

SETTIMANALE A CURA DEL LABORATORIO DI EPIDEMIOLOGIA E BIostatistica
ISTITUTO SUPERIORE DI SANITA' IN COLLABORAZIONE CON IL MINISTERO DELLA SANITA'

SPED. ABB. POST. GRUPPO I BIS 70%

ESITI SFAVOREVOLI DI GRAVIDANZA - SEVESO

L'effetto teratogeno della diossina (TCDD) è stato dimostrato chiaramente negli animali da laboratorio, soprattutto sui ratti e sui topi, ma anche sui conigli e sui primati. Le malformazioni più frequentemente registrate riguardano i difetti di chiusura e, in particolare, a carico del cavo orale e del SNC.

Gli effetti embriotossici della TCDD sono stati riprodotti sperimentalmente e si sono dimostrati più sostanziali di quelli teratogeni, manifestandosi negli animali come riduzione della fertilità e riassorbimento degli embrioni.

Gli studi su episodi di esposizione umana hanno prodotto risultati non conclusivi e non facilmente interpretabili a causa di limitazioni metodologiche; ricordiamo le principali:

- 1) nessuno degli studi si è basato su un monitoraggio sistematico delle gravidanze o almeno delle nascite;
- 2) la definizione dell'esposizione è stata sempre vaga o addirittura assente e per il confronto sono stati di solito usati i valori medi nazionali;
- 3) nessuno degli studi ha mai preso in considerazione l'esposizione paterna (ad eccezione di pochi recenti studi vietnamiti).

Nel nostro studio è stato possibile ovviare alle prime due limitazioni, ma non alla terza. Lo studio si è basato su due sistemi di registra-

zione funzionalmente indipendenti: il registro delle gravidanze e quello delle malformazioni.

Il primo registro comprende le informazioni più rilevanti su tutte le gravidanze iniziate o concluse tra il 1976 e il 1982 nel comune di Seveso e in altri 10 comuni limitrofi.

Al fine di meglio stimare l'esposizione il territorio degli 11 Comuni è stato diviso in quadrati di circa 1 Km di lato.

La popolazione compresa nel registro delle malformazioni è composta dai bambini nati dopo il 1976 che al momento della nascita erano residenti in uno degli 11 comuni. Le malformazioni osservate sono state codificate secondo la IX revisione ICD (adattata dalla British Pediatric Association).

Un sistema automatizzato di collegamento tra i due registri ha permesso di unificare le informazioni di ogni gravidanza e dal suo esito.

Tra il 1976 e il 1980 sono state registrate 14.945 gravidanze, di cui 1951 sono terminate in aborti spontanei e 151 con la morte del feto o del neonato entro la prima settimana. Tra i nati vivi sono stati registrati 574 bambini malformati, di cui il 43% con emangioma o altre anomalie cutanee.

Per valutare l'entità dell'esposizione della popolazione studiata sono stati utilizzati 3 diversi criteri: a) riscontri puntuali della diossina al suolo; b) concentrazione di diossina al suolo (espressa come media dei valori trovati in ogni quadrato in cui era stato suddiviso il territorio); c) concentrazione di casi di cloracne; in ogni quadrato del detto reticolo. La valutazione dell'esposizione a TCDD è però complicata dalle seguenti considerazioni:

- a) non è possibile stimare l'assorbimento individuale di TCDD;
- b) le zone interessate sono relativamente vaste e disomogenee al loro interno a differenza di quanto avviene negli incidenti industriali;
- c) in letteratura non sono riportate curve di dose-effetto della TCDD in animali che possano essere trasferite all'uomo;
- d) se i gruppi degli esposti sono definiti utilizzando criteri molto restrittivi si corre il rischio di ottenere numerosità troppo piccole per evidenziare effetti rari, quali le malformazioni. D'altra parte, costituendo il gruppo di esposti con criteri poco selettivi si corre il rischio inverso di considerare esposto chi non lo è stato e quindi diluire l'effetto dell'esposizione.

Durante la sorveglianza delle gravidanze è stata osservata nella zona più inquinata, definita secondo i tre criteri sopra descritti, una ridu-

TABELLA 1. CASI OSSERVATI E CASI ATTESI, PER TIPO DI MALFORMAZIONE, NELLE ZONE PIU' CONTAMINATE DEFINITE SECONDO I CRITERI A, B, e C.

Tipo	A		B		C	
	Osservati	Attesi	Osservati	Attesi	Osservati	Attesi
SNC	6	5.19	5	2.52	4	3.52
SNC+Occhio	8	7.49	5	3.64	4	5.08
Occhio+Viso+Collo	4	5.19	2	2.52	3	3.52
Cuore	6	8.45	2	4.11	5	5.73
Cuore+Sist.Circolat.	8	10.18	2	4.95	5	6.90
Apparato digerente	3	2.69	3	1.31	3	1.82
Ipospadie	8	7.49	5	3.64	4	5.08
Lussazione dell'anca	8	7.30	3	3.55	4	4.95
Piede-torto	4	5.19	2	2.52	2	3.52
Poli-Sindattilia	3	3.07	-	1.49	3	2.08
Altre muscolo-scheletr.	3	3.65	1	1.78	2	2.47
Pelle	6	5.76	3	2.80	4	3.91
Angiomi	50	43.81	27	21.30	43	29.69 P<.05
Cromosomiche	4	5.19	2	2.52	3	3.52
Altre	4	5.76	1	2.80	2	3.91

A = Riscontri puntuali della diossina al suolo.

B = Concentrazione di diossina al suolo.

C = Concentrazione di casi di cloracne; in ogni quadrato del reticolo.

zione temporanea del numero di concepimenti e un temporaneo aumento del tasso di abortività spontanea.

Poiché non sono disponibili modelli biologici circa l'effetto teratogeno del TCDD si è assunto che l'effetto possa essere determinato sia dall'esposizione durante la gravidanza che dall'accumulo del tossico in un periodo precedente la gravidanza. In base a queste due possibilità sono state saggiate due diverse ipotesi per verificare la presenza di:

- 1) un incremento delle malformazioni tra i neonati del 1976 nell'area a rischio;
- 2) un incremento di alcuni tipi di malformazioni tra i neonati concepiti dal 1976 in poi da donne viventi nell'area a rischio.

Per saggiare la prima ipotesi il numero di malformazioni osservate nel 2° e 3° trimestre del 1976 è stato confrontato con il valore atteso, aggiu-

SIRMI RIEPILOGO CUMULATIVO NOTIFICHE MALATTIE

REGIONI	EPATITE VIRALE		FEBBRE TIFOIDE		MENINGITE MENING.		MORBILLO		SALMONELLOSI		PAROTITE EPIDEMIC.		PERTOSSE		ROSOLIA		SCARLATINA	
	8 2	8 3	8 2	8 3	8 2	8 3	8 2	8 3	8 2	8 3	8 2	8 3	8 2	8 3	8 2	8 3	8 2	8 3
ABRUZZO		134		13		4		220		65		99		104		684		
BASILICATA	172	231	27	32	1	3	19	388	15	27	168	262	207	119	26	50		
CALABRIA	304	331	95	22	8	12	325	702	33	37	389	170	309	147	83	113		4
CAMPANIA	3168	1945	388	447	50	46	330	1196	336	219	325	252	816	277	393	1117		20
EMILIA R.		1254		12		30		6919		701		2900		834		3644		
FRIULI	276	297	1	3	11	10	4550	3070	104	143	333	1120	702	59	377	1823		471
LAZIO	1843	2227	81	85	77	106	9691	3462	633	366	1625	3620	2392	791	700	5926		132
LIGURIA	659	719	17	13	17	23	885	1845	161	160	656	342	437	124	196	693		557
LOMBARDIA																		
MARCHE	122	141	6	5	9	4	332	458	56	46	126	171	191	92	145	1717		
MOLISE	66	135	10	10	9	12	21	353	23	14	55	258	103	97	174	426		
PIEMONTE																		
PUGLIA	3648	6969	978	1023	40	44	1251	5244	116	121	1316	2568	1813	791	432	2313		39
SARDEGNA	360	546	107	115	19	36	334	2921	90	77	1020	631	735	376	92			131
SICILIA	1032	1525	198	222	36	26	228	1273	192	213	805	557	753	497	129	277		30
TOSCANA	955	988	30	24	18	26	965	2853	622	489	3136	2744	2066	946	1096	4298		328
UMBRIA	156	155	3		5	5	1244	668	205	202	666	369	335	118	174	291		45
VAL D'AOSTA	24	14	1		6		7	148	10	14	75	121	20	17	2	21		10
VENETO	1274	1294	32	47	49	51	6353	7956	817	816	711	4176	2219	660	2649	4185		1252
BOLZANO	201	189	1	2	13	16	415	436	149	88	119	29	262	133	528	178		317
TRENTO	79	44	15	4	3	4	205	198	32	36	162	25	219	49	71	153		117

INFETTIVE FINO ALLA 36^a SETTIMANA DELL'ANNO

	T.B.C. POLMONARE	T.B.C. EXTRAPOL.	VARICELLA	BLENNORRAGIA	BOTULISMO	BRUCELLOSI	DIFTERIE	DISSENTERIA BACILLARE	NEVRASSITI VIRALI	SIFILIDE	POLIO	TETANO	% V.S.L. NOTIFICANTI
	88 32	88 32	88 32	88 32	88 32	88 32	88 32	88 32	88 32	88 32	88 32	88 32	88 32
5		2	2	213	3		43		10				24
13	54	52	3	248	257	16		67	61	1	2	1	93
4	15	17	5	295	201	1		144	141	1	4	4	2
24	105	98	4	783	1126	3		246	341	1	2	3	14
621	160		73	9079	169			48		3	54	435	3
622	82	131	10	1819	4527	36	51	13	5		70	41	3
628	102	382	39	4711	8848	539	339	2	241	185	8	4	53
801	112	150	24	1863	2293	81	20	22	37		7	2	8
51	14	18		156	769	5	5	21	35		10	13	13
14	10	12	8	119	250	3	4	10	76			9	1
73	130	160	7	2030	3031	23	26	4	291	300	1	30	27
87	10	75	9	856	1311	20	31	1	23	22		21	6
42	54	47	3	827	937	84	82		354	335	1	53	7
501	81	107	6	4548	8410	43	37	1	99	79	1	9	3
76	20	27	7	627	1101	10	15		15	12		2	1
6	26	16	2	22	128	1	3		7	6		2	1
1395	331	343	53	5848	9273	97	91	2	42	111		14	8
230	51	52		553	937	50	54		1	20		6	26
245	16	22		772	117	97	53		1	2		1	1

stato per la riduzione di concepimenti osservata. Non è stata riscontrata alcuna differenza significativa tra i valori osservati e quelli attesi.

Per saggiare la seconda ipotesi il confronto per tipo di malformazione è stato esteso a tutto il periodo in studio. Nella tabella è riportato il numero di malformazioni osservate e attese per le aree inquinate definite dai tre indicatori A, B, e C già ricordati. In questo caso l'unico incremento significativo è stato registrato per gli angiomi, quando l'area contaminata viene individuata in base alla concentrazione dei casi di cloracne.

In conclusione i risultati ottenuti possono essere soggetti a varie interpretazioni.

L'effetto embriotossico della diossina potrebbe avere prodotto un eccesso di aborti nelle prime fasi della gestazione che, perciò, potrebbero non essere stati riconosciuti come tali, ma come una riduzione del numero di gravidanze iniziate.

Lo stesso effetto embriotossico può tuttavia essere chiamato in causa per spiegare l'aumento degli aborti nel periodo immediatamente successivo all'incidente.

Il piccolo numero di donne in gravidanza presenti nell'area più inquinata immediatamente dopo la contaminazione da diossina, permette di escludere solo un drammatico effetto teratogeno della TCDD in quanto una differenza statisticamente significativa sarebbe stata generata solo da un alto valore di rischio relativo.

Non è neanche da escludere che le piccole differenze osservate tra esposti e non esposti siano dovute ad un debole effetto teratogeno su una popolazione di piccole dimensioni. Gli effetti della diossina possono essersi dispersi nella popolazione di cui solo una parte ha assorbito dosi sostanziali oppure possono realmente essere stati molto lievi.

La definizione dell'esposizione gioca un ruolo centrale nell'evidenziazione di un effetto. Attualmente è in corso un'analisi multivariata che metta in correlazione i dati della gravidanza con i tre indicatori di esposizione utilizzati finora.

Riportato da: L. Bisanti, Reparto Rischi Ambientali
Laboratorio di Epidemiologia e Biostatistica
Istituto Superiore di Sanità - Roma

TABELLA DELLE NOTIFICHE DELLE MALATTIE INFETTIVE DAL 4/9/84 AL 10/9/84

REGIONI	EPATITE VIRALE	FEBBRE TIFOIDE	MENINGITE MENING.	MORBILLO	SALMONELLOSI	PAROTITE EPID.	PERTOSSE	ROSOLIA	SCARLATINA	T.B.C. POLMONARE	T.B.C. EXTRAPOL.	VARICELLA	BLIENORRAGIA	BOTULISMO	BRUCELLOSI	DIFTERITE	DISSENTERIA BAC.	NEVRASSITI VIRALI	SIFILIDE	POLIOMIELITE	TETANO
ABRUZZO	5	1		1	1	1	3					7			1			1			
BASILICATA	9			1	2	1	6	1		1											
Calabria	7	1	2	1		3	2			1					5						
CAMPANIA	81	21		3	8	1	7			3		7			14						
EMILIA R.	49			25	43	15	41	6	3	3		33	12		1			2	10		
FRIULI	5			5	11	4		6		2	1	12								3	
LAZIO	58	5		9	15	10	30	8	3	25	5	40	3					1	19		
LIGURIA	24		4	39	8	3	4	11		7		29					2			3	
LOMBARDIA																					
MARCHE	3			1	5		1	1		1		2						3			
MOLISE	5			6	1		1					5			2						
PIEMONTE																					
PUGLIA	114	18	1	1	9	4	11			3		12	1		7						
SARDEGNA	24	17	2	6	10		9	3	1	4		11					7	1	3		
SICILIA	53	54		30	22	10	12	16			1	21			6		2	2			
TOSCANA	18	1		14	28	25	13	6		2		13	2		1			1	2		
UMBRIA	2			5	18	1	5	2		1		5									2
Valle d'Aosta				4		3	1	1										1			
VENETO	28	5		19	53	24	10	7	2	8	2	31	1		1			1	4		
BOLZANO	2				3		3	1		3		5								1	
TRENTO	5			3	4		2					1	1		1					2	

NOTE: Abruzzo: 7/15 USL; Basilicata: 6/7 USL; Calabria: 21/31 USL; Lazio: 47/59 USL; Liguria: 17/20 USL; Marche: 8/24 USL; Puglia: 53/55 USL; Sardegna: 18/22 USL; Toscana: 39/40 USL; Umbria: 6/12 USL; Veneto: 34/36 USL.

Il Sistema Informativo Rapido Malattie Infettive (SIRMI) è un sistema sperimentale volontario.

Il SIRMI è parzialmente finanziato dal Progetto Finalizzato CNR "Controllo delle Malattie da Infezione".

STAMPE

Istituto Superiore di Sanità
Viale Regina Elena, 299
00161 Roma

INDICE

ESITI SFAVOREVOLI DI GRAVIDANZA-SEVESO.
TABELLA RIEPILOGO 1^a-36^a SETTIMANA DELL'ANNO.
TABELLA DELLE NOTIFICHE-SETTIMANA 4-10/9/84.

INDEX

UNFAVOURABLE PREGNANCY SIDE EFFECTS-SEVESO.
TOTALS WEEK 1st-36th OF YEAR.
TABLE OF NOTIFICATIONS-WEEK 4-10/9/84.

Direttore Responsabile: Prof. Francesco Pocchiari
Reg.Trib. Roma 154/83 del 22/4/83

Il *Bollettino Epidemiologico Nazionale* è redatto presso il Reparto Malattie Infettive, Laboratorio di Epidemiologia e Biostatistica (Direttore: Prof. A. Zampieri) dell'Istituto Superiore di Sanità, Roma, ed è riprodotto in proprio presso il Settore Editoriale dello stesso Istituto.

Relazioni scritte su casi, epidemie, rischi ambientali e del lavoro, o altri problemi di igiene pubblica, interessanti per gli operatori sanitari sono bene accette, e possono essere indirizzate, come qualsiasi altra comunicazione o richiesta, a:

Bollettino Epidemiologico Nazionale - Istituto Superiore di Sanità
- Viale Regina Elena, 299 - 00161 Roma.

Citazioni possono essere ammesse solo dietro richiesta.