casi attesi calcolati sulla base degli standard

RTP: Rapporto tra Tassi di Prevalenze, rappresenta la misura di quanto il tasso riferito ai comuni di Augusta, Priolo, Melilli è superiore o inferiore al tasso relativo al resto della provincia

IC: intervallo di confidenza al 95% basato sulla distribuzione di Poisson

(a) il confronto è con la provincia di Siracusa esclusi i comuni di Augusta, Priolo, Melilli; (b) sono esclusi 5 casi con familiarità nota, 2 casi sindromici e 2 con diagnosi non valutabile; (c) sono esclusi 3 casi sindromici e 2 con diagnosi non valutabile; (d) come standard è utilizzato il tasso riportato dal Registro Toscano Difetti Congeniti

Tabella 4. Confronti con gli standard per il totale e per gruppi di malformazioni, nel decennio 1991-2000, per la provincia di Siracusa (n. nati 44.586) e per i Comuni di Augusta, Priolo, Melilli (n. nati 6.401).

Table 4. Comparison of the standards for all forms and for groups of malformations between 1991-2000 in the province of Siracusa (births N=44.586) and in the Augusta, Priolo, Melilli area (births N=6.401).

Conflitti di interesse: nessuno.

Ringraziamenti Per la revisione di cartelle cliniche a fini di precisazione diagnostica ringraziamo Bruno Dallapiccola, Giovanni Neri, Corrado Romano e Alberto Chiapparino, per l'assistenza tecnico-segretariale Michela Rial.

## Bibliografia

1. Registro nazionale malattie rare. Epidemiologia di 44 malformazioni congenite rare in Italia. A cura di F. Bianchi e D. Taruscio. *Rapporto ISTISAN* 2002.
2. EUROCAT (European Surveillance of Congenital Anomalies), 2002. Report 8: Surveillance of Congenital Anomalies in Europe 1980-1999. <http://www.eurocat.ulster.ac.uk/>.
3. ICBDMs (International Clearinghouse for Birth Defects Monitoring Systems), 2002. Annual Report for 2002 with data for 2000. <http://www.icbd.org/>.
4. Toppari J, Haavisto AM, Alanen M. Changes in male reproductive health and effects of endocrine disruptors in Scandinavian countries. *Cad Saude Publica* 2002; 18(2): 413-20.
5. Sharpe RM. The 'oestrogen hypothesis' - where do we stand now? *Int J Androl* 2003; 26(1): 2-15.
6. *Global Assessment of the State of the Science of Endocrine Disruptors*. International Programme of Chemical Safety. Edited by T Damstra, S Barlow, A Bergman, R Kavlock, G Van der Kraak; 2002. <[http://www.who.int/pcs/emerg\\_site/edc/global\\_edc\\_TOC.htm](http://www.who.int/pcs/emerg_site/edc/global_edc_TOC.htm)>.
7. Van Tongeren M, Nieuwenhuijsen MJ, Gardiner K, Armstrong B, Vrijheid M, Dolk H, Botting B. A job-exposure matrix for potential endocrine-disrupting chemicals developed for a study into the association between maternal occupational exposure and hypospadias. *Ann Occup Hyg* 2002; 46(5): 465-77.
8. Sultan C, Balaguer P, Terouanne B, Georget V, Paris F, Jeandel C, Lumbroso S, Nicolas J. Environmental xenoestrogens, antiandrogens and disorders of male sexual differentiation. *Mol Cell Endocrinol* 2001;10;178(1-2): 99-105.
9. Sharpe RM. The 'oestrogen hypothesis' - where do we stand now? *Int J Androl* 2003; 26(1): 2-15.
10. Paulozzi LJ. International trends in rates of hypospadias and cryptorchidism. *Environ Health Perspect* 1999; 107(4): 297-302.
11. Dolk H, Vrijheid M, Armstrong B, Abramsky L, Bianchi F, Garne E, Nelen V, Robert E, Scott JE, Stone D, Tenconi R. Risk of congenital anomalies near hazardous-waste landfill sites in Europe: the EUROHAZCON study. *Lancet* 1998; 8;352(9126):423-27.
12. Toppari J, Kaleva M, Virtanen HE. Trends in the incidence of cryptorchidism and hypospadias, and methodological limitations of registry-based data. *Hum Reprod Update* 2001;7(3):282-6.
13. Toppari J *et al.* Male reproductive health and environmental chemicals with estrogenic effects. Danish Environmental Protection Agency. Copenhagen, Denmark. 1995, pp.166.
14. Martuzzi M, Mitis F, Biggeri A, Terracini B, Bertollini R. Ambiente e stato di salute nella popolazione delle aree ad alto rischio di crisi ambientale in Italia. *Epidemiol Prev* 2002; 26 (6) suppl: 1-56.