

EPIDEMIOLOGICO NAZIONALE

supplemento n°1

MALFORMAZIONI CONGENITE

MALFORMAZIONI CONGENITE

1. Dall'Ottobre 1977 in vari ospedali italiani è in atto una indagine prospettiva sulle malformazioni congenite i cui obiettivi sono:
 - 1.1 Instaurare un sistema di sorveglianza epidemiologica il più esteso possibile su tutto il territorio italiano.
 - 1.2 Ottenere informazioni semplici di epidemiologia descrittiva come prima base per ulteriori studi.
2. L'indagine, denominata nel suo complesso Indagine Policentrica Italiana sulle Malformazioni Congenite (I.P.I.M.C.), coordinata dall'Istituto di Clinica Pediatrica dell'Università Cattolica del S. Cuore di Roma, e svolta nell'ambito dei Progetti Finalizzati di Medicina Preventiva Perinatale del Consiglio Nazionale delle Ricerche, è articolata in vari settori:
 - 2.1 Sorveglianza perinatale e monitoraggio di alcune malformazioni scelte, negli ospedali che hanno raccolto i dati per almeno due anni e che hanno quindi stabilito la linea di base di riferimento (tasso medio di incidenza/10.000 nati).
 - 2.2 Sorveglianza e registro di tutte le malformazioni in aree definite che attualmente sono:

a) provincie di Perugia, Terni Viterbo e Rieti (Umbria e Alto Lazio UMAL);

b) la provincia di Trento.

2.3 Definizione della linea di base calcolata per 2 anni in tutti gli altri ospedali partecipanti.

3. L'indagine è basata sulla partecipazione volontaria degli operatori sanitari ospedalieri (in gran parte pediatri e neonatologi), sulla partecipazione di osservatori epidemiologici regionali e di altri gruppi che conducono indagini locali sulle malformazioni.

4. Il presente bollettino sostituisce integralmente il Bollettino di Aggiornamento I.P.I.M.C. che veniva ciclostilato ed ha lo scopo di diffondere le informazioni raccolte a tutti gli operatori sanitari, anche a quelli che non partecipano direttamente all'indagine.

5. Nel presente Bollettino verranno forniti periodicamente i vari aggiornamenti dell'Indagine e un aggiornamento bibliografico: "Novità in Teratologia". Il Bollettino sarà anche strumento di riflessione su problemi emergenti.

6. In questo numero riportiamo:

a) l'andamento nel tempo di alcune malformazioni scelte per il monitoraggio (vedi tabella 1 e figure 2- 11) in 28 ospedali che hanno stabilito la linea di base di riferimento partecipando da almeno due anni allo studio;

b) la tabella di monitoraggio del trimestre Luglio-Settembre 1980. (tabella 2)

(La localizzazione degli ospedali è indicata in fig. 1)

TABELLA 1

MALFORMAZIONI SCELTE PER IL MONITORAGGIO

	ANENCEFALIA	SPINA BIFIDA	IDROCEFALIA
AB	PALATOSCHISI	LABIO+PALATOSCHISI	ATRESIA ESOFAGEA
	ATRESIE ANO-RETTALI,	IPOSPADIA (P-S)	PIEDE TORTO (E-V)
B1	POLIDATTILIA	SINDATTILIA	MALFORMAZIONI IN
	SINDROME DOWN		ASSENZA DI ARTI

TABELLA 2

MONITORAGGIO PER IL TRIMESTRE LUGLIO-SETTEMBRE 1980

	TASSO MEDIO BIENNALE DI INCIDENZA (X 10.000 nati)	N. DI CASI ATTESI(*)	N. DI CASI OSSERVATI	RAPPORTO O/A	INCIDENZA OSSERVAT X 10.000 n
TOTALE NATI	////	////	10,139	////	////
NATI MORTI	86,06	87,2	69	0,8	68,1
MORTI NEON. PREC.	80,97	82,1	77	0,9	75,9
ANENCEFALIA	5,21	5,1	1	0,2	1,0
SPINA BIFIDA	4,97	4,9	7	1,4	6,9
IDROCEFALO	4,12	4,1	5	1,2	4,9
PALATOSCHISI	5,58	5,5	10	1,8	9,9
LABIO+PALAT.	9,33	9,2	7	0,8	6,9
ATRESIA ESOF.	3,15	3,1	2	0,6	2,0
ATRES. ANO-RETT.	3,39	3,3	3	0,9	3,0
IPOSPADIA (P-S)	3,27	3,2	6	1,9	5,9
PIEDE TORTO (E-V)	15,03	15,2	10	0,7	7,9
POLIDATTILIA	11,63	11,8	8	0,7	7,9
SINDATTILIA	4,73	4,8	5	1,0	4,9
MALF.ASS.ARTI	7,03	6,5	9	1,3	8,9
SINDROME DOWN Totale	15,88	16,1	17	1,1	16,8
SINDROME DOWN<30 anni	6,6	4,6	7	1,5	10,1
SINDROME DOWN>30 anni	38,0	12,2	10	0,8	31,2

(*) Il numero dei casi attesi = (n.totale nati nel trimestre x tasso medio biennale di incidenza)/10.000

COMMENTO

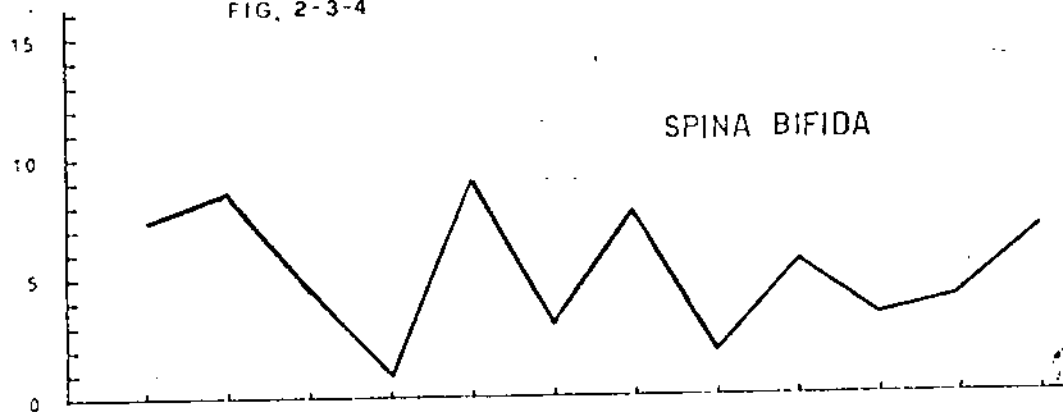
1. Il rapporto Osservato/Atteso è il modo più rapido per rendersi conto di variazioni di incidenza.
2. Note
 - 2.1 La mortalità perinatale nel terzo Trimestre dell'80 è risultata del 14,4% contro il 16,7% osservato nei primi due anni. La riduzione della natimortalità è più sensibile essendo scesa dall'8,61 al 6,81 per mille.
 - 2.2 L'anencefalia è la malformazione che si è verificata meno frequentemente di quanto atteso, mentre l'ipospadia peniena e penoscrotale e la palatoschisi sono le malformazioni, più frequenti relativamente alla linea di base. Nessuno scarto è tuttavia significativo.
3. Se consideriamo cumulativamente il periodo Aprile-Settembre 1980, emerge che
 - 3.1. l'anencefalia mostra un decremento significativo ($p < 0,01$) poichè nel semestre considerato si sono verificati solo 3 casi contro i 10,3 attesi. Nello stesso periodo del '78 e '79 ci furono rispettivamente 18 e 7 casi.
 - 3.2. gli incrementi delle palatoschisi e dell'ipospadia peniena e penoscrotale, benchè di un certo interesse, (palatoschisi 16 casi osservati contro 11,1 attesi, ipospadia 10 osservati contro 6,5 attesi) non risultano significativi.

FIG. 1

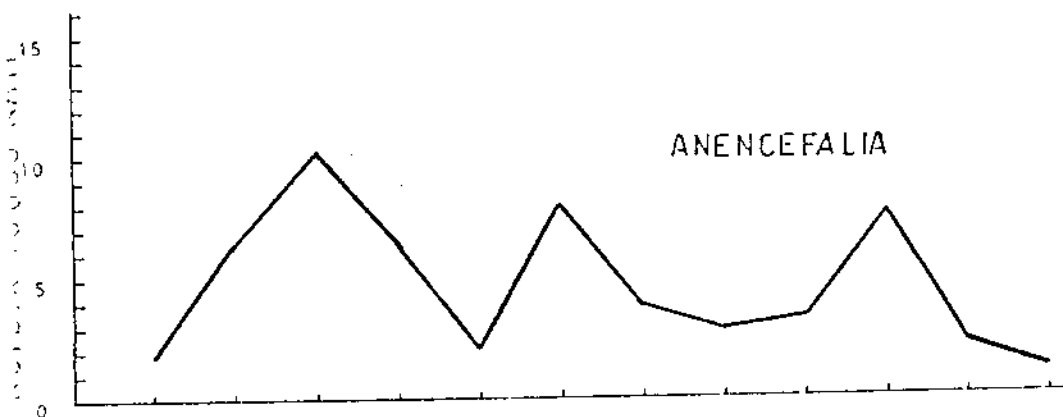
FIG. 1

FIG. 2-3-4

SPINA BIFIDA



ANENCEFALIA



IDROCEFALIA

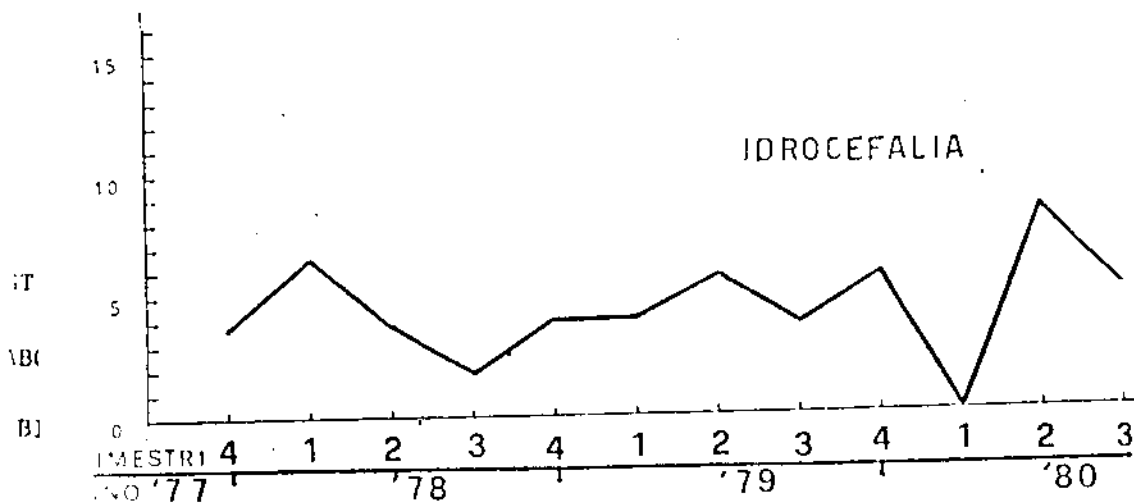


FIG. 5-6-7

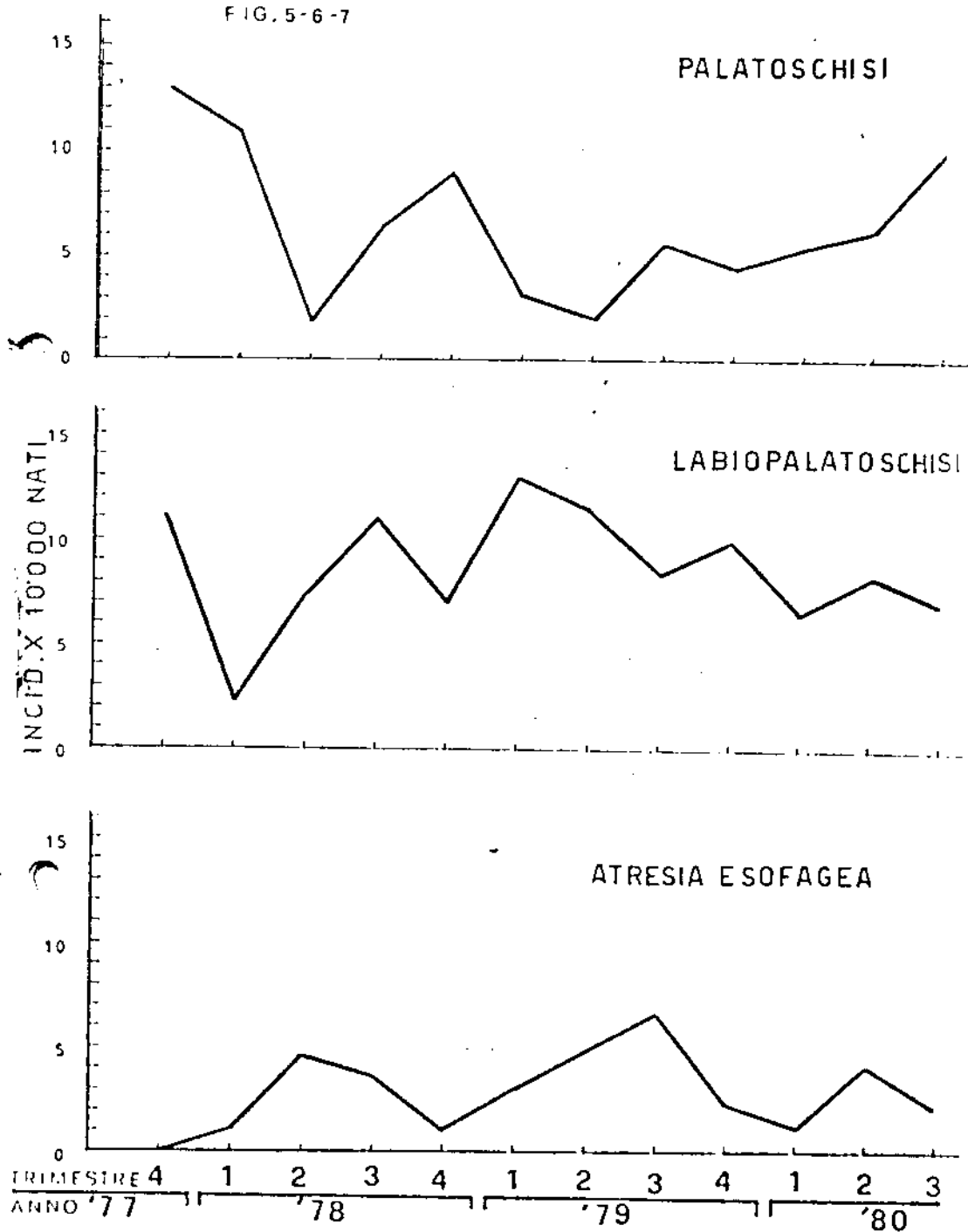
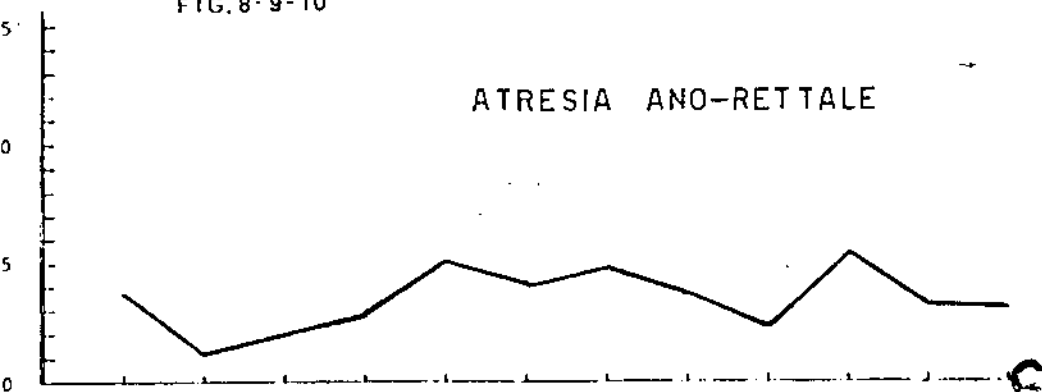
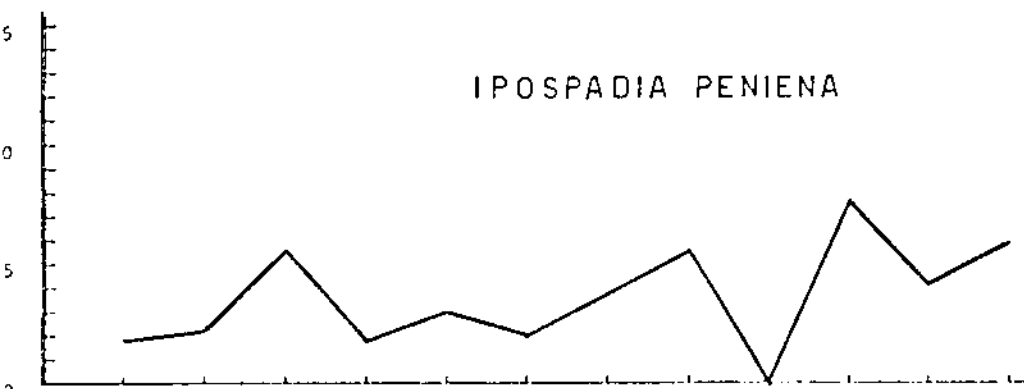


FIG. 8-9-10

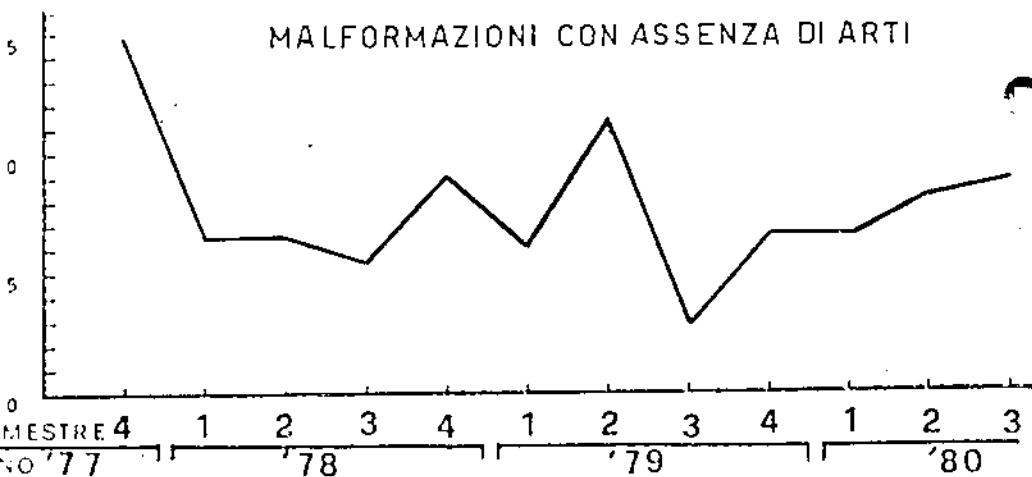
ATRESIA ANO-RETTALE

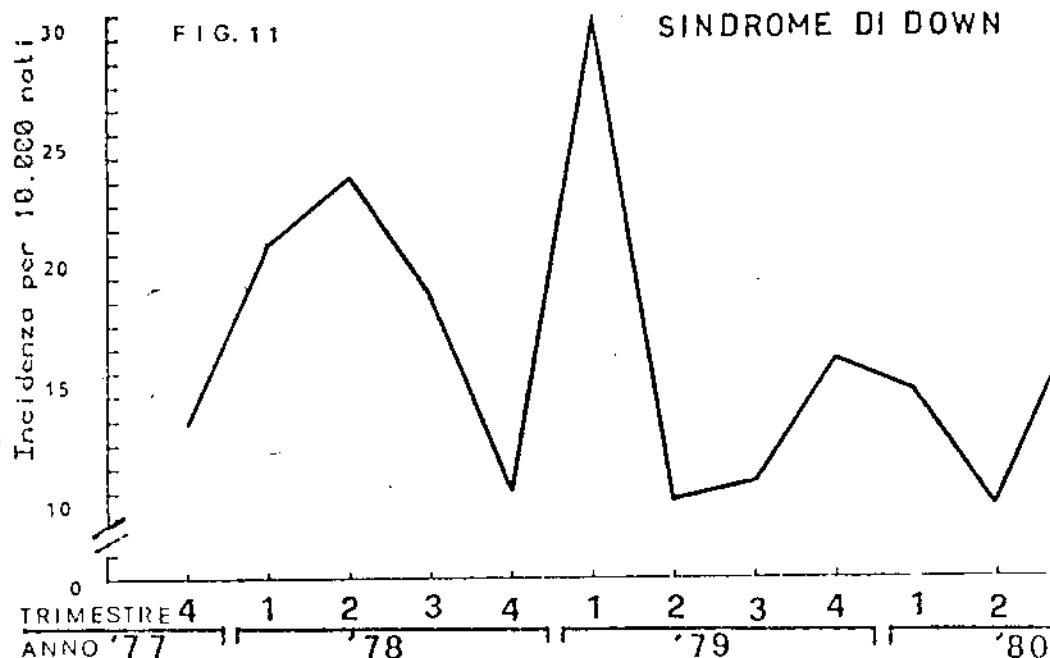


IPOSPADIA PENIENA



MALFORMAZIONI CON ASSENZA DI ARTI





ELENCO DEI 28 OSPEDALI PARTECIPANTI

Arezzo Osp. Riun. S. Maria S.P. - Gianfrini D.
 Atri Osp. Civile S. Liberatore - Visci G.F.
 Brescia Osp. Civile - Galassi U.
 Cagliari Osp. Riuniti - Garau A.
 Casarano Osp. Civile - Corvaglia F.
 Cassino Osp. Civile G. De Bosis - D'Agostino V.
 Crotone Osp. Civile S. Giovanni di Dio - Sposato E.
 Fabriano Osp. Civile Engle Profili - Bolzanetti P.
 Figline V. Osp. Serristori - Benedetti F.A.
 Foggia Osp. Riuniti - Curatolo D.
 Galatina Osp. Civile S. Caterina - Lezzi G.B.
 Genova Osp. Galliera - Camera G.
 Iesi Osp. Civile Vittorio Emanuele III - Bini P.
 Lamezia Terme Osp. Civile Scara - Mazzino G.
 Latina Osp. Civile S.M. Coretti - D'Onofrio A.
 L'Aquila Osp. Civile S. Salvatore - Persichetti B.
 Mantova Ist. Osp. C. Poma - Gianini F.
 Pisa Osp. Riuniti S. Chiara - Pellegrinetti G.
 Perugia Policlinico S. Maria Misericordia - Barboni G.
 Pontecorvo Osp. Civile P. Del Prete - Annibaldi L.
 Rieti Osp. Civile Mazza A.
 Roma - Villa Irma - Benincori C.
 Roma - Pol. Gemelli - Musacchio P.
 Sarno - Osp. Villa Malta - Ferraiolo G.
 Taranto - Osp. Civ. S. Annunziata - Saracino P.
 Terni - Osp. Civile S. Maria - Piermarini L.
 Velletri - Osp. Civile di Velletri - Rondani G.
 Viterbo - Osp. Infermi Capotondi - Arieti I.

NOVITA' IN TERATOLOGIA

elezione della letteratura corrente

iviste Scelte

- Journal of Pediatrics
- American Journal of Diseases of Children
- Pediatrics
- Acta Paediatrica Scandinavica
- European Journal of Pediatrics
- 1 The Lancet
- 1 New England Journal of Medicine
- 2 British Medical Journal
- 1 Developmental Medicine and Child Neurology
- 1 Obstetrics & Gynecology
- 1 Teratology
- 1 Journal of Epidemiology and Community Health
- 1 American Journal of Epidemiology
- 1 Journal of Medical Genetics
- 1 American Journal of Human Genetics
- 2 Clinical Genetics
- 3 Human Genetics
- 4 Acta Genetica Medica Gemellologica
- 1 American Journal of Medical Genetics

collaboratori

- | | |
|----------------------------|--|
| r. Roberto Bertollini | Clinica Pediatrica Università Catt. - Roma |
| r.ssa Anna Calabro | Clinica Pediatrica Università di Perugia |
| r. Gianni Camera | Ospedale Galliera - Genova |
| rof. Luigi Capotorti | Ospedale di Tarquinia - Viterbo |
| rof. Bruno Dallapiccola | Cattedra di Genetica-Univers.di Urbino |
| r.ssa Marina Frontali | Cattedra Genetica Medica-Univers.di Roma |
| r.ssa Serena Lungarotti | Clinica Pediatrica Università di Perugia |
| AB r. Pierpaolo Mastroiaco | Clinica Pediatrica Univers. Catt. - Roma |
| r.ssa Patrizia Musacchio | Clin. Pediatrica Università Catt. - Roma |
| B r. Carlo Zunin | Osped. Riuniti - Brescia |

ordinatore e Redattore: Pierpaolo Mastroiaco

Editoriale "Vitamins, neural tube defect and ethics committees."

Lancet i:1061-1062, 1980, Smithells R.W. et al. "Possible prevention of neural tube defects by periconceptional vitamin supplementation." Lancet : 339-340, 1980

Un editoriale del Lancet fa il punto sulla prevenzione dei difetti di tubo neurale (DTN), riferendosi ad un interessante studio condotto da Smithells e coll. comparso sulla stessa rivista qualche tempo fa. E' noto che fattori genetici sono coinvolti nel determinismo di queste malformazioni (differenti tassi di incidenza tra gruppi di popolazioni, alta probabilità di avere un figlio con DTN per donne che hanno già avuto un figlio con tale anomalia); ma altre considerazioni circa l'andamento stagionale, l'effetto della classe sociale, della parità, e dell'età materna indicano il ruolo eziologico di fattori ambientali. Smithells e coll. sono partiti da recenti osservazioni che riferiscono nel primo trimestre di gravidanza valori medi più bassi di acido folico eritrocitario ed acido ascorbico leucocitario in donne che avevano dato alla luce neonati affetti da DTN, per ipotizzare il ruolo di deficit multivitaminici subclinici come fattori eziologici di tali malformazioni. Hanno quindi impostato uno studio caso-controllo policentrico su donne che avevano già avuto un figlio con DTN e quindi ad alto rischio di ricorrenza, e somministrato nelle donne a rischio un supplemento vitaminico a partire da 28 gg. prima del concepimento fino al 2° mese di età gestazionale. I controlli vennero lasciati senza alcun trattamento. Per problemi etici la scelta dei trattamenti e dei controlli non fu effettuata in maniera randomizzata: i controlli furono presi fra le donne che si rifiutarono di collaborare o tra quelle che furono contattate troppo tardi per l'inizio della terapia. I risultati dello studio furono molto interessanti. Solo un bambino su 17 madri tra quelle trattate nacque con DTN (0,6%) mentre 2 era il numero atteso e 13 furono i DTN nati dalle 260 donne del gruppo di controllo con incidenza pari al 5%, che, in Inghilterra, è la percentuale di ricorrenza attesa per donne che hanno già un figlio affetto. La proporzione di aborti fu simile tra i due gruppi. Nonostante la marcata randomizzazione l'Editoriale ritiene che l'ipotesi più probabile nell'interpretare tali risultati sia che il supplemento vitaminico abbia prevenuto alcuni casi di DTN. Da questi dati, continua l'Editoriale, sembra realistico suggerire che almeno le donne ad alto rischio (cioè quelle che hanno avuto un figlio con DTN) vengano sottoposte al trattamento preventivo. L'uso del trattamento preventivo esteso a tutta la popolazione è ancora attualmente controverso.

teratogenicità di forti dosi di vitamina A tra i roditori. Si potrebbe pertanto rischiare con un uso indiscriminato della profilassi proposta di aumentare l'incidenza di qualche altra malformazione, pur diminuendo quella dei DTN. Sebbene necessitino di ulteriori riscontri sperimentali, le osservazioni di Smithells suggeriscono un' interessante strada da seguire per la prevenzione di queste gravi malformazioni. (R.B.)

J.C. Pedersen et al. "Multiple Synostosis Syndrome"

Eur. J. Pediatr. 134: 273-275, 1980.

Per sindrome delle sinostosi multiple si intende un variabile grado di sinfalangismo prossimale associato a fusione carpo-tarsale. Viene descritto un caso di questa sindrome in un soggetto femminile con cariotipo normale, che presenta anche ritardo mentale, dismorfismo facciale e deficit dell'udito.

La sindrome delle sinostosi multiple si trasmette come un carattere autosomico dominante con una grande variabilità di espressione. (G.C.)

R.A. Pfeiffer et al. "Langer-Giedion Syndrome and additional congenital malformations with interstitial deletion of the long arm of chromosome 8 46, XY del 8 (q 13-22)".

Clinical Genetics 18:142-146, 1980.

L'autore descrive un caso di sindrome di Langer-Giedion (trico-rino-falangia ed esostosi cartilaginee multiple) associato a ritardo mentale, coloboma dell'iride e sindattilia parziale del 4° e 5° dito. L'esame cromosomico evidenziò una delezione interstiziale del braccio lungo di un cromosoma 8, che potrebbe essere descritto come 46, XY, del 8 (q 13-22). I cariotipi dei genitori del ragazzo affetto erano normali. (G.C.)

H.J. Mellows et al. "The camptomelic syndrome in two female siblings".
Clinical Genetics 18:137-141, 1980.

La sindrome camptomelica, molto spesso letale, è caratterizzata da una caratteristica angolazione della tibia e da altre anomalie quali: angolatura dei femori, piedi equino-vari, facies appiattita, micrognatia, schisi del palato molle, tracheomalacia, scapole piccole, assenza dei lobi olfattori, idrocefalo. Sono stati descritti dei casi di femmine affette da questa sindrome, il cui cariotipo era 46,XY. Gli autori presentano due sorelle con sindrome camptomelica, nate a distanza di due anni, con cariotipo normale. Data

la frequenza nella stessa fratria, viene confermato che la sindrome campomelica si trasmette come un carattere autosomico recessivo. (G.C.)

Pauli R.M. et al. "Abnormalities of sexual differentiation in campomelic dwarfs".

Clinical Genetics 18:223-225, 1980.

Viene descritto un maschio affetto da nanismo campomelico, deceduto a nove giorni, che presentava ipospadia e scroto bifido. Istologicamente i testicoli erano normali; il cariotipo era 46,XY. E' riportata una revisione della letteratura sulle anomalie della differenziazione sessuale nei soggetti colpiti da nanismo campomelico. (G.C.)

Brujere H.J. et al. "A fetus with Upper Limb Amelia, "Caudal Regression and Dandy-Walker defect with an Insulin-dependent diabetic mother". Eur. J. Pediatr. 134:139-143, 1980.

Una donna affetta da diabete insulino dipendente ha partorito un grosso figlio, nato morto, senza malformazioni; una seconda figlia normale ed un terzo figlio che presentava numerose malformazioni, non tutte tipiche della cosiddetta embriopatia diabetica. Le anomalie comprendevano: amelia dell'arto superiore, "regressione caudale" con assenza laterale della fibula, assenza unilaterale del femore ed oligodattilia; testicoli ritenuti; anomalie costo-vertebrali; schisi del labbro e del palato; micrognatia; microtia; gravi difetti del sistema nervoso caratterizzati da idrocefalo e da malformazione di Dandy-Walker (difetto congenito delle strutture mediane cerebellari in cui l'idrocefalo è causato da atresia dei foramina di Luschka e Mangendie). Mentre le altre malformazioni sono già state descritte nei figli di madre diabetica, è la prima volta che la malformazione di Dandy-Walker viene segnalata nell'embriopatia diabetica. (G.C.)

A.O. Cavdar et al. "Zinc deficiency and Anencephaly in Turkey" Letter, Teratology 22:141, 1980.

Molti studi sperimentali su animali hanno dimostrato che una deficienza di zinco durante lo sviluppo prenatale può condurre a gravi malformazioni, compresa l'anencefalia. Anche nell'uomo è stata documentata recentemente una relazione fra deficit di zinco e malformazioni congenite. Gli autori riportano uno studio effettuato in Turchia in cui dimostrano nelle madri degli anencefali un basso valore di zinco. (G.C.)

Bovicelli et al. "Prenatal Diagnosis of the Prune-Belly Syndrome"
Clinical Genetics 19:79-82, 1980.

Viene riferita la diagnosi prenatale con ultrasuoni a 30 settimane di un feto maschile affetto da sindrome di Prune-Belly.

La diagnosi fu confermata alla nascita del bambino a 33 settimane per parto prematuro. (P.Mu.)

Kapur S. et al. "Omphalocele in half-siblings"
Clinical Genetics 18:88-90, 1980.

Gli AA. descrivono due casi con onfalocoele nati dallo stesso padre e da due madri diverse. Le caratteristiche genetiche dell'omfalocoele non sono ancora del tutto chiare. Sembra tuttavia probabile che il rischio di ricorrenza, benchè basso, sia più alto del rischio generale nella popolazione. Secondo gli autori sembra opportuno offrire ai genitori di un bambino con onfalocoele la possibilità della diagnosi prenatale. (P.Mu.)

Santer J.M. et al. "Guadalajara camptodactyly syndrome"
Clinical Genetics 18:153-159, 1980.

Gli autori riferiscono due sorelle di 11 e 18 anni con ritardo dell'accrescimento intrauterino, varie anomalie minori esterne e scheletriche e camptodattilia (contrattura in flessione delle articolazioni interfalangee prossimali di una o più dita).

Questo quadro sindromico dovrebbe essere distinto dalle altre sindromi con camptodattilia. I dati familiari suggeriscono una trasmissione ereditaria di tipo autosomico recessivo. (P.Mu.)

Elfi S.O. et al. "Evidence for genetics control of non disjunction in man"
Am. J. Hum. Genet. 32:477-483, 1980

Gli autori hanno studiato alcune variabili associate all'occorrenza della sindrome Down in una popolazione (Kuwait) dove vi è un tasso di consanguineità del 40%. Sono stati analizzati 20 casi occorsi tra 11.614 nati (nati vivi + nati morti). L'età materna e la consanguineità tra genitori erano i due fattori più strettamente legati all'insorgenza della sindrome. La consanguinità era un fattore di rischio relativo di circa 4.

Li autori ipotizzano dapprima l'esistenza di un gene recessivo nei genitori che induce nello zigote (omozigote) la non-disgiunzione mitotica; rifiutano subito questa ipotesi perchè altrimenti per certe famiglie ci dovrebbe essere un rischio di 1:4.

Quindi viene ipotizzata l'esistenza, come nella *Drosophila*, di un gene autosomico recessivo che favorirebbe la non-disgiunzione meiotica in un genitore omozigote.

Gli autori accettano questa ultima ipotesi induttivamente; matrimoni tra consanguinei sono perpetuati in certe famiglie, ma non indicano dati sulla consanguineità dei nonni di tutta la loro casistica. (P.Ma)

T.D. Stephens & T.H. Shepard "The Down Syndrome in the Fetus"
Teratology 22:37-41, 1980

Lo studio di 13 feti affetti da Trisomia 21, diagnosticata con amniocentesi, e conseguentemente abortiti, ha permesso agli autori di concludere che vi sono 4 segni:

- a) solco palmare unico
- b) clinodattilia
- c) difetto cardiaco di tipo settale
- d) ritardo dell'accrescimento

che sembrano essere particolarmente tipici della Sindrome di Down in epoca fetale. (P.Ma)

Smithells R.W. "The Challenges of Teratology"
Teratology 22:77-85, 1980

In questo articolo Smithells offre per il teratologo moderno cinque spunti di riflessione:

1. Riconoscere la Teratologia come scienza collegata ai problemi della salute dell'uomo.
2. Riconoscere la interdisciplinarietà della Teratologia ed espandere la comunicazione tra le varie discipline.
3. Tenere in maggior considerazione lo studio dei meccanismi patogenici, oltre lo studio delle relazioni causa-effetto.
4. Tener presente le affinità tra teratogenesi, carcinogenesi e mutagenesi.
5. Approfondire i rapporti di comunicazione tra coloro che si occupano di teratologia e le industrie, il legislatore, i mass-media e il pubblico in generale. (P.Ma)

A. Leshima et al. "A case of r(21) with stigmata of atypical Down Syndrome"
Hum. Genet. 55:65-69, 1980

Gli autori riferiscono una bambina di 8 mesi con Sindrome Down atipica
con cromosoma 21 ad anello. La bambina risultava trisomica per i segmenti
p11 - 21 q22.3.

La superossidodismutasi 1 (SOD 1) era leggermente più elevata del normale.
(B.D.)

SUPPLEMENTO A CURA DI:

ISTITUTO SUPERIORE DI SANITA'

UNIVERSITA' CATTOLICA DEL

LABORATORIO DI EPIDEMIOLOGIA

SACRO CUORE

BIOSTATISTICA

CLINICA PEDIATRICA