



Malformazioni congenite nei nati residenti nel Comune di Gela (Sicilia, Italia)

Congenital malformations in newborns residing in the Municipality of Gela (Sicily, Italy)

Fabrizio Bianchi,¹ Sebastiano Bianca,² Gabriella Dardanoni,³ Nunzia Linzalone,¹ Anna Pierini¹

¹ Sezione di epidemiologia, Istituto di fisiologia clinica, Consiglio nazionale delle ricerche, Pisa

² Sezione di genetica medica, Azienda ospedaliera «G. Garibaldi», Catania

³ Dipartimento osservatorio epidemiologico, Regione Sicilia, Palermo

Corrispondenza: Fabrizio Bianchi, Sezione di epidemiologia, Istituto di fisiologia clinica del CNR, Via Moruzzi 1, 56127 Pisa; tel. 050 3152100; fax 050 3152095; e-mail: fabrizio.bianchi@ifc.cnr.it

Cosa si sapeva già

■ L'aumento della frequenza di malformazioni congenite è stato più volte associato a esposizioni a teratogeni, a mutageni e a interferenti endocrini. Il ruolo di questi ultimi è ritenuto interessante nell'eziologia di malformazioni dei genitali maschili, in particolare delle ipospadie. Uno studio effettuato nell'area di Augusta-Priolo-Melilli aveva evidenziato un forte eccesso di ipospadie.

Cosa si aggiunge di nuovo

■ Lo studio effettuato nell'area a elevato rischio ambientale di Gela ha messo in evidenza numerosi eccessi di prevalenza di malformazioni congenite. In particolare è risultato molto elevato l'eccesso di ipospadie, in completo accordo con quanto precedentemente osservato nell'area di Augusta-Priolo-Melilli.

Riassunto

Obiettivo: effettuare uno studio epidemiologico descrittivo sulla prevalenza di nati con malformazioni congenite in un comune comprendente un sito di bonifica di interesse nazionale. Produrre conoscenze di base per definire e promuovere attività di approfondimento sia sul versante ambientale sia su quello sanitario.

Disegno e setting: studio epidemiologico descrittivo condotto nell'area del Comune di Gela (Sicilia, Italia), in cui è localizzato un sito industriale a elevato rischio di crisi ambientale.

Materiali: le informazioni relative ai nati con malformazioni congenite, vivi o morti, residenti nel Comune di Gela dal 1991 al 2002, sono state recuperate da diverse fonti: i flussi informativi correnti dalla locale azienda ospedaliera, l'elenco assistiti dei pediatri di base operanti nell'area di Gela, l'indagine siciliana delle malformazioni congenite (ISMAC), le schede delle dimissioni ospedaliere dell'Azienda policlinico dell'Università di Catania, un'indagine precedentemente commissionata dalla Procura della Repubblica di Gela per gli anni 1995-1996, l'archivio del reparto di ostetricia dell'azienda ospedaliera locale.

Risultati: sono stati rilevati 520 casi malformati su 13.060 nati, vivi e morti, con una prevalenza generale alla nascita pari a 398/10.000 nati, circa 2 volte significativamente superiore a quella riportata dal registro siciliano (182/10.000) e dai registri italiani (205/10.000). La distribuzione annuale è risultata significativamente eterogenea per il totale dei casi malformati, per

le malformazioni cardiovascolari, degli arti e per l'ipospadia. Risultati significativamente superiori ai riferimenti sono emersi per i difetti del sistema nervoso, cardiovascolare, urinario, digerente, dei tegumenti e per il totale dei malformati. I rapporti tra osservati e attesi hanno valori compresi tra 1,5 e 6,0 rispetto ai riferimenti ISMAC e tra 1,3 e 3,4 rispetto ai registri italiani.

Tra le malformazioni specifiche sono stati osservati eccessi statisticamente significativi rispetto ai dati di confronto per i difetti del tubo neurale, la microcefalia, l'ipospadia, l'idronefroosi e l'ernia diaframmatica. La prevalenza alla nascita di ipospadie di 56,7/10.000 è risultata significativamente superiore ai riferimenti di oltre 2,5 volte.

Conclusioni: la prevalenza alla nascita di ipospadie è risultata tra le più elevate mai riportate in letteratura. Una scarsa specificità di rilevazione (falsi positivi) potrebbe spiegare il rilevante aumento di nati con diagnosi di microcefalia.

I risultati ottenuti rafforzano l'ipotesi di un ruolo causale di fattori di rischio presenti nell'area di Gela nell'eziologia di malformazioni congenite e indirizzano verso azioni per comprendere le cause degli eccessi osservati, per rafforzare l'attività di registrazione e per costruire un sistema di monitoraggio territoriale su ambiente e salute in grado di sorvegliare patologie sensibili in aree a riconosciuto rischio ambientale.

(*Epidemiol Prev* 2006; 30(1): 19-26)

Parole chiave: ambiente, salute, siti di bonifica, malformazioni congenite, interferenti endocrini, ipospadie

Abstract

Objective: to conduct an epidemiological descriptive study on malformed newborns residing in the Municipality of Gela during

1991-2002 to compare the prevalences observed with those reported by the registries operating in Sicily, in Italy and in the scientific literature.

Design and setting: epidemiological descriptive study in the area of the Municipality of Gela, (Sicily, Italy).

Materials: information on congenital anomalies occurred in livebirths and stillbirths residing in the Municipality of Gela were obtained from different sources: local hospital statistics, general paediatricians list of patients, the Sicilian Registry of Congenital Malformations (ISMAC), hospital discharge records of Catania University Hospital, previous investigation data, the Gela Hospital Obstetrics Department archive.

Results: 520 malformed cases out of 13060 newborns were ascertained, accounting for a prevalence rate of 398/10000 total births, approximately 2 times significantly higher than those reported by the Sicilian Registry ISMAC (182/10000) and the Italian registries (205/10000). The annual distribution resulted significantly heterogeneous for all malformed cases and for cardiovascular, limb and external genitalia malformations.

Significant excesses for anomalies of central nervous system, cardiovascular system, urinary tract, digestive, teguments and total malformations were found, with observed/expected ratios ranging from 1.5 to 6.0 or from 1.3 to 3.4 when compared with

ISMAC or Italian registries respectively. When specific malformations were analysed, significant excesses for male hypospadias and diaphragmatic hernia were found. The occurrence of hypospadias, 56.7/10000 births, was 2.5 times significantly higher than the reference rates.

Conclusion: the observed hypospadias birth rate is amongst the most elevated ever reported in literature. A low diagnostic specificity (many false positives) may explain the relevant increase of newborns diagnosed with microcephaly. Results reinforce the hypothesis of a causal role of risk factors present in the Gela area on the etiology of malformations and address the need for further insights into the excesses found, for consolidation of the registration action and for implementation of a health and environment local surveillance system able to monitor sensitive diseases in areas considered at environmental risk. A retrospective case-control study on disease excesses is being completed.

(Epidemiol Prev 2006; 30(1): 19-26)

Keywords: environment, health, reclamation site, congenital malformations, endocrine disruptors, hypospadias

Introduzione

L'osservazione di un incremento del numero di nati con malformazioni congenite è ritenuto un segnale di allarme sanitario per le comunità prossime ad aree industriali a elevato rischio di crisi ambientale. La plausibilità dell'esistenza di associazioni causali tra inquinanti presenti nell'ambiente e malformazioni congenite, totali e specifiche, è sostenibile sulla base della copiosa letteratura scientifica esistente.

Il triangolo Augusta-Priolo-Melilli e l'area di Gela sono stati più volte al centro di segnalazioni di criticità ambientali e sanitarie e le malformazioni congenite sono state tra gli esiti più frequentemente riportati come fonte di maggiore preoccupazione. I risultati di un recente studio epidemiologico sulla prevalenza alla nascita di malformazioni congenite nei comuni della Provincia di Siracusa mostrano eccessi dei tassi delle malformazioni nel loro complesso, di ipospadia e di anomalie dell'apparato digerente nell'area di Augusta-Priolo-Melilli rispetto a quanto osservato nel resto della Provincia di Siracusa e a quanto riportato dai registri delle malformazioni congenite operanti in Sicilia e in Italia.¹

Il presente lavoro riporta i risultati di un'indagine epidemiologica condotta nel 2004 con l'obiettivo di descrivere la prevalenza di nati con malformazioni congenite nel periodo 1991-2002, residenti nel Comune di Gela, e valutare differenze e similitudini rispetto ai dati riportati dai registri operanti in Sicilia, in alcune regioni italiane e in letteratura.

Materiali e metodi

Le informazioni relative ai nati con malformazioni congenite residenti nel Comune di Gela dal 1991 al 2002 sono state recuperate principalmente dai flussi informativi correnti resi disponibili dall'Azienda ospedaliera «Vittorio Emanuele» (re-

gistri delle Divisioni di pediatria e ostetricia e oltre 50.000 cartelle cliniche dell'archivio cartaceo). Altre informazioni sono state ottenute dai pediatri di base operanti nell'area di Gela, mediante ricerca attiva di bambini con anomalie inclusi nei loro elenchi di assistiti. Informazioni su casi residenti a Gela ma ricoverati in presidi esterni sono state recuperate consultando il database dell'Indagine siciliana sulle malformazio-

Malformazioni analizzate per gruppo	codifica ICD-9
sistema nervoso (inclusi: anencefalia, spina bifida, encefalocele, idrocefalia)	740-742
occhio	743
orecchio	744
apparato cardiovascolare	745-747
apparato respiratorio	748
schisi facciali	749
apparato digerente	750-751
ipospadie (include: ipospadie di tutti i tipi, epispadie)	752
apparato urinario (inclusi: agenesia/disgenesia renale, rene cistico, estrofia vescica)	753
arti (inclusi: sindattilia [escluso 2°-3° dito], polidattilia, assenza/riduzione arti, piede torto vero; esclusi: piede torto posturale, dislocazione congenita dell'anca)	754-755
parete addominale e diaframma (inclusi ernia diaframmatica, onfalocele, gastroschisi)	756
tegumenti	757
cromosomi (inclusi: sindrome di Down, trisomie 13, trisomie 18)	758

Tabella 1. Gruppi di malformazioni congenite e codifiche secondo l'ICD-9.
Table 1. Groups of congenital malformations and ICD-9 codes.

Malformazioni	tassi di riferimento		n. osservati	tasso /10.000	n. attesi		O/A			
	ISMAC	Italia	Gela	Gela	ISMAC	Italia	ISMAC	IC (95%)	Italia	IC (95%)
sistema nervoso	10,58	8,16	35	26,80	13,8	10,7	2,5	1,8 - 3,4	3,3	2,3 - 4,5
tubo neurale	4,93	2,29	5	3,83	6,4	3,0	0,8	0,2 - 1,6	1,7	0,5 - 3,5
idrocefalo	3,02	1,66	6	4,59	3,9	2,2	1,5	0,5 - 3,0	2,8	1,0 - 5,4
microcefalo	1,18	0,96	19	14,55	1,5	1,3	12,3	7,4 - 18,5	15,2	9,1 - 22,7
occhio	1,51	3,41	9	6,89	2,0	4,5	4,6	2,1 - 8,0	2,0	0,9 - 3,6
orecchio	5,89	5,86	12	9,19	7,7	7,7	1,6	0,8 - 2,6	1,6	0,8 - 2,6
escluso app. preauricolari	2,43	2,03	5	3,83	3,2	2,7	1,6	0,5 - 3,3	1,9	0,6 - 3,9
apparato cardiovascolare	47,16	76,24	126	96,48	61,6	99,6	2,0	1,7 - 2,4	1,3	1,1 - 1,5
camere cuore	8,34	4,93	8	6,13	10,9	6,4	0,7	0,3 - 1,3	1,2	0,5 - 2,3
setti cuore	26,67	51,74	79	60,49	34,8	67,6	2,3	1,8 - 2,8	1,2	0,9 - 1,4
valvole cuore	5,12	9,23	9	6,89	6,7	12,1	1,3	0,6 - 2,4	0,7	0,3 - 1,3
grandi vasi	4,61	10,34	17	13,02	6,0	13,5	2,8	1,6 - 4,3	1,3	0,7 - 1,9
sistema respiratorio	1,02	1,98	5	3,83	1,3	2,6	3,8	1,2 - 7,8	1,9	0,6 - 4,0
schisi facciali	13,69	10,09	15	11,49	17,9	13,2	0,8	0,5 - 1,3	1,1	0,6 - 1,8
apparato digerente	19,05	11,47	37	28,33	24,9	15,0	1,5	1,0 - 2,0	2,5	1,7 - 3,3
ipospadie	19,38	21,34	74	56,66	25,3	27,9	2,9	2,3 - 3,6	2,7	2,1 - 3,3
escluso lievi*	16,38	17,9	56	42,88	21,4	23,4	2,6	2,0 - 3,3	2,4	1,8 - 3,1
gravi	-	3,12	3	2,30	-	4,1	-	-	0,7	0,1 - 1,8
apparato urinario	9,26	25,27	72	55,13	12,1	33,0	6,0	4,7 - 7,4	2,2	1,7 - 2,7
agenesia renale	1,57	2,53	3	2,30	2,1	3,3	1,5	0,3 - 3,6	0,9	0,2 - 2,2
rene cistico	1,51	3,76	5	3,83	2,0	4,9	2,5	0,8 - 5,2	1,0	0,3 - 2,1
idronefrosi	2,82	9,75	21	16,08	3,7	12,7	5,7	3,5 - 8,4	1,6	1,0 - 2,4
arti	-	53,76	84	64,32	0,0	70,2	-	-	1,2	1,0 - 1,5
riduzione arti superiori	1,97	2,89	7	5,36	2,6	3,8	2,7	1,1 - 5,1	1,9	0,7 - 3,5
riduzione arti inferiori	0,92	1,51	1	0,77	1,2	2,0	0,8	0 - 3,3	0,5	0,0 - 2,0
escluso piede torto	20,3	26,45	40	30,63	26,5	34,5	1,5	1,1 - 2,0	1,2	0,8 - 1,5
parete addominale e diaframma	13,99	13,52	20	15,31	18,3	17,7	1,1	0,7 - 1,6	1,1	0,7 - 1,7
ernia addominale	4,43	3,82	15	11,49	5,8	5,0	2,6	1,4 - 4,1	3,0	1,7 - 4,7
onfalocele	1,38	1,17	3	2,30	1,8	1,5	1,7	0,3 - 4,1	2,0	0,4 - 4,8
gastroschisi	0,66	0,48	1	0,77	0,9	0,6	1,2	0,0 - 4,5	1,6	0,0 - 6,3
tegumenti	5,91	10,44	46	35,22	7,7	13,6	6,0	4,4 - 7,8	3,4	2,5 - 4,4
cromosomi	12,94	12,03	25	19,14	16,9	15,7	1,5	1,0 - 2,1	1,6	1,0 - 2,3
totale casi malformati	182,1	204,9	520	398,16	237,8	267,6	2,2	2,0 - 2,4	1,9	1,8 - 2,1

O/A= n. osservati/n. attesi
 In grassetto gli stimatori statisticamente significativi (p <0,05)
 * 52 di grado non specificato + 1 media + 3 gravi

Tabella 2. Frequenza e tasso di prevalenza alla nascita di gruppi di difetti, sottogruppi specifici, totale dei malformati. Gela, Sicilia e registri italiani; 1991-2002.
 Table 2. Frequency and birth prevalence rate of specific conditions, groups and total malformations. In Gela, Sicilian and Italian registries; 1991-2002.

ni congenite (ISMAC) e l'archivio delle schede di dimissione ospedaliera (SDO) dell'Azienda policlinico dell'Università di Catania. La casistica è stata inoltre integrata con alcuni soggetti malformati individuati in un'indagine precedentemente commissionata dalla Procura della Repubblica di Gela per gli anni 1995-1996. La consultazione dell'archivio del Reparto di ostetricia e ginecologia dell'azienda ospedaliera locale ha consentito l'inclusione delle interruzioni volontarie di gravidanza per diagnosi di malformazione (IVG) per gli anni 1995-2002.

Per la costituzione del *database* definitivo un medico genetista (SB) ha revisionato le informazioni presenti in tutti i documenti disponibili. Le informazioni relative a ciascun caso

contenuto nelle diverse fonti informative sono state associate utilizzando il cognome e il nome, il sesso, la data e il luogo di nascita. Una procedura di appaiamento (semi-automatica) dei dati sanitari con le informazioni anagrafiche (in collaborazione con l'Ufficio anagrafe del Comune di Gela) ha verificato la residenza dei soggetti nel Comune di Gela. Le malformazioni sono state codificate usando il sistema di classificazione ICD-9² e raggruppate secondo i criteri del *network* europeo per la registrazione e sorveglianza delle anomalie congenite (EUROCAT)³ (tabella 1).

Il numero di nati per anno nel periodo di studio è stato fornito dall'Ufficio anagrafe del Comune di Gela.

I dati in tabella 2, ordinati per gruppi di difetti, sottogruppi

specifici e totale dei malformati, riportano le frequenze, i tassi di prevalenza alla nascita, i tassi dei riferimenti esterni (registro ISMAC e altri registri italiani) e i rapporti tra casi osservati e casi attesi sulla base degli standard (indicati come O/A) corredati da intervalli di confidenza al 95% (IC 95%). La tabella 3 riporta gli stessi indici e stimatori per alcune patologie comprensive dei nati e dei casi di IVG relativi al periodo 1995-2002.

Disegno e potenza dello studio. I tassi osservati a Gela per il totale dei malformati, per gruppi di malformazione e per alcuni sottogruppi specifici (tabella 1) sono stati confrontati con i tassi del Registro ISMAC della Sicilia orientale (periodo 1991-1998) e con i tassi medi 1991-2001 dei Registri del Nord-Est Italia, Emilia Romagna, Toscana, Campania (o di sottogruppi nel caso di indisponibilità di dati). La prevalenza di malformati, comprensivi delle IVG, è stata calcolata per il periodo 1995-2002 e confrontata con il tasso medio 1995-2001 di alcuni registri regionali in possesso dello stesso dato (Nord-Est Italia, Toscana e Campania).

I tassi di riferimento utilizzati per il calcolo del numero di casi attesi riportati nelle tabelle 2 e 3 sono basati sui dati EUROCAT,⁴ e sui dati del network italiano dei Registri dei difetti congeniti⁵ per condizioni specifiche o sottogruppi non reperibili nel sito EUROCAT (ipospadia secondo gravità e apparato respiratorio). Il confronto è presentato in termini di rapporto tra casi osservati e casi attesi (O/A) con relativi intervalli di confidenza (IC) al 95%, calcolati con metodo approssimato secondo Ulm.⁶ L'analisi di eterogeneità mediante test chi quadrato è stata effettuata sulla distribuzione per anno dei tassi di prevalenza del totale dei casi malformati e dei sottogruppi di malformazione.

E' da tenere presente che la potenza dello studio è fortemente influenzata dalla numerosità della popolazione di riferimento (nati nel periodo) e dalla frequenza delle malformazioni congenite considerate. Come ausilio all'interpretazione di eccessi non significativi al test statistico a titolo di esempio si consideri che, scegliendo una probabilità di errore di I tipo $\alpha = 0,05$ e di II tipo $\beta = 0,20$ (equivalente a una potenza dell'80%) sarà possibile identificare come significativi eccessi di rischio rispettivamente dell'80%, del 30% e del 10%, in caso di patologie con prevalenze pari a 10/10.000, 50/10.000,

300/10.000, come per esempio le labiopalatoschisi, i difetti dei setti cardiaci, le malformazioni totali.

Risultati

I nati residenti nel Comune di Gela sono stati 13.060 nel periodo 1991-2002 e 8.537 nel periodo 1995-2002.

La casistica è stata ottenuta integrando informazioni ricavate dalle diverse fonti utilizzate: 254 soggetti dalle cartelle cliniche ospedaliere, 393 soggetti dagli elenchi dei pediatri di base, 44 soggetti e 3 IVG dalla precedente indagine, 101 soggetti dalle SDO del Policlinico di Catania, 112 soggetti dal Registro ISMAC, 15 IVG dall'archivio del Reparto ospedaliero di ostetricia e ginecologia, per un totale di 904 nati e 18 IVG.

La procedura di verifica dei casi ripetuti in più fonti e di *linkage* con i dati anagrafici comunali ha individuato 688 nati con difetti e 15 IVG con residenza nel comune nel periodo di studio.

I soggetti confermati sono stati distinti in 520 casi malformati (portatori di 572 malformazioni, numero medio di malformazioni per malformato 1,10) e 168 soggetti con difetti minori o condizioni non malformative o non specificate (criptorchidismo mono o bilaterale, dislocazione congenita dell'anca, ernia inguinale e iatale, idrocele, dismorfismi nos, neurofibromatosi, teratomi, altre condizioni nos).

Il test di eterogeneità della distribuzione negli anni ha evidenziato differenze significative per il totale dei casi malformati (picco nel 1995), le malformazioni cardiovascolari (picco nel 1998 e 2001), i difetti dei genitali maschili (picco nel 1993 e 1995) e degli arti (picco nel 1995, 1996 e 2001).

La prevalenza alla nascita dei 520 casi con malformazioni, pari a 398/10.000, è circa 2 volte significativamente superiore a quella riportata da ISMAC (182/10.000) e dai registri italiani (205/10.000).

La tabella 2 mostra risultati significativamente superiori a entrambi i riferimenti per i difetti del sistema nervoso, cardiovascolare, urinario, digerente e dei tegumenti e per il totale dei malformati, che assumono O/A con valori compresi tra 1,5 e 6,0 rispetto ai riferimenti ISMAC e tra 1,3 e 3,4 rispetto ai registri italiani.

I difetti del sistema nervoso risultano significativamente in eccesso rispetto ai due riferimenti, soprattutto per effetto del-

Malformazioni	tassi di riferimento*	n. nati	n. osservati IVG	totali	tasso /10.000	n. attesi	O/A	IC (95%)
difetti tubo neurale	6,39	3	9	12	14,10	5,5	2,2	1,1-3,6
riduzione arti superiori	3,11	6	1	7	8,20	2,7	2,6	1,1-5,0
onfalocele	1,63	3	1	4	4,70	1,4	2,9	0,7-6,4
sindrome di Down	15,91	11	3	14	16,40	13,6	1,0	0,6-1,6

O/A= n. osservati/n. attesi

In grassetto gli stimatori statisticamente significativi ($p < 0,05$)

* Il riferimento è solo quello italiano perché in Sicilia era assente la rilevazione di IVG

Tabella 3. Frequenze e tassi di prevalenza per difetti congeniti specifici (incluse le IVG); 1995-2002.

Table 3. Frequency and prevalence rate of specific congenital defects (including IVG); 1995-2002.

l'ampia dimensione del sottogruppo delle microcefalie, quasi sempre riportate genericamente e senza misurazioni craniche, significativamente molto superiori sia rispetto a ISMAC (O/A 12,3), sia rispetto ai registri italiani (O/A 15,2). Da segnalare anche un eccesso di casi con idrocefalia sebbene non statisticamente significativo.

Tra i difetti dell'apparato urinario emerge un eccesso per il sottogruppo delle idronefrosi.

L'analisi dei difetti cardiovascolari conferma un eccesso significativo dei difetti dei setti cardiaci e dei grossi vasi rispetto al riferimento ISMAC, mentre è di poco superiore nel confronto con i registri italiani. In particolare il tasso osservato per i difetti dei setti cardiaci (60,5/10.000) è superiore al tasso medio EUROCAT (38,6/10.000), collocandosi nella zona alta dell'intervallo di variazione (11,8-82,9/10.000).

I difetti dell'occhio, piuttosto rari, mostrano un dato significativamente superiore a ISMAC (4,6 *vs* 1,5) ma non ai registri italiani.

I difetti dell'orecchio non offrono elementi di interesse (l'esclusione o inclusione dei difetti delle appendici preauricolari non modifica tale risultato).

Anche la prevalenza delle schisi facciali risulta in accordo con i riferimenti.

I difetti dell'apparato respiratorio, caratterizzati da difficoltà diagnostica nel periodo perinatale, sono risultati significativamente più elevati solo rispetto a ISMAC.

I difetti dell'apparato digerente e quelli dei tegumenti presentano tassi non significativamente diversi dai riferimenti quando si escludono rispettivamente la stenosi del piloro (causata da ipertrofia) e i nevi/angiomi dei quali non sono specificate la tipologia e la dimensione.

I difetti dei genitali esterni sono rappresentati unicamente da casi con ipospadia, patologia per la quale è riconosciuta la difficoltà nel rilevamento e classificazione per mancanza di una valida standardizzazione diagnostica, specie a riguardo delle forme lievi (ipospadie balanica e prepuziale).⁷ I casi di ipospadia sono stati analizzati secondo tre gruppi: tutte le forme, le forme medie e gravi più le forme non specificate (nos), solo le forme gravi. Se si analizzano le forme totali o si escludono da queste le forme lievi si osservano eccessi significativi nei confronti di ambedue i riferimenti esterni (O/A rispettivamente 2,9 e 2,6 rispetto a ISMAC; 2,7 e 2,4 rispetto ai registri italiani).

I difetti degli arti, compresi i casi con piede torto, risultano allineati rispetto all'unico riferimento disponibile dei registri italiani. L'analisi per tre sottogruppi evidenzia eccessi significativi per «riduzione arti superiori» e per «arti, escluso il piede torto» solo rispetto ai dati ISMAC (O/A rispettivamente pari a 2,7 e 1,5).

Nel gruppo dei difetti della parete addominale e del diaframma i casi con ernia diaframmatica risultano significativamente superiori ai dati di confronto.

Le anomalie cromosomiche presentano una prevalenza alla

nascita rispettivamente del 50% e 60% superiore al riferimento siciliano e italiano, ai limiti della significatività statistica. La mancanza di IVG e l'assenza di standardizzazione per età materna limita fortemente i confronti.

L'inclusione delle IVG, limitatamente agli anni 1995-2002, accresce la numerosità di alcuni gruppi di patologia (tabella 3). Infatti:

- i difetti del tubo neurale (3 nati e 9 IVG) raggiungono un tasso di 14,1/10.000, significativamente superiore al riferimento (O/A 2,2) e al tasso medio EUROCAT (9,9/10.000), collocandosi tra i valori più elevati osservati in Europa (4,4-17,4/10.000);

- i difetti di riduzione degli arti superiori, non tanto per il contributo di un solo caso di IVG ma soprattutto per la concentrazione di nati con questa patologia nel sottoperiodo, assumono un tasso di 8,2/10.000, significativamente superiore al riferimento (O/A 2,6) e molto superiore al dato medio EUROCAT (3,9/10.000), ponendosi al margine superiore dell'intervallo di variazione (0,8-8,2/10.000);

- i casi con onfalocele (3 nati e 1 IVG) risultano quasi tre volte superiori al riferimento, sebbene senza significatività statistica per effetto della rarità dell'evento;

- la frequenza di sindrome di Down appare non dissimile rispetto al riferimento.

L'analisi sulla familiarità effettuata da un genetista medico (SB), limitatamente all'identificazione di fratelli tramite cognome e residenza, permette di segnalare per i gruppi di difetti di occhio e addome oltre il 20% di familiarità in linea fraterna; per le ipospadie la familiarità è stata riscontrata nel 9,5% dei casi.

Discussione e conclusioni

L'identificazione dei nati con anomalie congenite nel Comune di Gela nel periodo 1991-2002 si è dimostrata un'operazione complessa per l'assenza, in questo territorio, di sorveglianza epidemiologica da parte di un registro di patologia. Tuttavia, le collaborazioni attivate hanno permesso di esaminare diverse fonti informative, consentendo una rilevante integrazione della casistica, e hanno fornito dati importanti per la precisazione diagnostica, sebbene attraverso un laborioso processo di validazione (di tipo sia diagnostico sia anagrafico) per la costituzione dell'archivio finale. Il parziale recupero di IVG per diagnosi di malformazione, peraltro possibile solo negli ultimi 8 anni, costituisce il limite principale per l'analisi di alcuni gruppi e sottogruppi di patologia più facilmente diagnosticabili nel periodo prenatale, con particolare riferimento al sistema nervoso, urinario, digerente e addome. Nel complesso la ricostruzione della casistica, per quanto ricavabile dal confronto con i dati di riferimento utilizzati, appare soddisfacente in termini di completezza quantitativa, mentre è risultato più problematico il recupero della diagnosi, sia in termini qualitativi (dettaglio/ricchezza della diagnosi riportata) sia quantitativi (per esempio i casi con malformazioni mul-

tiple sono solitamente più rappresentati nella maggior parte dei programmi di registrazione).⁸

La mancanza di un registro delle malformazioni congenite ha obbligato al recupero di casistica da strumenti informativi non dedicati allo scopo, quali cartelle cliniche e registri di reparto. Ciò ha comportato una sottototificazione, specie di casi con patologie più difficilmente diagnosticabili alla nascita (per esempio alcune patologie cardiovascolari, dell'apparato digerente e urinario).

Una parziale integrazione di casistica a tale riguardo è stata fornita dai pediatri di base tramite l'identificazione di casi in vita tra i propri assistiti, e dal registro ISMAC con la segnalazione di casi residenti a Gela ricoverati in ospedali siciliani.

I registri utilizzati come standard, essendo basati su sistemi di rilevamento specifico in periodo perinatale e di recupero nel periodo postneonatale, forniscono dati adeguati per i confronti.

Il confronto dei tassi osservati a Gela con i tassi siciliani e italiani evidenzia alcuni eccessi statisticamente significativi degni di attenzione, in particolare quelli relativi alle ipospadie (1991-2002), ai difetti del tubo neurale (1995-2002), alle microcefalie (1991-2002), ai difetti dei setti cardiaci e dei grossi vasi (1991-2002) e alle riduzioni degli arti superiori (1995-2002). Altre patologie mostrano prevalenze superiori agli standard ma, sulla base delle evidenze disponibili, non sono considerate di interesse in questo studio, perché per esse non risulta a tutt'oggi una eziologia ambientale o multifattoriale, come nel caso della stenosi ipertrofica del piloro, della idronefrosi renale e delle ernie diaframmatiche.

Alcuni raggruppamenti per i quali è stato osservato un tasso molto elevato scadono d'interesse dopo l'esclusione di forme lievi (come nel caso delle appendici preauricolari escluse dal gruppo «orecchio» e dei nevi e angiomi esclusi dal gruppo «tugumenti»).

Per altre patologie risultate significativamente più elevate solo rispetto al riferimento siciliano e allineate o di poco superiori al dato italiano, come per esempio alcuni difetti del cuore e dell'occhio, si ritiene ragionevole ipotizzare una sottototificazione da parte del registro ISMAC.

Nel valutare gli eccessi di casi con anomalie cromosomiche e in particolare con sindrome di Down, occorre considerare che la Sicilia, al 2002, mantiene un tasso di natalità superiore alla media nazionale (10,3/1.000 *vs* 9,4/1.000, fonte ISTAT 2002) e che la quota di IVG recuperate è risultata modesta se si considera il peso crescente della diagnosi prenatale.

Le ipospadie sono facilmente diagnosticabili alla nascita ma, in assenza di adesione a protocolli standardizzati, la rilevazione può essere affetta sia da sottodiagnosi di casi con difetto lieve sia da sovrarappresentazione degli stessi, qualora si utilizzino riferimenti più restrittivi. EUROCAT riferisce che tra i 2/3 e i 3/4 delle ipospadie sono forme distali soggette a sottototificazione per scarsa sensibilità di accertamento diagnostico e misclassificazione per differenze di notifica tra registri.⁷

Nel presente studio la maggior parte delle ipospadie è di gravità non specificata e ciò non consente di effettuare analisi per gruppi specifici; tuttavia il dato sulle ipospadie merita un approfondimento sia per l'entità sia per l'interesse crescente mostrato verso tale patologia negli studi di epidemiologia ambientale.

Diversi lavori riportano un incremento di occorrenza di ipospadie a iniziare dagli anni Sessanta in Europa⁹⁻¹³ e negli Stati Uniti.¹⁴ La possibilità che questi trend siano causati da un miglioramento della diagnosi e della notifica non appare sufficiente per giustificare gli aumenti osservati in diversi paesi.⁷ Trend crescenti di altre patologie dell'apparato riproduttivo maschile con eziopatogenesi simile a quella delle ipospadie (criptorchidismo e cancro testicolare)¹⁵ hanno recentemente suggerito l'ipotesi che siano causate dall'aumentata esposizione a prodotti chimici noti come interferenti endocrini.^{13,15-18}

Studi su animali suggeriscono che l'induzione di difetti dell'apparato riproduttivo avvenga per un'alterazione dell'equilibrio ormonale estrogeni/androgeni piuttosto che per il livello assoluto di esposizione a uno xenobiotico, meccanismo che spiegherebbe come anche esposizioni a livelli molto bassi di estrogeni ambientali possano indurre effetti riproduttivi avversi.¹⁹ La sperimentazione a riguardo, seppure di grande interesse, è per ora molto limitata ed esiste una notevole incertezza circa le dosi in grado di indurre effetti avversi nella popolazione.²⁰ 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 nell'ambiente ha indicato tra le sostanze più comunemente disperse i policlorobifenili (PCB), i composti policiclici aromatici, i composti fenolici, gli ftalati, alcune diossine e dibenzofurani, alcuni pesticidi e solventi organici clorurati, alcuni metalli pesanti.^{21,22} Tuttavia gli studi in grado di valutare l'associazione dell'ipospadia con l'inquinamento ambientale o con specifiche categorie chimiche sono a oggi numericamente ridotti. Una conferma sull'associazione tra ipospadia ed esposizione a interferenti endocrini è stata recentemente riportata per esposizione occupazionale paterna.²³

La prevalenza alla nascita di ipospadie osservata nel Comune di Gela (56,7/10.000) rappresenta un valore molto elevato rispetto ai dati di letteratura. La precedente indagine effettuata nella Provincia di Siracusa ha ottenuto un tasso simile nel Comune di Augusta (58,1/10.000) e moderatamente inferiore nel triangolo dei Comuni di Augusta, Priolo e Melilli (40,6/10.000).¹ In una revisione di studi la prevalenza alla nascita osservata per le ipospadie fino agli anni Novanta variava da 0,37 a 41,0 su 10.000 nati.²⁴ Il valore massimo osservato dal network EUROCAT è 24,1/10.000 (Magonza) tra i membri ordinari e 15,4/10.000 (Norvegia) tra i membri associati,⁴ e dalla International Clearinghouse for Birth Defects Monitoring Systems (ICBDMS) è 39,5/10.000⁸ (in Israele, dove è operante la pratica della circoncisione che consente uno screening accurato della popolazione), nel periodo 1995-1999.

(Precisiamo che i membri ordinari trasmettono dati individuali per tutti i casi con difetti congeniti rilevati nella propria regione; i membri associati trasmettono dati aggregati, segnalando il numero totale di casi in ciascun sottogruppo di difetti congeniti per tipo di nascita: nato vivo, nato morto, aborto spontaneo, interruzione di gravidanza a seguito di diagnosi prenatale di difetto congenito.)

La percentuale osservata di casi con familiarità (circa il 10%) risulta in accordo con quanto riportato in letteratura.²⁵

L'eccesso di rischio osservato a Gela per i difetti dei setti cardiaci e dei grossi vasi è consistente con associazioni riportate in letteratura con l'esposizione a inquinanti ambientali per questi sottogruppi e per le cardiopatie nel loro complesso. In particolare, eccessi positivi sono stati riportati in associazione con contaminazioni da metalli pesanti (Pb, As, Cd, Cr, Hg, Ba, Cu) e/o solventi organoclorurati presenti nelle acque a uso civico,²⁶⁻³¹ piombo in aree contaminate,³² solventi organici in ambiente lavorativo o residenziale,³³⁻³⁸ idrocarburi alifatici e composti fenolici,³⁹ per l'esposizione materna e paterna a pesticidi^{40,41} e per la residenza vicino a discariche di rifiuti.^{42,43}

La microcefalia, frequentemente legata a ereditarietà autosomica recessiva e raramente a ereditarietà autosomica dominante, è stata talvolta descritta in associazione con traumi alla nascita, infezioni intrauterine o esposizione a raggi X in utero.⁴⁴ L'eccesso di microcefalie richiede una valutazione a parte considerando che la difficoltà di diagnosi in epoca neonatale, la mancanza di uno standard adeguato per la identificazione dei casi e l'attenzione diagnostica locale sono tutti fattori che influenzano la rilevazione e possono dare luogo a sottostima o a sovrastima. La genericità delle diagnosi riportate nei documenti analizzati nello studio orienta verso una possibile scarsa specificità della rilevazione effettuata alla nascita (falsi positivi).

I difetti degli arti sono stati più volte riportati in associazione a esposizioni occupazionali e domestiche a pesticidi e talvolta a solventi. Associazioni significative per altre esposizioni di tipo ambientale non sono state riportate.⁴⁵

La prevalenza del totale dei casi malformati osservata a Gela è più elevata rispetto al riferimento italiano. Nel valutare questo dato occorre tenere conto del fatto che esso può essere dovuto, almeno in parte, a una maggiore attenzione diagnostica dei clinici locali, che si trovano a operare in una situazione critica di rischio, reale o percepito che sia. Il ruolo dei pediatri di famiglia nel recupero della casistica è risultato particolarmente rilevante in una situazione caratterizzata da diversi limiti quali la scarsa specificità diagnostica presente nelle cartelle cliniche dei nati, la mancanza di un sistema di registrazione in continuo delle IVG, la carenza di standardizzazione per la diagnosi alla nascita di forme lievi (tra le cardiopatie congenite rappresentano circa il 50%).

Nell'interpretazione dei risultati non va dimenticato un problema di eterogeneità tra i registri regionali utilizzati come standard, sebbene aderenti a medesimi protocolli di indagine.⁵

I risultati riportati dalla presente indagine, alla luce dei limiti discussi, richiamano a un approfondimento per le patologie osservate in eccesso ed evidenziano la necessità di rafforzare l'azione di registrazione tramite un sistema di monitoraggio territoriale su ambiente e salute per la sorveglianza di patologie sensibili in aree a riconosciuto rischio ambientale. Un primo risultato positivo è rappresentato dall'avvio a Gela, a iniziare dal 2003, della sorveglianza da parte del Registro siciliano ISMAC.

Recentemente è stata riconosciuta dalla comunità scientifica l'esigenza di nuove strategie di indagine sulle patologie correlate alla contaminazione ambientale, che non prescindano dalla disponibilità di informazioni sulle matrici ambientali e dalla valutazione di alcuni principali fattori confondenti.⁴⁶ Lo studio su scala comunale condotto a Gela, in assenza di informazioni sull'esposizione individuale, non permette di stabilire se gli eccessi di malformazioni osservati siano ascrivibili a rischi ambientali presenti sul territorio. Tuttavia i risultati ottenuti, le conoscenze generali sull'area in studio e la consistenza dei risultati con dati di letteratura, rendono ragionevole ipotizzare l'esistenza di associazioni di rischio con l'ambiente.

E' attualmente in fase di completamento uno studio retrospettivo di tipo caso-controllo sui casi con patologie osservate in eccesso e sui nati normali residenti nel Comune di Gela, mirato soprattutto ad approfondire l'esposizione individuale, e che necessita della riconferma diagnostica dei casi.

Conflitti di interesse: nessuno

Bibliografia

1. Bianchi F, Bianca S, Linzalone N, Madeddu A. Sorveglianza delle malformazioni congenite in Italia: un approfondimento nella provincia di Siracusa. *Epidemiol Prev* 2004; 28(2): 87-93.
2. WHO. *International Classification of Diseases and Related Health Problems, 9th revision*. World Health Organization, Geneva, 1977.
3. EUROCAT Working Group. 2001. Instruction for the Registration of Congenital Anomalies. EUROCAT Guide 1.2, University of Ulster, UK. Indirizzo internet: http://www.eurocat.ulster.ac.uk/pdf/guide1_2.pdf
4. EUROCAT (European Surveillance of Congenital Anomalies) Working Group, Prevalence Data: 1980-2003. Indirizzo internet: <http://www.eurocat.ulster.ac.uk/pubdata/tables.html>
5. Istituto superiore di sanità. Registro nazionale malattie rare. Epidemiologia di 44 malformazioni congenite rare in Italia. Bianchi F, Taruscio D (a cura di). *Rapporto ISTISAN* 2002; 02/36: 1-174.
6. Ulm K. A simple method to calculate the confidence interval of a standardized mortality ratio. *Am J Epidemiol* 1990; 131(2): 373-375.
7. Dolk H, Vrijheid M, Scott JES et al. Towards the Effective Surveillance of Hypospadias. *Environ Health Perspect* 2004; 112(3): 398-402.
8. The International Centre for Birth Defects, 2003. ICBDM (International Clearinghouse for Birth Defects Monitoring Systems). Annual Report 2003 with data for 2001. Indirizzo internet: <http://www.icbd.org/>
9. Czeizel A. Increasing trends in congenital malformations of male external genitalia. *Lancet* 1985; 1: 462-463.
10. Kallen B, Winberg J. An epidemiological study of hypospadias in Sweden. *Acta Paediatr Scand* 1982; 293(suppl): S1-S21.
11. Matlai P, Beral V. Trends in congenital malformations of external genitalia. *Lancet* 1985; 1: 108.
12. Paulozzi LJ. International trends in rates of hypospadias and cryptorchidism. *Environ Health Perspect* 1999; 107: 297-302.

13. Toppari J, Larsen JC, Christiansen P et al. Male reproductive health and environmental xenoestrogens. *Environ Health Perspect* 1996; 104(suppl 4): S741-S803.
14. Paulozzi LJ, Erickson JD, Jackson RJ. Hypospadias trends in two US surveillance systems. *Pediatrics* 1997; 100: 831-834.
15. Sharpe RM, Skakkebaek NE. Are oestrogens involved in falling sperm counts and disorders of the male reproductive tract? *Lancet* 1993; 341: 1392-1395.
16. Burdorf A, Nieuwenhuisen MJ. Endocrine disrupting chemicals and human reproduction: fact or fiction? *Ann Occup Hyg* 1999; 43: 435-437.
17. Colborn T. Environmental estrogens: health implications for humans and wildlife. *Environ Health Perspect* 1995; 103(suppl 7): S135-S136.
18. Joffe M. Are problems with male reproductive health caused by endocrine disruption? *Occup Environ Med* 2001; 58: 281-288.
19. Baskin LS, Himes K, Colborn T. Hypospadias and endocrine disruption: is there a connection? *Environ Health Perspect* 2001; 109: 1175-1183.
20. Sharpe RM. The «oestrogen hypothesis»- where do we stand now? *Int J Androl* 2003; 26(1): 2-15.
21. Van Tongeren M, Nieuwenhuijsen MJ, Gardiner K et al. 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): 465-477.
22. Sultan C, Balaguer P, Terouanne B et al. Environmental xenoestrogens, antiandrogens and disorders of male sexual differentiation. *Mol Cell Endocrinol* 2001; 178(1-2): 99-105.
23. Pierik FH, Burdorf A, Deddens JA, Juttman RE, Weber RF. Maternal and paternal risk factors for cryptorchidism and hypospadias: a case-control study in newborn boys. *Environ Health Perspect* 2004; 112(15): 1570-1576.
24. Toppari J, Larsen JC, Christiansen P et al. Male reproductive health and environmental chemicals with estrogenic effects. Danish Environmental Protection Agency, Copenhagen, 1995, p. 166.
25. Stoll C, Alembik Y, Roth MP, Dott B. Genetic and environmental factors in hypospadias. *J Med Genet* 1990; 27: 559-563.
26. Aschengrau A, Zierler S, Cohen A. Quality of Community Drinking Water and the Occurrence of Late Adverse Pregnancy Outcomes. *Arch Environ Health* 1993; 48(2): 105-113.
27. Swan SH, Shaw G, Harris JA, Neutra RR. Congenital Cardiac Anomalies in Relation to Water Contamination, Santa Clara County, California, 1981-1983. *Am J Epidemiol* 1989; 129(5): 885-893.
28. Goldberg SJ, Lebowitz MD, Graver EJ, Hicks S. An Association of Human Congenital Cardiac Malformations and Drinking Water Contaminants. *J Am Coll Cardiol* 1990; 16(1): 155-164.
29. Bove F, Shim Y, Zeitz P. Drinking water contaminants and adverse pregnancy outcomes: a review. *Environ Health Perspect* 2002; 110(Suppl 1): 61-74.
30. Bove FJ, Fulcomer MC, Klotz JB, Esmart J, Dufficy EM, Savrin JE. Public drinking water contamination and birth outcomes. *Am J Epidemiol* 1995; 141(9): 850-862.
31. Zierler S, Theodore M, Cohen A, Rothman KJ. Chemical Quality of Maternal Drinking Water and Congenital Heart Disease. *Int J Epidemiol* 1988; 17(3): 589-594.
32. Vinceti M, Rovesti S, Bergomi M et al. Risk of birth defects in a population exposed to environmental lead pollution. *Sci Total Environ* 2001; 278(1-3): 23-30.
33. Ferencz C, Loffredo CA, Correa-Villasenor A, Wilson PD. *Genetic and Environmental Risk Factors of Major Cardiovascular Malformations. The Baltimore-Washington Infant Study 1981-1989*. Perspectives in Pediatric Cardiology, Futura Publishing Company Inc., New York, 1997.
34. Tikkanen J, Heinonen OP. Maternal Exposure to Chemical and Physical Factors During Pregnancy and Cardiovascular Malformations in the Offspring. *Teratology* 1991; 43: 591-600.
35. Tikkanen J, Heinonen OP. Risk factors for ventricular septal defect in Finland. *Public Health* 1991; 105(2): 99-112.
36. Tikkanen J, Heinonen OP. Occupational Risk Factors for Congenital Heart Disease. *Int Arch Occup Environ Health* 1992; 64: 59-64.
37. Tikkanen J, Heinonen OP. Risk factors for atrial septal defect. *Eur J Epidemiol* 1992; 8(4): 509-515.
38. Tikkanen J, Kurppa K, Timonen H, Holmberg PC, Kuosma E, Rantala K. Cardiovascular malformations, work attendance, and occupational exposures during pregnancy in Finland. *Am J Ind Med* 1988; 14: 197-204.
39. Shaw GM, Ranatunga D, Quach T, Neri E, Correa A, Neutra RR. Trihalomethane exposures from municipal water supplies and selected congenital malformations. *Epidemiology* 2003; 14(2): 191-199.
40. Loffredo CA, Silbergeld EK, Ferencz C, Zhang J. Association of transposition of the great arteries in infants with maternal exposures to herbicides and rodenticides. *Am J Epidemiol* 2001; 153(6): 529-536.
41. Garry VF, Schreinemachers D, Harkins ME, Griffith J. Pesticide applicators, biocides, and birth defects in rural Minnesota. *Environ Health Perspect* 1996; 104(4): 394-399.
42. Shaw GM, Schulman J, Frisch JD, Cummins SK, Harris JA. Congenital Malformations and Birthweight in Areas with Potential Environmental Contamination. *Arch Environ Health* 1992; 47(2): 147-154.
43. Dolk H, Busby A, Armstrong BG, Walls PH. Geographical variation in anophthalmia and microphthalmia in England, 1988-94. *BMJ* 1998; 317(7163): 905-910.
44. Buysse ML. *Birth Defects Encyclopedia*. Blackwell, 1996.
45. EUROCAT Special Report. *The environmental causes of congenital anomalies: a review of the literature*. Indirizzo internet: <http://www.eurocat.ulster.ac.uk/pubdata/report8tab.html>
46. Linzalone N, Bianchi F. Studi sul rischio per la salute umana in prossimità di discariche di rifiuti: aggiornamento e prospettive. *Epidemiol Prev* 2005; 29(1): 51-53.

ep
2006

ABBONARSI
CONVIENE

abbonamenti@inferenze.it