

3.1 Introduzione

Le migliori condizioni di vita generali e il progresso globale nella prevenzione e nel trattamento di molte malattie rispetto al passato hanno portato ad un incremento considerevole nelle aspettative di vita di tutta la popolazione.

Negli ultimi anni sono stati compiuti molti passi in avanti anche nella comprensione dei problemi clinici correlati con le alterazioni cromosomiche in generale, e con la SD in particolare. Ciò ha portato notevoli progressi e miglioramenti delle conoscenze scientifiche riguardanti tale sindrome, ha comportato uno sviluppo delle terapie mediche e farmacologiche espressamente rivolte a tale patologia e ha avuto conseguenze soprattutto per quanto concerne gli aspetti della sopravvivenza delle persone con SD.

Il miglioramento delle condizioni igieniche e socio-economiche, elemento determinante per lo stato di salute di tutta la popolazione, si è dimostrato ancora più importante per le persone con sistema immunitario più debole, come appunto le persone con SD.

Recentemente, anche e soprattutto le innovazioni tecnologiche in merito alle pratiche chirurgiche per le malformazioni cardiache, di cui soffrono con un'incidenza maggiore i neonati con SD rispetto ai neonati totali, hanno avuto un ruolo consistente. Rimane, comunque, ancora determinante rispetto alla sopravvivenza la presenza di patologie cardiache nei bambini con SD, e tale elemento costituisce un importante fattore predittivo della mortalità.

Anche la recente diffusione della diagnosi prenatale precoce ha portato delle conseguenze rispetto alla sopravvivenza della SD in quanto ha rappresentato un fattore di selezione per i casi più gravi.

Tutti questi aspetti hanno portato notevoli cambiamenti nella sopravvivenza delle persone con SD; a partire dagli anni '50 in poi, proprio grazie ai primi segnali di miglioramento della mortalità delle persone con la SD, sono stati realizzati numerosi studi scientifici su questo argomento.

La speranza di vita per le persone affette da SD è sempre stata, e rimane tuttora, inferiore a quella della popolazione totale in tutte le età. Il rischio di morte per la SD più alto in assoluto si registra nel primo anno di vita, e in questa età la probabilità di morire per i bambini affetti da SD risulta sei volte superiore rispetto ai bambini normali (Baird e Sadovnick – 1988). In compenso, le età infantili hanno mostrato il maggiore guadagno di sopravvivenza nel tempo (Glasson et al. – 2002). Il rischio di morte relativo per la SD che supera maggiormente quello della popolazione totale si riscontra tra 1 e 9 anni (Baird e Sadovnick – 1988).

Solo recentemente le persone con SD possono aspettarsi di raggiungere il traguardo dell'età adulta. La durata media della vita, infatti, è aumentata progressivamente nel tempo partendo dai 9 anni stimati nel 1929, ai 12-15 del 1947 fino agli oltre 18 anni del 1961; negli anni '80 si è arrivati a 50 anni circa (Masaki et al. – 1981, Jones – 1979).

Baird e Sadovnick, nello studio di sopravvivenza sulla SD – maggiormente accreditato a livello internazionale per numerosità del campione, metodologie utilizzate nonché accuratezza e completezza dei dati – riportano una speranza di vita per le persone con la SD intorno ai 68

anni, un'età mediana di 50 anni e l'80% circa degli individui con SD che supera l'età di 30 anni (Baird e Sadovnick - 1989). Secondo gli stessi autori il 44,4% delle persone con SD arriva a 60 anni e il 13,5% arriva fino a 68 anni confrontati con l'86,4% e il 78,4% della popolazione totale (Baird e Sadovnick - 1988).

Uno studio più recente condotto su dati australiani riporta una speranza di vita alla nascita per le persone con SD di 58,6 anni con il 25% degli individui con SD che sopravvive fino a 62,9 anni; gli stessi autori segnalano che la persona con SD vivente più anziana ha 73 anni (Glasson e al - 2002).

Poiché le età infantili hanno rappresentato soprattutto in passato, ma rappresentano ancora oggi, un passaggio fondamentale nell'arco della vita delle persone con SD ci soffermiamo ora sull'analisi della letteratura riguardo questa fascia di età.

La Tabella 3.1 riporta 21 studi internazionali che mostrano le percentuali di sopravvissuti a 1 e a 5 anni relative alla SD; vengono riportati gli autori dei diversi studi, l'anno di pubblicazione dello studio e l'anno medio della coorte cui si riferiscono i dati, nonché il numero di casi considerati e il paese di riferimento (Mastroiacovo - 2002).

Tabella 3.1 - Percentuali di sopravvissuti a 1 e a 5 anni per la SD in 21 studi internazionali

n.	Autori	Anno	Numero di casi	Paese	% a 1 anno	% a 5 anni
1	Record e Smith - 1955	1948	252	Inghilterra	44	40
2	Carter - 1958	1951	725	Inghilterra	43	40
3	Collmann e Stoller - 1953	1953	729	Australia	53	49
4	Fabia e Drolette - 1970	1959	2421	USA	71	65
5	Baird e Sadovnick - 1987	1967	600	Canada	88	81
6	Fryers e Mackay - 1979	1970	50	Inghilterra	83	77
7	Masaki e al. - 1981	1971	1052	Giappone	95	87
8	Mulcahy - 1979	1977	231	Australia	81	75
9	Frid e al. - 1979	1977	219	Svezia	85	
10	Malone - 1988	1981	149	Australia	97	89
11	Bell e al. - 1989	1981	366	Australia	88	81
12	Mastroiacovo e al. - 1992	1982	917	Italia	84	76
13	Mikkelsen e al. - 1990	1982	278	Danimarca	80	74
14	Hayes - 1997	1983	195	Irlanda	87	82
15	Leonard e al. - 2000	1983	155	Australia	89	80
16	Hayes - 1997	1988	194	Irlanda	90	86
17	Leonard e al. - 2000	1989	129	Australia	92	86
18	Mastroiacovo e al. - 1999	1990	2013	Italia	84	82
19	Castilla e al. - 1998	1991	360	Sud America	74	
20	Leonard e al. - 2000	1994	156	Australia	94	93
21	Nembhard e al. 2001	1996	456	USA	92	

fonte: Mastroiacovo

Il Grafico 3.1 mostra le relative percentuali di sopravvissuti a 1 e a 5 anni nelle diverse coorti analizzate; la sopravvivenza è migliorata sensibilmente tra gli anni '50 e '80, e poi si è stabilizzata con minimi miglioramenti.

Baird e Sadovnick hanno approfondito il ruolo delle complicazioni cardiache confrontando, nelle diverse età, la sopravvivenza tra le persone con SD che presentano anche malformazioni cardiache e le persone con SD senza tali complicazioni (Baird e Sadovnik – 1987); i dati sono riportati nella Tabella 3.2.

Uno studio più recente mostra percentuali di sopravvivenza relative alle due popolazioni molto simili e riporta come la sopravvivenza dei pazienti con SD senza malformazioni cardiache sia significativamente maggiore rispetto alla sopravvivenza di un gruppo di pazienti di controllo con ritardo mentale senza malformazioni cardiache (Hayes et al. – 1997).

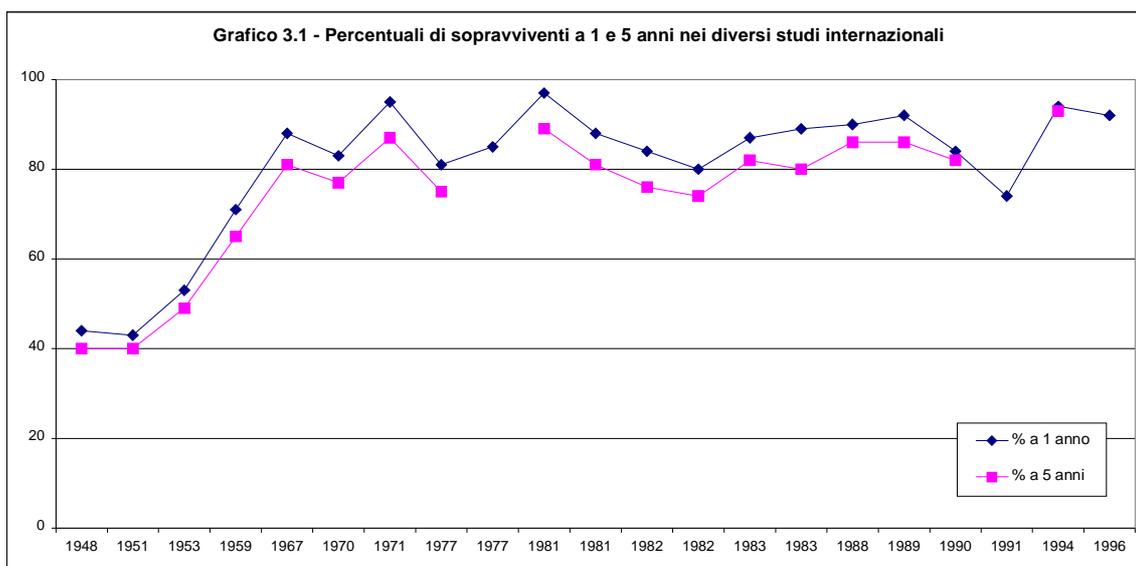


Tabella 3.2 - Percentuali di sopravvissuti alle diverse età di persone con SD con e senza malformazioni cardiache (Baird e Sadovnik - 1987)

Età	con malformazioni cardiache	senza malformazioni cardiache
1	76,30%	90,70%
5	61,80%	87,20%
10	57,10%	84,90%
20	53,10%	81,90%
30	49,90%	79,20%

In alcuni studi internazionali emergono differenze di sopravvivenza nella SD tra gruppi razziali diversi (Leonard et al. – 2000), tra coloro che vivono in un contesto familiare rispetto a coloro che vivono in comunità terapeutiche o residenziali (Dupont et al. – 1986); altri fattori che influenzano la sopravvivenza sono poi le condizioni socio-economiche della famiglia (Yang 2002) e il basso peso alla nascita (Leonard et al. – 2000).

Per quanto riguarda le differenze di genere nella sopravvivenza delle persone con SD vi sono pareri discordanti. Contrariamente a quanto succede per la popolazione generale e nella maggior parte delle popolazioni

di individui con disabilità intellettive, secondo alcuni autori, i maschi con la SD hanno una speranza di vita alla nascita significativamente maggiore rispetto alle femmine con la stessa sindrome; tale differenza è quantificata in 3 anni circa (Leonard et al. – 2000, Glasson et al – 2003).

Secondo altri autori, tali differenze di genere non sono riscontrate nella sopravvivenza delle persone con SD in nessuna età della vita (Masaki et al. – 1981, Baird e Sadovnik – 1987).

Le cause di morte che colpiscono maggiormente le persone con SD sono in ordine: le malformazioni congenite, le malattie del sistema cardiocircolatorio e quelle del sistema respiratorio (Baird e Sadovnick – 1988). Nel periodo infantile le malattie più diffuse sono quelle relative alle malformazioni cardiache congenite, alle leucemie e ai problemi respiratori; nelle età adulte prevalgono l'Alzheimer e depressioni del sistema immunitario (Thase – 1982).

La recente "longevità" dei soggetti con SD ha permesso di evidenziare che una percentuale considerevole di adulti con SD mostra frequentemente segni clinici di demenza. Numerosi studi hanno sottolineato come i cambiamenti neuropatologici del sistema nervoso degli adulti con SD sono simili a quelli osservati nella malattia di Alzheimer (Rohizen e Patterson – 2003).

Il processo di invecchiamento delle persone con SD è più rapido rispetto alle altre persone affette da ritardo mentale in generale ma la loro speranza di vita è maggiore (Strauss e Eyman – 1996).

3.2 Complicazioni della SD

Non esiste alcuna patologia specifica della SD, ma solo una variabile ed aumentata percentuale di problemi medici ad essa collegati ovvero disturbi presenti in tutta la popolazione e che si presentano con maggiore frequenza nei neonati con tale anomalia cromosomica.

Il cromosoma in più, caratteristico della SD, sembra avere implicazioni nell'insorgenza di alcune situazioni cliniche che richiedono un monitoraggio costante e, talvolta, un trattamento tempestivo per evitare l'irreversibilità dei danni e di conseguenza il peggioramento del quadro nosologico nonché della qualità della vita futura dei neonati con SD. A tal fine sono state sviluppate linee guida specifiche per la tutela della salute delle persone con SD (van Allen et al. – 1999, Formica – 2000, Smith – 2001). La morbosità delle diverse complicazioni varia nelle successive fasi della vita.

I difetti cardiaci congeniti sono presenti nel 20-40% dei neonati con SD. Tra i più comuni difetti riscontrabili si ricordano: il difetto atrioventricolare completo (nel 60% dei casi), il difetto del setto ventricolare (nel 32% dei casi) e la tetralogia di Fallot (nel 6% dei casi). Di questi, meno della metà necessitano di correzione chirurgica e assai raramente nel primo semestre di vita; il tasso di mortalità per interventi a carico del cuore è diminuito nel tempo.

A carico dell'apparato gastrointestinale si possono verificare molteplici problemi (10-12% dei nati con SD) come l'atresia del duodeno, l'atresia tracheo-esofagea che genera seri problemi di reflusso gastro-esofageo, la

stenosi pilorica e il diverticolo di Meckel. Bisogna porre particolare attenzione nelle prime 24 ore di vita del neonato, alla manifestazione di segni di occlusione intestinale. La maggior parte di queste anomalie, in genere, appaiono subito dopo la nascita e possono essere risolte tempestivamente tramite un immediato intervento chirurgico per la correzione del danno anatomico.

Anche il sistema endocrino è spesso interessato nei pazienti affetti da SD i quali possono andare incontro a patologie a carico della tiroide (1%), disfunzioni delle gonadi e deficit dell'ormone della crescita. Disordini mieloproliferativi transitori si verificano in circa il 10% dei neonati con SD con reazioni leucemoidi. Nei primi quattro anni di vita il rischio di leucemia acuta aumenta da 10 a 30 volte rispetto alla popolazione generale.

Per quanto riguarda l'età adulta, secondo van Allen (1999) i problemi di salute nelle persone con SD comprendono in ordine crescente: anomalie cardiache congenite (30%), malattie polmonari croniche (30%), epilessia (37%), osteoporosi con conseguente frattura delle ossa lunghe (50%), deficit sensoriali acquisiti (50%), problemi comportamentali (50%) e perdita delle abilità cognitive (55- 75%).

L'incidenza del morbo di Alzheimer è sostanzialmente aumentata nei pazienti affetti da SD con più di 35 anni; mediamente il 25% e più delle persone con SD adulte manifestano segnali e sintomi clinici di una forma di demenza precoce che degenera nella malattia di Alzheimer. Gli adulti vanno, inoltre, incontro in modo significativo a disturbi depressivi.

Un dato interessante che emerge da uno studio recente è che, a parte le leucemie infantili, a parità di età, l'incidenza dei tumori nelle persone con SD è inferiore rispetto agli altri.

La ricerca e lo sviluppo delle nuove tecnologie della scienza che hanno consentito alle persone con SD di vivere più a lungo, pongono adesso una serie di sfide legate alla carenza di adeguati sistemi e servizi di supporto alla famiglia, che è e rimane il primo agente di cura e assistenza della nostra società.

3.3 Analisi dei dati disponibili

Prima di considerare le analisi svolte esploriamo, così come abbiamo fatto nella parte II, le possibili fonti che forniscono informazioni sulla sopravvivenza delle persone con SD.

Una fonte preziosa anche per lo studio della mortalità degli individui con SD è la SDO (Scheda di Dimissione Ospedaliera), di cui abbiamo già parlato nella parte II evidenziandone l'importanza nello studio della prevalenza della SD (vedi paragrafo 2.2.3) e di cui ora sottolineiamo solo il potenziale informativo legato alla sopravvivenza e alla morbosità delle persone con la SD.

Un'altra fonte dei dati che riveste un'importanza determinante per lo studio della sopravvivenza di coloro che sono affetti dalla SD è la "Rilevazione delle cause di morte" dell'ISTAT. Negli ultimi 5 anni è avvenuta una profonda modifica di tale rilevazione a che ha reso disponibili le informazioni relative a tutto il processo morboso che conduce alla morte

oltre che alla causa principale della stessa. In tal modo è e sarà possibile avviare degli studi di tipo epidemiologico anche su quelle patologie che, pur non essendo sempre fatali, suscitano grande interesse clinico e statistico-epidemiologico nonché sociale, quali ad esempio la SD.

Analizzeremo in seguito il tipo di dati utilizzati nelle nostre elaborazioni, ovvero i dati dell'Indagine Policentrica Italiana delle Malformazioni Congenite.

3.3.1 Schede di Dimissione Ospedaliera (SDO)

Attraverso i dati delle SDO è possibile analizzare la morbosità, durante tutte le fasi della vita, di alcune patologie connesse con la SD che comportano un ricovero ospedaliero (quali cardiopatie, degenerazione del sistema nervoso, ipotonia, ritardo mentale ecc.). Le SDO forniscono informazioni sia sulla patologia principale sia sulle altre patologie accertate durante il ricovero, classificate secondo l'ICD 9-CM (Classificazione Internazionale delle Malattie, IX Revisione – Modificazione Clinica).

I dati si riferiscono ai ricoveri e pertanto lo stesso individuo può apparire più volte in un anno, presentando diverse diagnosi.

I risultati di un'elaborazione dell'ISTAT sui dati delle SDO del 1998 e del 1999 relative a individui con SD sono riportati nella Tabella 3.3 (fonte www.handicapincifre.it).

Nel 1998 i ricoveri effettuati da persone con SD sono stati 6.273, mentre nel 1999 sono saliti a 6.784.

I ricoveri sono stati raggruppati secondo le 24 Categorie Diagnostiche Principali, risultato di una classificazione delle diagnosi secondo il sistema o l'organo interessato. Nel 36,7% dei casi la SD è stata riportata come diagnosi principale. Tale percentuale è più elevata nei primi anni di vita e tende a diminuire nelle età adulte.

Le categorie diagnostiche per le quali sono più frequenti i ricoveri, ad esclusione dei problemi legate ai disturbi mentali, sono nell'ordine: il sistema cardiocircolatorio, l'apparato respiratorio, orecchio- naso- gola, il sistema nervoso, l'apparato digerente e il sistema endocrino.

Tuttavia il peso delle diverse cause di ricovero varia considerevolmente nelle varie classi di età per cui prevalgono le patologie cardiache e quelle del sistema respiratorio nelle età estreme, mentre sono frequenti nelle età intermedie i problemi otorinolaringoiatrici e i disturbi del sistema nervoso. In particolare nel primo anno di vita, in cui avvengono il 23,4% dei ricoveri, sono spesso i problemi cardiaci che determinano il ricovero stesso.

3.3.2 Schede di morte

La "rilevazione delle cause di morte" viene effettuata correntemente dall'ISTAT attraverso l'utilizzo di modelli diversificati a seconda che la morte sia avvenuta nel primo anno di vita o oltre il primo anno. Su tali modelli vengono riportate le notizie relative al decesso fornite dal medico curante o dal necroscopo (parte A della scheda di morte) e le informazioni

di carattere demografico e sociale (parte B della scheda di morte) a cura dell'Ufficiale di Stato Civile.

Il medico certificatore è tenuto a compilare tutti i quesiti relativi alla causa del decesso presenti sulla scheda di morte ed in particolare deve riportare la "causa iniziale" ossia la malattia che attraverso eventuali complicazioni o stati morbosi intermedi ha condotto al decesso, la "causa intermedia o complicazione" che include l'eventuale successione morbosa della malattia indicata al primo quesito, la "causa finale" per la quale si intende la malattia o lo stato morboso che ha direttamente provocato il decesso, e gli altri "stati morbosi rilevanti" tra i quali si considerano le malattie e gli stati morbosi che hanno contribuito al decesso non inclusi nel concatenamento identificato dal medico certificatore ma comunque utili ai fini della rilevazione.

Le statistiche di mortalità elaborate e pubblicate fino ad oggi sono basate convenzionalmente su una singola causa di morte, ovvero la causa iniziale, che verosimilmente può essere ritenuta la maggiore responsabile del decesso avendo dato inizio alla catena di eventi morbosi o alle circostanze dell'accidente (azione violenta) che hanno determinato la morte.

L'unità di rilevazione sono i decessi su base censuaria e la periodicità è annuale con circa 550.000 eventi monitorati dall'ISTAT ogni anno e riferiti alla popolazione presente.

L'individuazione e la determinazione della causa primaria avviene sulla base di opportuni criteri di decisione, in accordo con le regole di codifica fornite dall'OMS, tenendo conto di tutte le informazioni demografiche e sanitarie riportate sulla scheda di morte. Sebbene esistano delle precise regole di selezione, l'assegnazione di un solo codice è sottoposta ad una variabilità individuale e alla differente interpretazione di uno stesso processo di malattia- morte. La codifica delle cause di morte utilizza la classificazione internazionale ICD 9- CM.

A partire dai dati del 1995 il sistema di codifica ed elaborazione delle cause di morte è stato automatizzato e l'80% delle schede viene codificato mediante un sistema automatico denominato MICAR- ACME, il restante 20% viene codificato manualmente (per motivi di qualità della codifica); tale innovazione ha ridotto la soggettività della codifica manuale, i costi e i tempi di elaborazione.

Tale modifica ha portato, inoltre, ad un arricchimento del patrimonio informativo: sono state rese disponibili le informazioni relative a tutto il processo morboso che conduce alla morte oltre che alla causa principale della stessa. Soprattutto nelle età avanzate, infatti, difficilmente lo stato di malattia è riconducibile ad un unico processo morboso, più spesso diversi processi si cumulano e interagiscono nello stesso individuo, dando luogo a situazioni più complesse.

L'uso di statistiche di multimorbosità nell'analisi della mortalità, ovvero la codifica di tutte le singole entità morbose riportate su ciascuna scheda di morte, permette di far luce sui meccanismi esistenti tra diverse malattie e quindi anche sulle problematiche relative ai rischi in competizione, di collegare i dati relativi alla morbosità con quelli relativi alla mortalità e di effettuare confronti internazionali.

L'uso di tali statistiche consente, inoltre, di studiare la morbosità che, anche se non direttamente responsabile del decesso, ha contribuito nel tempo al deterioramento dello stato di salute dell'individuo tra cui, ad esempio, le patologie collegate alle MC in generale, e alla SD in particolare.

E', quindi, possibile studiare l'impatto di tali patologie sulla mortalità. In tale tipo di analisi è fondamentale considerare l'intero processo morboso definito dalla causa iniziale, intermedia e finale di morte, oltre che dagli altri stati morbosi rilevanti. La patologia disabilitante può essere correlata alla morte, ma non esserne la causa iniziale.

Associando questo tipo di analisi allo studio della ospedalizzazione relativamente alla stessa patologia, è possibile ricostruire un percorso che dalla malattia porta all'eventuale ospedalizzazione, e da questa alla dimissione o alla morte.

Per poter individuare i casi di decesso relativi a soggetti che presentano la SD, si può estrarre dalle schede di morte tutti i casi in cui almeno uno dei quattro campi componenti il quadro morboso (causa iniziale, intermedia, finale e altre cause) presenta il codice 758 che nella Classificazione ICD-9 CM indica la SD.

3.4 Analisi dei dati utilizzati

Nelle analisi svolte in questo lavoro vengono utilizzati i dati dell'IPIMC (Indagine Policentrica Italiana sulle Malformazioni Congenite), un registro delle MC a carattere policentrico diffuso su tutto il territorio nazionale. L'IPIMC ha svolto attività di ricerca epidemiologica finalizzata allo studio delle MC dal settembre del 1977, è divenuto membro dell'ICBD nel 1980, ha avuto sempre sede a Roma ed ha interrotto la sua attività di rilevazione nel 1994.

I dati dell'IPIMC si basano sulle informazioni riportate dagli ospedali facenti parte del registro e distribuiti su tutto il territorio italiano. Inizialmente partecipavano 28 ospedali che riportavano un numero annuo di nascite totali pari a 38.000. In seguito il numero di ospedali partecipanti è arrivato a 147 con una copertura di 140.000 nascite totali annuali pari a circa il 25% di tutti i neonati italiani.

Le Unità Operative Locali (UOL) aderenti all'IPIMC che si occupano di raccogliere le informazioni necessarie alle attività di ricerca sono costituite da:

- Unità perinatali: ovvero l'insieme degli operatori sanitari del settore materno- infantile di un ospedale dotato di sala parto che si occupa del neonato. Le unità perinatali possono essere ubicate in qualsiasi ospedale (università, ospedale regionale, clinica privata); tali unità sono coordinate da un neonatologo e sono composte da uno o più ostetrici, neonatologi, anatomopatologi, citogenetisti, genetisti clinici, chirurghi pediatri, specialisti di vario tipo e natura coinvolti nella diagnosi, nell'assistenza e nel trattamento del neonato normale e patologico.

- Unità di sola patologia neonatale o di chirurgia pediatrica: si tratta di unità operative coinvolte nell'assistenza e nel trattamento dei neonati con difetti congeniti che operano in strutture dove non esiste l'unità operativa perinatale. Tali unità operative possono fornire preziose informazioni su taluni difetti ed aumentare la numerosità delle coorti di neonati sotto indagine; non hanno la possibilità di inserirsi nelle ricerche di tipo eziologico.
- Unità di sola ostetricia: si tratta di unità che operano in strutture dove non esiste un'unità operativa perinatale, che sono coinvolte nell'interruzione di gravidanze dopo la diagnosi prenatale di MC e che possono contribuire a fornire preziose informazioni per interpretare ciò che viene osservato alla nascita.

Le UOL sono dirette dai Centri di Coordinamento Locale e da un Centro di Coordinamento Nazionale.

L'attività principale dell'IPIMC, così come gli altri registri delle MC che abbiamo considerato nella parte II, si esplica nella raccolta di informazioni sui nati vivi e sui nati morti in relazione ad una serie di MC accertate o sospettate alla nascita o nella prima settimana di vita.

Una delle attività specifiche dell'IPIMC è stata quella di approfondire lo studio della mortalità di un gruppo di bambini con MC selezionate, tra cui la SD, all'interno di un Progetto di Ricerca denominato *Mercurio*. Tale studio della sopravvivenza è stato fatto attraverso il follow-up di tutti neonati con MC selezionati nel periodo di osservazione. Questo studio ha permesso di ottenere, in tempo reale, sia informazioni sullo stato di salute dei bambini con MC, tra cui la SD, sia l'analisi complessiva dei risultati del follow-up.

In questo lavoro, sono state analizzate le sole nascite di bambini con SD avvenute dal 1978 al 1994 alle quali sono stati applicati modelli di analisi della sopravvivenza.

In seguito all'identificazione di un neonato con SD attraverso le usuali visite e metodologie diagnostiche in uno dei centri nascita aderenti al registro, è stata compilata una scheda clinico-anamnestica, il modulo MNU4 (che riportiamo nell'Appendice B), che raccoglie un numero ampio di informazioni sia sul neonato sia sui genitori. Vi è stato, quindi, un "arruolamento" informato dei genitori dei neonati che hanno acconsentito alla compilazione della scheda clinico-anamnestica in ospedale da parte del medico.

Successivamente, nel 1996, sono stati interpellati i comuni di residenza dei bambini con SD individuati dal 1978 al 1994 richiedendone informazioni sulla sopravvivenza. In caso di decesso è stato chiesto al comune di residenza di inviare copia del certificato di morte.

Nel Modulo MNU4 sono riportate le seguenti informazioni:

- indicazione dell'ospedale che ha fornito i dati e del medico che ha condotto l'intervista, compilando la scheda;
- sezione A) Neonato/feto: data di nascita, sesso, peso, vitalità, età gestazionale, indirizzo;

- sezione B) Indagini prenatali: ecografie, diagnosi prenatali di malformazioni (tipo ed epoca gestazionale);
- sezione C) Malformazioni: descrizione e data alla diagnosi, tipo di accertamento e documentazione;
- sezione D) Precedenti gravidanze: aborti spontanei e IVG, nati vivi, nati morti, altri figli con malformazioni;
- sezione E) Anamnesi familiare: malformazioni genitori, nonni materni e paterni, malformazioni altri familiari, consanguineità dei genitori;
- sezione F) Anamnesi attuale gravidanza: farmaci assunti in gravidanza (tipo, dosi, motivo), malattie o disturbi in gravidanza, uso di alcool, droghe e fumo, diete dimagranti, malattie croniche dei genitori antecedenti il concepimento;
- sezione G) Anamnesi fertilità: metodi contraccettivi utilizzati, problemi di infertilità, gravidanza programmata;
- sezione H) Anamnesi socio-demografica: età dei genitori al parto, occupazione dei genitori, titolo di studio dei genitori.

Non tutte le variabili del questionario hanno la stessa qualità e soprattutto non tutte hanno la stessa copertura temporale, ovvero alcune (ad esempio quelle sulla diagnosi prenatale) vengono raccolte solo da una certa data in poi. Le diverse variabili verranno comunque analizzate nel paragrafo dedicato all'analisi descrittiva dei dati.

L'IPIMC ha previsto anche la rilevazione di tutti i neonati da parto gemellare in cui uno dei due, o entrambi, con SD e la selezione di un campione di neonati senza alcuna malformazione evidente (il nato subito dopo il malformato). Mentre i dati sui parti gemellari, per quanto rari, verranno analizzati in un paragrafo successivo, non abbiamo analizzato i dati relativi a neonati normali poiché la raccolta di tali informazioni non copriva lo stesso periodo temporale dei dati relativi alla SD.

Sicuramente i dati dell'IPIMC contengono una serie di informazioni fondamentali per l'analisi della sopravvivenza dei bambini che presentano la SD e che non sono reperibili da altre fonti (SDO o Schede di morte).

Il difetto maggiore di questi dati è quello di non costituire un campione rappresentativo del territorio italiano, e tanto meno delle singole regioni, ma di essere costituiti dall'insieme dei neonati "arruolati" dagli ospedali e dai centri nascita che, volontariamente, hanno deciso di aderire a tale indagine. Tutte le informazioni, inoltre, si riferiscono alla popolazione presente e non alla popolazione residente.

Il numero di ospedali partecipanti, inoltre, è variato nel tempo sia per l'inserimento di nuove strutture sia per il ritiro (molto raro) di ospedali prima aderenti. Per questi motivi i dati dell'IPIMC non sono adatti all'analisi della prevalenza neonatale della SD. Tale indicatore è stato, comunque, valutato ed è risultato approssimativamente molto simile a quello degli altri registri italiani che operano su aree territoriali più piccole, con una migliore rappresentatività territoriale e con metodologie più sofisticate rispetto allo studio della prevalenza neonatale della SD (Mastroiacovo, Spagnolo – 1987).

Il problema della rappresentatività dei dati IPIMC nei confronti di quelli nazionali è senza dubbio di rilevante importanza (anche se non essenziale, ad esempio, per la sorveglianza o per lo studio di specifiche tematiche quali quelle relative alle caratteristiche cliniche dei malformati). Un'analisi più approfondita attraverso un confronto dei dati IPIMC con i dati forniti dall'ISTAT per variabili di facile rilevamento (frequenza dei parti gemellari, natimortalità e distribuzione dell'età della madre al parto), ha mostrato che i valori registrati dell'IPIMC per tali indici non si discostano da quelli rilevati dall'ISTAT (Mastroiacovo, Spagnolo – 1987).

Nella Tabella 3.4, a titolo esemplificativo, riportiamo la natimortalità relativa al complesso dei nati dal 1978 al 1984 registrata dall'ISTAT e dall'IPIMC nel Nord, nel Centro, nel Sud e nel complesso dell'Italia. I valori registrati dall'IPIMC non si discostano dai dati dell'ISTAT e in ambedue le statistiche esiste un evidente trend di diminuzione.

Tabella 3.4 - Confronto tra la natimortalità registrata dall'ISTAT e quella registrata dall'IPIMC nel periodo 1978-1984 in Italia

Anno	Nord		Centro		Sud		Italia	
	ISTAT	IPIMC	ISTAT	IPIMC	ISTAT	IPIMC	ISTAT	IPIMC
1978	7,39	7,26	7,37	7,16	10,56	10,76	8,83	8,49
1979	6,86	7,90	6,05	6,99	10,27	10,64	8,30	8,32
1980	6,98	7,99	6,94	6,93	9,18	8,98	7,80	7,90
1981	6,46	6,86	6,91	7,80	9,13	9,11	7,77	7,78
1982	6,56	7,47	6,79	6,82	8,67	9,32	7,59	7,93
1983	6,36	7,66	6,32	5,68	8,20	8,56	7,21	7,54
1984	5,73	6,02	6,13	7,41	8,36	7,59	7,05	6,95
Totale	6,66	7,26	6,66	6,94	9,24	8,91	7,86	7,71

fonte: Mastroiacovo, Spagnolo - 1987

Possiamo, quindi, concludere che, nonostante la rappresentatività dei dati non del tutto soddisfacente, la ricchezza e la particolarità delle informazioni disponibili fanno dei dati raccolti dall'IPIMC una fonte preziosa da analizzare per lo studio della sopravvivenza delle persone con SD.

L'obiettivo generale del nostro lavoro è quello di analizzare la sopravvivenza nei primi anni di vita dei bambini con SD rispetto a diversi fattori che si ritiene possano essere influenti sulla sopravvivenza delle persone con SD quali, ad esempio, la coorte di nascita, il sesso, il livello di istruzione dei genitori al momento della nascita del bambino e altri ancora suggeriti dalla conoscenza della letteratura internazionale sulla sopravvivenza della SD e suggeriti dalla natura stessa dei dati disponibili.

Prima di esporre i modelli di sopravvivenza applicati e i risultati ottenuti, vediamo un'analisi descrittiva dei dati che abbiamo utilizzato.

3.5 Analisi descrittiva

1) Caratteristiche del collettivo

Nel complesso, le diverse UOL aderenti all'IPIMC hanno selezionato 2.265 nascite di bambini con la SD avvenute dal 1978 al 1994. Dei 2.265 record, ne sono stati utilizzati solo 1.996 poiché per 248 neonati "arruolati" al follow-up non è stato possibile reperire le informazioni necessarie alle analisi di sopravvivenza. I motivi di tali perdite sono dovuti soprattutto alla difficoltà di effettuare il link con i dati del comune di residenza che doveva fornire l'informazione al 1996 circa l'eventuale sopravvivenza del neonato, o perché i dati erano insufficienti o errati, o perché il neonato era sconosciuto, o perché era emigrato e non si riusciva a rintracciare; quindi, il tasso di "caduta" al follow-up è stato dell'10,9% dei neonati con SD che può essere considerato un livello soddisfacente per una buona indagine.

Poiché le nostre analisi sono finalizzate allo studio della sopravvivenza relativa alla SD abbiamo escluso dal collettivo selezionato anche 21 casi di neonati con SD nati morti. Tali record verranno considerati nel paragrafo 3.3 in cui verrà proposto un approfondimento sulle misure di mortalità infantile, ma non sono stati considerati nelle analisi di sopravvivenza poiché si è ritenuto che per poter studiare le modalità di eliminazione della coorte di neonati con SD a disposizione, bisognasse partire dal contingente dei nati vivi.

Le nostre analisi si basano, quindi, su 1996 neonati con la SD nati in Italia tra il 04/01/1978 e il 29/12/1994 di cui è stata controllata la sopravvivenza nel 1996. Il periodo di osservazione massimo è di 18 anni per coloro che sono nati nel 1978 e che sono ancora vivi nel 1996; il periodo di osservazione minimo è, comunque, di due anni per coloro che sono nati nel 1994 e che sono ancora vivi nel 1996.

Il periodo di osservazione, sebbene non copre tutto l'arco vitale, ci consente comunque di analizzare le età infantili che sono determinanti nello studio della sopravvivenza della SD, così come della sopravvivenza dei bambini in generale. Attraverso i dati che abbiamo a disposizione non siamo in grado di calcolare l'età media alla morte e la speranza di vita alle diverse età, ma possiamo comunque valutare i cambiamenti nell'andamento della sopravvivenza per le età infantili passando dalle coorti di nascita più "anziane" a quelle più "giovani" in relazione a diversi fattori che possono influenzarla.

La Tabella 3.5 mostra il numero di neonati con SD selezionati annualmente durante tutto il periodo di osservazione; tranne negli anni estremi, il numero di neonati con SD osservati è stato costante intorno ai 130 casi annui. Abbiamo poi raggruppato i neonati con SD in tre coorti di nascita: 1978- 1983 (6 anni), 1984- 1989 (6 anni) e 1990- 1994 (5 anni) per poter disporre, nelle analisi successive, di un collettivo più ampio e quindi meno soggetto a variazioni casuali e per poter cogliere differenze significative nella sopravvivenza tra i diversi periodi temporali considerati.

Tabella 3.5 - Numero di neonati con SD selezionati dall'IPIMC dal 1978 al 1994

Anno	Neonati	%
1978	71	3,6
1979	86	4,3
1980	120	6,0
1981	133	6,7
1982	150	7,5
1983	157	7,9
1984	135	6,8
1985	126	6,3
1986	135	6,8
1987	131	6,6
1988	125	6,3
1989	103	5,2
1990	121	6,1
1991	116	5,8
1992	120	6,0
1993	96	4,8
1994	71	3,6
1978-1983	717	35,9
1984-1989	755	37,8
1990-1994	524	26,3
Totale	1996	100,0

Tutte le informazioni di cui disponiamo, sia per il neonato sia per i suoi genitori, si riferiscono al momento della nascita del bambino; nel 1996 viene rilevata unicamente l'informazione sulla sopravvivenza (vivo/morto) e l'eventuale data di morte. Non abbiamo, quindi, variabili time-dependent ma tutte le variabili sono ipotizzate time-costant; non possiamo analizzare la sopravvivenza dei bambini con SD in base a variabili quali, ad esempio, la loro istruzione, il grado di inserimento sociale o altre caratteristiche socio-economiche della famiglia che potrebbero avere implicazioni sulla mortalità delle persone con SD. Le informazioni alla nascita sono, comunque, molto ricche e tali da poter permettere analisi di sopravvivenza approfondite.

Il territorio di riferimento è quello italiano cui fanno riferimento gli ospedali e i centri nascita aderenti all'IPIMC. Abbiamo UOL appartenenti a tutte le regioni italiane (tranne la Val d'Aosta) anche se, come abbiamo già sottolineato nel paragrafo 3.4, l'insieme delle nostre osservazioni non rappresenta un campione casuale né un campione bilanciato a livello territoriale ma l'insieme dei neonati con SD che sono stati selezionati dal 1978 al 1994 dalle UOL aderenti volontariamente all'IPIMC.

La Tabella 3.6 mostra la distribuzione territoriale delle nascite con la SD che sono state osservate complessivamente tra il 1978 e il 1994. La regione più rappresentata è la Lombardia con il 27,1% delle nascite selezionate che si verificano in questa regione; Molise, Veneto e Friuli Venezia-Giulia hanno, ognuna, meno dell'1% di nascite con SD monitorate nel loro territorio. Per quanto riguarda le ripartizioni territoriali, abbiamo che il Nord presenta il maggior numero di nascite con la SD (43,9%), il Sud presenta il 36,8% delle nascite e il Centro solo il 19,3%.

Tabella 3.6 - Numero di neonati con SD selezionati dall'IPIMC nel periodo 1978-1994 secondo la regione e la ripartizione del parto

Regioni	Neonati	%
Piemonte	178	8,9
Lombardia	541	27,1
Trentino Alto Adige	72	3,6
Veneto	10	0,5
Friuli Venezia-Giulia	14	0,7
Liguria	42	2,1
Emilia Romagna	20	1,0
Toscana	54	2,7
Umbria	83	4,2
Marche	25	1,3
Lazio	223	11,2
Abruzzo	35	1,8
Molise	7	0,4
Campania	259	13,0
Puglia	133	6,7
Basilicata	34	1,7
Calabria	78	3,9
Sicilia	74	3,7
Sardegna	114	5,7
Nord	877	43,9
Centro	385	19,3
Sud	734	36,8
Italia	1996	100,0

2) Caratteristiche del neonato

I neonati con la SD, oltre ad essere classificati in base al luogo in cui è avvenuto il parto, possono essere classificati in base alla residenza al momento della nascita. La Tabella 3.7 mostra la distribuzione dei neonati con la SD selezionati dall'IPIMC nel periodo 1978- 1994 secondo la regione e la ripartizione di residenza; per 8 record tale informazione è mancante.

Le distribuzioni delle nascite con la SD secondo la regione in cui avviene il parto e secondo la regione di residenza del neonato, sostanzialmente, non differiscono tra loro. L'approfondimento di tale aspetto sarà discusso nel paragrafo 3.5.1 in cui verrà analizzata la mobilità sanitaria della SD secondo i dati riportati dall'IPIMC.

Tabella 3.7 - Numero di neonati con SD selezionati dall'IPIMC nel periodo 1978-1994 secondo la regione e la ripartizione di residenza

Regioni	Neonati	%
Piemonte	171	8,6
Valle d'Aosta	1	0,1
Lombardia	527	26,5
Trentino Alto Adige	72	3,6
Veneto	5	0,3
Friuli Venezia-Giulia	22	1,1
Liguria	41	2,1
Emilia Romagna	23	1,2
Toscana	60	3,0
Umbria	80	4,0
Marche	28	1,4
Lazio	217	10,9
Abruzzo	37	1,9
Molise	10	0,5
Campania	262	13,2
Puglia	128	6,4
Basilicata	35	1,8
Calabria	82	4,1
Sicilia	73	3,7
Sardegna	114	5,7
Nord	862	43,4
Centro	385	19,4
Sud	741	37,3
Italia	1988	100,0

Il gruppo di neonati con SD selezionato si presenta piuttosto bilanciato rispetto al sesso anche se a prevalenza maschile; è formato da 1099 maschi (55,1%) e da 897 femmine (44,9%). Il rapporto dei sessi alla nascita è quindi pari a 122,5 maschi ogni 100 femmine. Anche questo aspetto sarà approfondito in seguito.

Il peso alla nascita è espresso in grammi e varia da 440 a 4.550 grammi, con una media di 2.913 grammi; rispetto al peso medio dei neonati normali, che si aggira intorno ai 3.300 grammi, il peso alla nascita dei neonati con la SD secondo i dati dell'IPIMC è leggermente inferiore. Abbiamo classificato i neonati con SD rispetto al peso in "*low-birth-weight*" e "*very low-birth-weight*". Un neonato viene definito *low-birth-weight* se alla nascita pesa meno di 2.500 grammi; viene definito *very low-birth-weight* se pesa meno di 1.500 grammi. Tale classificazione è importante ai fini dell'analisi della sopravvivenza per la SD poiché il fatto di essere nati sottopeso è un fattore predittivo della mortalità infantile, anche nella popolazione totale. Nel nostro collettivo ci sono 32 neonati *very low-birth-weight* (1,6%) e 353 *low-birth-weight* (18,1%). In 45 casi (2,3%) l'informazione circa il peso alla nascita è mancante.

La lunghezza alla nascita è espressa in centimetri e varia da 30 a 58 cm con una media di 47,8 cm; la lunghezza media alla nascita dei bambini normali e di 50 cm circa quindi, anche in questo caso, la lunghezza media dei neonati con SD che risulta dai dati IPIMC è leggermente inferiore alla

media dei neonati normali. In 617 casi (30,9%) la lunghezza alla nascita non è riportata.

Nei dati dell'IPIMC sono state selezionate 35 gravidanze gemellari (1,8%) in cui almeno uno dei due gemelli presenta la SD; nel paragrafo 3.5.3 verrà approfondita l'analisi di questo aspetto.

Oltre alla SD, possono essere presenti alla nascita anche altre malformazioni quali, ad esempio, le malformazioni cardiache che abbiamo visto avere un'incidenza maggiore nei neonati con SD rispetto ai neonati normali (vedi paragrafo 3.2). Le eventuali malformazioni associate alla SD sono state classificate in gravi, lievi e cardiache.

Le malformazioni gravi comprendono le variazioni strutturali dalla norma che costituiscono un danno funzionale per chi ne è portatore e richiedono una correzione medica e/o chirurgica (immediatamente dopo la nascita o in seguito) quali, ad esempio, la palatoschisi, l'atresia duodenale o esofagea, l'idrocefalia ecc. Le malformazioni lievi comprendono tutte le deformazioni, le anomalie lievi e le displasie localizzate quali ad esempio la sindattilia, l'orecchio dismorfico ecc. Le malformazioni cardiache, che fanno parte delle malformazioni gravi, sono state analizzate a parte vista la loro importanza nello studio della SD.

Nel collettivo analizzato, 610 neonati (30,6%) presentano malformazioni associate alla SD; di questi, 143 (7,2%) presentano una malformazione grave, 57 (2,9%) una malformazione lieve e 410 (20,5%) presentano una malformazione cardiaca. La percentuale di neonati che presentano una malformazione cardiaca è in linea con i dati che emergono in letteratura; se si considerano complessivamente sia le malformazioni cardiache sia le malformazioni gravi abbiamo che il 27,7% dei neonati con la SD presenta alla nascita complicazioni mediche serie.

La differenza tra la data dell'ultima mestruazione e la data di nascita permette di calcolare le settimane di gestazione, e attraverso le settimane di gestazione si può stabilire se un neonato è o meno prematuro. Si definisce prematuro un neonato che nasce prima della 37^a settimana di gestazione. Le settimane di gestazione relative ai neonati del nostro collettivo variano da 22 a 44 con una media di 38 settimane; i prematuri con SD, secondo i dati dell'IPIMC, sono 277 (14,7%). Per 115 gravidanze (5,8%) non è possibile calcolare l'età gestazionale.

Nella pratica medica, oltre all'essere nati sottopeso o prematuri, viene utilizzato un altro indice che combina i due fattori contemporaneamente: l'essere nati "PEG" ovvero Piccoli per Età Gestazionale. L'analisi di tale indice è descritta nel paragrafo 3.5.4.

3) Indagini prenatali

Nel 1993 e nel 1994 vengono rilevate, oltre alle variabili descritte finora, anche il numero di ecografie svolte in gravidanza e l'eventuale ricorso alla diagnosi prenatale.

Mediamente vengono effettuate 1,4 ecografie nel corso della gravidanza; tale variabile mostra un range molto alto: nel 76,4% dei casi non

viene effettuata nessuna ecografia e nell'1,4% dei casi ne vengono effettuate più di 30 (quasi una a settimana) durante tutto il periodo gestazionale.

Le variabili che riguardano la diagnosi prenatale non hanno una qualità dei dati tale da poter essere analizzate.

4) Gravidanze precedenti

Attraverso il questionario MNU4 (vedi Appendice B) viene rilevata la storia delle gravidanze precedenti: numero di aborti spontanei, di aborti volontari, di nati vivi e nati morti precedenti il neonato con SD in esame. Questa parte, sebbene non direttamente collegata con la sopravvivenza della SD, verrà brevemente analizzata.

In 446 casi (22,3%) c'è stato almeno un aborto spontaneo prima della gravidanza che ha dato luogo alla nascita con SD selezionata. La percentuale di dati mancanti è del 3,9%.

In 169 casi (8,5%) c'è stata almeno un'IVG precedente la gravidanza attuale. In 79 record (4,0%) tale variabile non è stata rilevata.

In 38 casi (1,9%) la donna ha subito almeno un parto che ha dato luogo ad un nato morto. La percentuale di dati mancanti di questa variabile è del 3,9% dei casi.

La Tabella 3.8 mostra il numero di nati vivi precedenti il neonato con SD selezionato nel collettivo in esame. In 81 casi (4,1%) tale variabile non è stata rilevata.

Tabella 3.8 - Numero di nati vivi precedenti la nascita con SD

Nati vivi	Frequenza	%
0	696	36,3
1	671	35,0
2	324	16,9
3	127	6,6
4	53	2,8
5 o +	44	2,3
Totale	1915	100,0

5) Anamnesi familiare

E' stata rilevata l'eventuale presenza di malformazioni in famiglia: negli altri figli, nella madre, nel padre, nei nonni e in altri familiari. Vi sono 171 casi (8,6%) in cui almeno uno dei familiari presenta una malformazione; nonostante fosse disponibile l'informazione circa il tipo di malformazione, questa variabile non è stata analizzata poiché la qualità dei dati non lo permetteva. Inoltre, questa variabile manca in 408 casi (20,4%).

La Tabella 3.9 mostra il numero di casi in cui alcuni familiari presentano malformazioni.

I genitori dei neonati con la SD sono risultati consanguinei in 20 casi (1%).

Tabella 3.9 - Malformazioni in famiglia

Componenti	Frequenza	%
altri figli	26	1,3
madre	26	1,3
padre	6	0,3
nonni	0	0,0
altri familiari	37	1,9
Totale	95	4,8

6) Anamnesi gravidanza

In 228 casi (11,4%) sono stati assunti farmaci in gravidanza; è presente nel questionario MNU4 la domanda su quali farmaci sono stati presi durante la gravidanza ma tale variabile non è utilizzabile poiché richiederebbe una codifica a posteriori che implica notevoli conoscenze mediche e comunque esula dagli obiettivi del nostro lavoro. D'altronde, se si volesse fare uno studio sulla relazione tra uso di farmaci in gravidanza e sopravvivenza della SD andrebbe programmato ad hoc; tale relazione non può essere analizzata con il tipo di dati di cui disponiamo.

In 308 casi (15,4%) sono state rilevate malattie in gravidanza; anche in questo caso tale variabile, così concepita, non è di grande utilità nell'analisi della sopravvivenza della SD. In 128 casi (6,4%) la madre presenta malattie croniche e/o gravi precedenti il concepimento quali, ad esempio, epilessia, diabete, asma ecc. La stessa presenza è rilevata nel padre in 60 casi (3,0%).

In 156 casi (7,8%) la madre ha fumato in gravidanza. L'incidenza del fumo nelle donne in gravidanza varia dal 16,3% al 52%, a seconda delle caratteristiche dei gruppi di pazienti considerate, ed è maggiore nelle meno abbienti. In Italia la percentuale di donne che fuma durante la gestazione è intorno al 20%, e il 47% riesce a smettere (Battista et al. – 2002). Mentre è dimostrata la relazione tra fumo in gravidanza e nascite premature e sottopeso (Haustein – 1999), non è mai stata verificata la relazione tra SD e tabagismo durante la gravidanza.

Tutte le variabili appena descritte presentano una percentuale di dati mancanti molto alta: circa il 50%.

7) Anamnesi fertilità

Questa sezione riguarda l'eventuale uso di metodi contraccettivi nei 12 mesi precedenti la gravidanza, l'intervallo di tempo tra l'interruzione della contraccezione e la data dell'ultima mestruazione, eventuali accertamenti e/o trattamenti per problemi di infertilità femminili o maschili; vi è anche una domanda che riguarda il fatto se la gravidanza è stata programmata o meno.

Le variabili relative a questa sezione del questionario non presentano una qualità dei dati che permette di analizzarle in relazione alla sopravvivenza della SD.

8) Caratteristiche dei genitori

Tutte le caratteristiche dei genitori dei neonati con SD selezionati nell'IPIMC si riferiscono al momento della nascita. Sono disponibili le date di nascita dei genitori da cui si può ricavare l'età al parto e il titolo di studio di entrambi i genitori. L'informazione circa la professione non è utilizzabile perché la codifica e la qualità dei dati non lo permettono.

L'età della madre al parto varia da 16 a 49 anni con un'età media complessiva di 32,2 anni. Nella Tabella 3.10 è riportata la distribuzione delle nascite con la SD secondo le diverse classi di età della madre al parto.

Nella parte II della tesi è stata ampiamente analizzata la relazione tra l'età della madre al parto e la SD; in questa sede ci limitiamo a sottolineare che l'età media della madre al parto che risulta dai dati dell'IPIMC è leggermente superiore a quella stimata attraverso gli altri registri italiani delle MC aderenti all'ICBD.

L'età del padre al momento della nascita del figlio con la SD varia da 16 a 70 anni con un'età media di 35,1 anni. La Tabella 3.11 mostra la distribuzione delle nascite con la SD secondo le diverse classi di età del padre.

La Tabella 3.12 e la Tabella 3.13 mostrano la distribuzione del titolo di studio rispettivamente per la madre e per il padre.

Seguiranno ora alcuni approfondimenti su diversi argomenti quali la mobilità sanitaria relativa alla SD, il rapporto dei sessi alla nascita per la SD, i parti gemellari che sono stati selezionati nell'IPIMC in cui almeno uno dei gemelli presenta la SD e i neonati con la SD "Piccoli per Età Gestazionale" .

Tabella 3.10 - Distribuzione delle nascite con SD secondo le classi di età della madre al parto

	Frequenza	%
15-19 anni	33	1,7
20-24 anni	234	11,7
25-29 anni	451	22,6
30-34 anni	481	24,1
35-39 anni	495	24,8
40-44 anni	268	13,5
45 e +	30	1,5
Totale	1992	100,0

Tabella 3.11 - Distribuzione delle nascite con SD secondo le classi di età del padre al parto

	Frequenza	%
15-19 anni	3	0,2
20-24 anni	77	4,1
25-29 anni	336	17,8
30-34 anni	537	28,4
35-39 anni	454	24,0
40-44 anni	293	15,5
45 e +	188	10,0
Totale	1888	100,0

Tabella 3.12 - Titolo di studio della madre

Titolo di studio	Frequenza	%
nessun titolo e licenza elementare	565	32,4
licenza media	511	29,3
licenza superiore	510	29,2
laurea o superiore	160	9,2
Totale	1746	100,0

Tabella 3.13 - Titolo di studio del padre

Titolo di studio	Frequenza	%
nessun titolo e licenza elementare	456	26,3
licenza media	591	34,1
licenza superiore	505	29,1
laurea o superiore	182	10,5
Totale	1734	100,0

3.5.1 Analisi della mobilità sanitaria della SD

Abbiamo approfondito l'aspetto legato alla mobilità sanitaria della SD analizzando i flussi legati alla nascita di bambini con SD che si originano dal luogo di residenza al luogo in cui si verifica effettivamente il parto. L'analisi della migrazione sanitaria relativa alla nascita di bambini con SD è stata, quindi, condotta utilizzando le informazioni relative al luogo di origine (ovvero tutte le regioni italiane in cui sono residenti i neonati) e al luogo di destinazione (ovvero tutte le regioni italiane in cui avvengono le nascite) relative a tutti i neonati Down reclutati dall'IPIMC nel periodo 1978- 1994.

Lo strumento principale di analisi utilizzato è dato dalle matrici di origine/destinazione che derivano dall'incrocio delle variabili regione di residenza e regione di parto. Tali matrici permettono di quantificare i flussi di movimenti e di calcolare opportuni indicatori che ne sintetizzano gli aspetti più rilevanti.

La diagonale principale contiene la "situazione prevalente"; all'interno di questa, infatti, si collocano le nascite "stanziali", cioè coloro che hanno la regione di residenza e di parto coincidenti (nascono nella regione in cui risiedono). La lettura della matrice nel senso delle righe (regione di residenza) fornisce l'informazione relativa ai flussi emigratori e le relative percentuali calcolate sul totale delle nascite da donne residenti nella regione sono percentuali di emigrazione. Dalla lettura nel senso delle colonne (regione di nascita) si ricava, invece, l'informazione relativa ai flussi immigratori e le relative percentuali calcolate sul totale delle nascite avvenute nella regione sono percentuali di immigrazione.

Tali migrazioni sono spesso dovute a questioni piuttosto banali come la residenza in una città diversa dal domicilio effettivo, o alla prossimità di confini tra regioni del luogo di residenza e del luogo di parto; tali spostamenti possono, però, anche legarsi a carenze di ricezione della domanda nella regione di residenza.

Vista la non rappresentatività di tutte le regioni e visto il fatto che le nascite non sono bilanciate tra le regioni né rispetto alle dimensioni demografiche, i commenti che si possono trarre dall'analisi della matrice di origine/destinazione sono piuttosto legati ai collettivi statistici in esame. Nonostante questi limiti ci sembra comunque opportuno riportare i risultati ottenuti attraverso tale analisi.

La Tabella 3.14 mostra i flussi tra regioni di residenza e regioni di parto (vengono analizzati 1.988 casi poiché per 8 record non è noto il luogo di residenza dei genitori). Valle d'Aosta e Veneto hanno un numero di casi talmente esiguo da non permettere di trarre conclusioni circa l'andamento dei flussi relativi a tali regioni.

Possiamo innanzitutto notare come i dati siano concentrati sulla diagonale principale (fenomeno assai ovvio, tanto più in ambito sanitario); sembra, inoltre, esserci una maggiore presenza di valori al di sotto della diagonale piuttosto che al di sopra e ciò indica maggiori flussi dei residenti nelle regioni più a Sud che vanno a partorire verso le regioni più a Nord.

La Tabella 3.15 mostra gli indicatori usuali nell'analisi delle matrici origine/destinazione che permettono di descrivere i rapporti di forza e di dipendenza che si verificano tra le diverse regioni e permettono di evidenziare, in maniera sintetica, le caratteristiche che emergono dall'osservazione della matrice origine/destinazione.

Gli indici di autocontenimento quantificano, per ogni zona, la prevalenza dei casi sulla diagonale principale (definiti come flussi autocontenuti) rispetto sia al totale dei flussi che hanno quella stessa zona di origine (autocontenimento dell'offerta), sia a quelli che la hanno come zona di destinazione (autocontenimento della domanda).

L'*autocontenimento dell'offerta* è dato dal rapporto tra i residenti di una regione che partoriscono nella stessa regione e tutti coloro che vi risiedono; esprime la capacità di una regione di trattenere i propri residenti

e cioè di offrire strutture quantitativamente e qualitativamente adeguate ai bisogni di chi deve partorire; valori alti di tale indice sono peculiari di zone con buoni sistemi sanitari. Tale indice presenta valori molto alti (anche più alti di quelli tipici della mobilità sanitaria che sono di per sé già alti rispetto a qualsiasi altro tipo di mobilità); c'è una discreta variabilità tra le regioni poiché le percentuali di coloro che partoriscono nella stessa regione di residenza va dal 63,6% del Friuli Venezia Giulia al 100% dell'Umbria. Il complemento a 1 di tale indice è rappresentato dalla *dipendenza* che esprime quanto la zona considerata dipende dalle altre regioni; più è basso il valore della dipendenza meno la regione dipende dalle altre per lo svolgimento dei parti.

L'*autocontenimento della domanda* è dato dal rapporto tra i residenti che partoriscono in una regione e il totale di coloro che partoriscono nella stessa regione; misura quante delle partorienti in una regione sono effettivamente residenti in essa. Tale indice è complementare all'*attrazione* che, infatti, dà conto di quanta parte delle partorienti in una regione proviene da qualunque altra parte del territorio. Più è alto il valore dell'autocontenimento della domanda, meno forte è la capacità della regione di attrarre partorienti dalle altre regioni. Friuli Venezia Giulia, Abruzzo e Molise presentano per tale indice il valore 1, ovvero, tutte le partorienti in tale zone vi risiedono.

La lettura congiunta dei due indici appena considerati permette analisi più specifiche e in particolare permette di individuare le zone autosufficienti, definite anche come "bacini di autocontenimento", che non sono soggetti a scambi con il resto del territorio. Valori elevati di entrambi gli indici individuano regioni "chiuse", ovvero zone poco soggette a movimenti sia dall'interno che dall'esterno, come ad esempio Lombardia e Umbria.

Valori elevati dell'autocontenimento della domanda e ridotti dell'autocontenimento dell'offerta denotano regioni "deboli" dove la maggior parte delle partorienti è residente ma una quota parte delle residenti va fuori a partorire, quali ad esempio Friuli Venezia Giulia e Molise.

Se l'autocontenimento dell'offerta è elevato e quello della domanda è ridotto stiamo considerando regioni "forti" ovvero che trattengono al loro interno i residenti e che nello stesso tempo attraggono dall'esterno partorienti (Piemonte e Puglia).

Valori ridotti in entrambi gli indici denotano regioni "aperte" come l'Emilia Romagna e la Basilicata.

Tabella 3.14 - Matrice origine/destinazione dei flussi sanitari della SD nel periodo 1978-1994

Regione di residenza	Regione di parto														Totale							
	Piemonte	Valle d'Aosta	Lombardia	Trentino	Veneto	Friuli VG	Liguria	Emilia Rom.	Toscana	Umbria	Marche	Lazio	Abruzzo	Molise		Campania	Puglia	Basilicata	Calabria	Sicilia	Sardegna	
Piemonte	170		1																			171
Valle d'Aosta	1																					1
Lombardia	3		523													1						527
Trentino				71												1						72
Veneto	1			1	2						1											5
Friuli VG					8	14																22
Liguria			1				39													1		41
Emilia Rom.			2				3	17								1						23
Toscana	2		2						53			1			1					1		60
Umbria										80												80
Marche								3			24				1							28
Lazio			1							1		212			3							217
Abruzzo												2	35									37
Molise												1	7	1	1							10
Campania			3									4		252	1	1				1		262
Puglia				1												127						128
Basilicata																2	32	1				35
Calabria			1						1		2						1	77				82
Sicilia			1																	71	1	73
Sardegna	1									1												114
Totale	178	0	535	73	10	14	42	20	54	82	25	222	35	7	259	133	34	78	73	114	1988	

La *mobilità* è data dalla somma dei flussi in entrata e in uscita da una regione, eccetto i flussi autocontenuti, rapportati alla somma dei flussi in entrata e in uscita della stessa regione; talora si riferisce a una particolare zona e tutte le altre regioni (per esempio Marche e Basilicata (per effetto di flussi in uscita) e Molise e Friuli Venezia Giulia (per effetto di movimenti in uscita)).

La *prevalenza* è data dalla differenza tra il totale dei flussi in entrata e quelli in uscita rapportata alla somma dei due flussi; fornisce informazioni sulla discrepanza tra la residenza e il luogo dove si partorisce e sul quale sia il rapporto della zona con il resto del territorio considerato. Tale indice assume valori negativi quando i flussi in entrata sono minori dei flussi in uscita (arrivano più donne non residenti a partorire nella zona rispetto a quante residenti partoriscono fuori); viceversa, assume valori positivi quanto più la regione trattiene le sue residenti rispetto a quante ne attrae dall'esterno. I valori negativi maggiori si notano in Friuli Venezia Giulia, Molise e Emilia Romagna quelli con valore positivo maggiore si notano in Piemonte e Puglia.

Presentiamo, infine, due indicatori che servono per far emergere con quale altra zona ci sia la massima interazione e quanta parte di questa interazione sia con un'unica altra zona, sia dal punto di vista dei flussi in entrata sia dal punto di vista dei flussi di uscita.

La *polarizzazione della dipendenza* denota quelle regioni in cui i flussi in uscita (ovvero le nascite che avvengono fuori della regione di residenza) si concentrano in poche zone. Nel nostro caso Piemonte, Trentino Alto Adige, Abruzzo e Puglia mostrano un valore dell'indice pari a uno (ovvero i flussi in uscita si concentrano in una sola altra regione). Molise e Toscana mostrano valori dell'indice bassi e quindi dipendono da più regioni.

La *polarizzazione dell'attrazione* indica quali regioni attraggono maggiormente da una sola zona. Liguria, Emilia Romagna, Toscana, Marche e Calabria attraggono partorienti non residenti da una sola altra regione (valore dell'indice pari a 1); Piemonte, Lombardia e Puglia presentano la minima polarizzazione dell'attrazione (ovvero attraggono da più regioni); Molise e Abruzzo non presentano flussi in entrata da nessuna altra zona.

3.5.2 Rapporto dei sessi alla nascita per la SD

Generalmente il rapporto dei sessi alla nascita (M/F) per la SD, che già nella popolazione generale è a favore dei maschi essendo circa 106 maschi ogni 100 femmine, è verso un ulteriore eccesso maschile nella maggior parte degli studi, sia negli studi epidemiologici (con un elevato grado di copertura) sia in quelli relativi a campioni selezionati (Kovaleva – 2002). Tale rapporto, inoltre, ha mostrato una tendenza all'aumento nel tempo dagli anni '40 in poi, raggiungendo il valore di 1,35 negli anni '80 (con una variazione tra 1,3 e 1,62 in popolazioni di differenti). Negli anni '90 tale rapporto è risceso arrivando ad un livello di 1,22 (con una variazione da 1,03 a 1,27).

Regioni	Autocontenimento dell'offerta	Dipendenza	Autocontenimento della domanda	Attrazione	Mobilità	Prevalenza	Polarizzazione della dipendenza	Polarizzazione dell'attrazione
Piemonte	99,42	0,50	95,51	4,49	2,58	2,04	100,00	37,50
Valle d'Aosta	100,00	0,00	0,00	100,00	100,00	100,00	0,00	0,00
Lombardia	99,21	0,79	97,70	2,30	1,51	0,75	75,00	25,00
Trentino	99,01	1,00	97,29	2,71	2,67	0,69	100,00	50,00
Veneto	100,00	0,00	20,00	80,00	2,33	33,33	33,33	100,00
Friuli-VG	63,64	36,36	100,00	0,00	22,22	-22,22	100,00	0,00
Liguria	95,12	4,88	97,85	2,15	6,02	1,20	50,00	100,00
Emilia Romagna	73,61	26,39	95,00	5,00	20,93	6,08	50,00	100,00
Toscana	99,23	0,77	99,15	0,85	7,00	5,00	28,57	100,00
Calabria	100,00	0,00	97,56	2,44	1,23	1,23	0,00	50,00
Marche	85,71	14,29	95,00	5,00	0,48	5,00	75,00	100,00
Lazio	97,70	2,30	95,50	4,50	0,72	1,14	60,00	40,00
Abruzzo	99,99	0,01	100,00	0,00	0,78	-2,78	100,00	0,00
Molise	70,00	30,00	100,00	0,00	17,65	-17,65	33,33	0,00
Campania	99,76	0,24	97,30	2,70	3,26	-0,58	40,00	42,86
Puglia	99,22	0,78	95,24	4,76	2,68	0,91	100,00	33,33
Basilicata	97,93	2,07	98,77	1,23	7,25	1,05	66,67	50,00
Calabria	97,91	2,09	98,11	1,89	3,75	1,50	40,00	100,00
Sardegna	97,20	2,80	97,20	2,80	2,74	0,00	50,00	50,00
Sardegna	98,25	1,75	98,25	1,75	1,75	0,00	50,00	50,00

La prevalenza dei maschi con un rapporto dei sessi alla nascita pari a 1,24 (Kovaleva – 2001) sembra essere presente in tutte le varianti di SD (vedi paragrafo 1.2.1) eccetto nel caso di mosaicismo in cui il rapporto dei sessi alla nascita sarebbe uguale a 0,88 (ibidem).

Le ipotesi della deviazione del rapporto dei sessi alla nascita per la SD dal valore di 1,06 relativo alla popolazione generale sembra dovuto alla non-disgiunzione cromosomica paterna nella spermatogenesi (il sesso del neonato è determinato dal cromosoma X o Y paterno).

Il rapporto dei sessi alla nascita pari a 1,22 che emerge dai dati dell'IPIMC relativi a tutto il periodo di osservazione 1978-1994 è, quindi, perfettamente in linea con quanto riportato dalla letteratura.

3.5.3 Analisi dei parti gemellari

Per quanto i dati dell'IPIMC non consentano un'analisi statisticamente significativa delle gravidanze gemellari in cui uno o entrambi i gemelli presentano la SD, ci limitiamo qui a fornirne una brevissima descrizione.

Su 1.996 casi di SD registrati dal 1978 al 1994, abbiamo 35 gravidanze gemellari; all'interno di queste, abbiamo 3 gravidanze in cui entrambi i neonati presentano la SD, mentre nelle altre uno solo dei neonati presenta la SD (abbiamo quindi le informazioni relative ad un totale di 38 neonati che presentano la SD nati da parti gemellari).

Le informazioni di cui disponiamo relativamente al secondo gemello sono il sesso e l'eventuale presenza di malformazioni. Per quanto riguarda il sesso, tale informazione è disponibile in 16 casi e 6 di essi presentano una coppia in cui entrambi i gemelli sono maschi, 4 di essi presentano due femmine e i restanti 6 casi sono relativi a parti gemellari in cui un gemello è maschio e l'altro è femmina. Delle tre gravidanze gemellari in cui entrambi i gemelli presentano la SD disponiamo di tutte le informazioni presenti nel questionario per entrambi i neonati. Nei restanti 32 casi sappiamo che il secondo gemello non presenta alcuna malformazione.

Non sappiamo se i gemelli sono omozigoti o eterozigoti.

3.5.4 Analisi dei Piccoli per Età Gestazionale (PEG)

Quando si vuole studiare la mortalità infantile in generale è utile considerare non solo l'età gestazionale (per evidenziare coloro che sono prematuri) e il peso alla nascita (per evidenziare coloro che nascono sottopeso); spesso si usa un indicatore che racchiude contemporaneamente questi due aspetti.

Si definisce sottopeso un neonato che alla nascita pesa meno di 2.500 grammi. Ciò si può verificare in due particolari situazioni: o perché la gravidanza si è interrotta prima del termine (neonato prematuro) o perché, nonostante la gravidanza sia stata o meno condotta a termine, il feto non è cresciuto a sufficienza durante la vita intrauterina e alla nascita presenta un peso non proporzionato alla corrispondente età gestazionale. In

quest'ultimo caso si parla di neonato *piccolo per età gestazionale* (PEG o SGA dall'inglese Small for Gestational Age).

Se un neonato è PEG significa che qualcosa durante la gravidanza ha “disturbato” la sua crescita, rallentandola.

Di solito un neonato si definisce PEG, indipendentemente dal fatto che sia nato a termine o meno, quando alla nascita presenta un peso inferiore al 5° percentile rispetto alla distribuzione normale del peso per la specifica età gestazionale alla quale nasce. Si deduce che un neonato PEG può anche essere nato a termine, così come un prematuro, pur pesando meno di 2.500 grammi, può risultare proporzionato alla sua età gestazionale (e quindi non essere PEG).

Le cause della prematurità (nascita prima della 37^a settimana) sono molteplici: età materna inferiore a 18 anni o superiore a 35, gestosi durante la gravidanza, malformazioni uterine, infezioni materne, rottura precoce del sacco amniotico, distacco di placenta, gemellarità e altre ancora.

Le cause più frequenti del neonato PEG sono: gravidanze gemellari, infezioni del feto, anomalie cromosomiche fetali, grave malnutrizione materna, eccesso di fumo, alcool e abuso di droghe, alcune malattie materne gravi.

Escludendo la grave prematurità (nascita prima della 34^a settimana) che presenta, oltre ai problemi legati al basso peso, gravi rischi legati all'estrema immaturità di vari organi ed apparati, si può assumere che i problemi clinici del neonato modestamente prematuro e quelli del neonato PEG siano simili.

I bambini con SD presentano delle tappe di sviluppo peculiari e, generalmente, hanno un tasso di accrescimento, sia nell'utero materno sia dopo la nascita, rallentato rispetto ai bambini normali. I parametri della crescita devono, quindi, essere valutati tramite curve specifiche per la SD. Per tale motivo, volendo analizzare la sopravvivenza dei neonati con SD anche in relazione al fatto di essere o meno PEG, abbiamo calcolato la distribuzione del peso alla nascita secondo le diverse età gestazionali dai dati dell'IPIMC. Abbiamo cioè considerato, dalla 35^a settimana di gestazione fino a oltre la 40^a, i percentili della distribuzione del peso alla nascita; coloro che presentano un peso alla nascita inferiore al 5° percentile secondo l'epoca gestazionale in cui nascono sono definiti PEG per la SD.

Nella Tabella 3.16 riportiamo, alle varie età gestazionali, il 5° percentile al di sotto del quale i bambini con SD vengono considerati PEG.

Anche nelle diverse età della crescita, i bambini con SD Down devono essere monitorati attentamente, per quanto riguarda peso e altezza, utilizzando specifiche tavole auxologiche: la statura definitiva è sicuramente inferiore a quella della popolazione totale, ma non possono sfuggire all'attenzione del curante deficit auxologici imputabili a cause estranee alla potenzialità genetica (celiachia, deficit di GH, ipotiroidismo, cardiopatie congenite, ecc.).

Tabella 3.16 - Percentili della distribuzione del peso alla nascita secondo le settimane di gestazione

settimane di gestazione	5° percentile in grammi
<35	684
36	1.800
37	2.148
38	2.200
39	2.250
>40	2.450

3.6 Analisi della mortalità infantile

Continuiamo ora l'analisi descrittiva dei dati utilizzati approfondendo lo studio della mortalità infantile della SD, ovvero della mortalità che si verifica nel primo anno di vita attraverso i dati dell'IPIMC.

Poiché abbiamo già sottolineato che i neonati con SD presentano un'incidenza per alcune patologie (malformazioni cardiache, leucemie, ecc.) superiore rispetto ai neonati totali, l'analisi di questo segmento di vita risulta particolarmente importante quando si studia la sopravvivenza della SD.

La mortalità infantile è definita come una morte che avviene tra il momento della nascita e il compimento del primo compleanno. Il concetto di vitalità non è altrettanto definito; nei dati dell'IPIMC viene utilizzata la definizione di nato vivo comunemente adottata in Italia: è da considerarsi nato vivo ogni prodotto del concepimento che al momento della separazione dalla madre con taglio del cordone ombelicale presenta un qualunque segno di vitalità (battito del cuore, pulsazione del cordone ombelicale, movimento dei muscoli volontari) e ha compiuto 180 giorni (25 settimane e 5 giorni) di età gestazionale a prescindere dal peso. Esiste, quindi, un'esilità del confine che separa la nascita di un bambino nato morto, pertanto inerte e senza segni di vita al momento dell'espulsione, dalla nascita di un bambino vivo, che dia un labile segno di vita subito seguito da morte.

Così come abbiamo fatto nella parte II del lavoro, abbiamo innanzitutto considerato le usuali misure che vengono utilizzate in demografia nell'analisi della mortalità per descrivere lo stesso fenomeno rapportato "all'universo Down". Abbiamo, quindi, calcolato una serie di indici che vengono utilizzati per approfondire l'analisi della mortalità nel primo anno vita. Vista la numerosità del collettivo in esame e per contenere le oscillazioni casuali del fenomeno, tutte le misure sono state calcolate in tre quinquenni di riferimento: 1980- 1984, 1985- 1989 e 1990- 1994.

Abbiamo considerato, innanzitutto, il *quoziente di mortalità infantile per la SD* rapportando i decessi di SD avvenuti tra 0 e 1 anno ai nati vivi con SD. Non siamo in grado di calcolare il quoziente di mortalità "standard" rispetto al totale dei nati poiché non conosciamo il numero di nati vivi totali da cui i nati con SD dell'IPIMC provengono. Il quoziente di mortalità infantile per la SD ci dice, comunque, quanti decessi di bambini con SD si

verificano in un determinato periodo ogni 1.000 nati vivi con la SD (consideriamo quindi l'universo omogeneo di provenienza).

Il *quoziente di natimortalità per la SD* è dato dal rapporto tra il numero di nati morti con la SD e il numero complessivo di nati con la SD (nati vivi e nati morti).

Il *quoziente di mortalità neonatale per la SD* si calcola rapportando il numero di neonati con la SD deceduti nel primo mese di vita al totale dei nati vivi con la SD.

Il *quoziente di mortalità neonatale precoce per la SD* considera i morti con SD nella prima settimana di vita rapportati al totale dei nati vivi con la SD.

Il *quoziente di mortalità perinatale per la SD* considera sia i nati morti con la SD sia i decessi avvenuti nella prima settimana di vita rapportati al complesso dei neonati con la SD (sia nati vivi sia nati morti).

Infine, il *quoziente di mortalità postneonatale per la SD* considera i decessi di bambini con la SD che avvengono dopo il primo mese di vita, entro il primo compleanno, sul totale dei nati vivi con la SD da cui vengono sottratti i decessi di SD avvenuti entro il primo mese di vita.

Indichiamo con NV^{SD} , NM^{SD} , M_{0-6}^{SD} , M_{0-29}^{SD} , M_{0-365}^{SD} e M_{30-365}^{SD} rispettivamente i nati vivi, nati morti, morti nella prima settimana, nel primo mese, nel primo anno e tra il primo mese e il compimento del primo compleanno relativi alla SD; di seguito riportiamo le formule degli indici appena descritti considerando i contingenti di neonati con la SD.

$$\text{Mortalità infantile}^{SD} = M_{0-365}^{SD} / NV^{SD} * 1.000 \quad (3.1)$$

$$\text{Natimortalità}^{SD} = NM^{SD} / (NV^{SD} + NM^{SD}) * 1.000 \quad (3.2)$$

$$\text{Mortalità neonatale}^{SD} = M_{0-29}^{SD} / NV^{SD} * 1.000 \quad (3.3)$$

$$\text{Mortalità neonatale precoce}^{SD} = M_{0-6}^{SD} / NV^{SD} * 1.000 \quad (3.4)$$

$$\text{Mortalità perinatale}^{SD} = (NM^{SD} + M_{0-29}^{SD}) / (NV^{SD} + NM^{SD}) * 1.000 \quad (3.5)$$

$$\text{Mortalità postneonatale}^{SD} = M_{30-365}^{SD} / (NV^{SD} - M_{0-29}^{SD}) * 1.000 \quad (3.6)$$

La Tabella 3.17 mostra il valore dei diversi quozienti nei tre quinquenni scelti. Si registra una notevole diminuzione di tutti i quozienti di mortalità infantile per la SD nel periodo di riferimento.

Tabella 3.17 - Quozienti di mortalità infantile (*1.000) per la SD nei diversi quinquenni

Periodi	Mortalità infantile	Natimortalità	Mortalità neonatale	Mortalità neonatale precoce	Mortalità perinatale	Mortalità postneonatale
1980-1984	202,88	14,18	73,38	43,17	86,52	139,75
1985-1989	172,58	4,82	79,03	50,00	83,47	101,58
1990-1994	125,95	11,32	36,26	20,99	47,17	93,07

In particolare, i quozienti che subiscono la maggiore diminuzione sono quelli relativi alla mortalità neonatale e alla mortalità neonatale precoce che riducono il loro valore iniziale del 1980-1984 di più del 50% nel quinquennio 1990-1994. Tale guadagno si ipotizza attribuibile prevalentemente ai progressi in campo medico in generale, e in particolare ai recenti progressi nelle tecniche di intervento precoce delle malformazioni cardiache di cui i neonati con SD sono maggiormente portatori rispetto al totale dei neonati. La mortalità perinatale, ovvero quella che considera i nati morti e i decessi che avvengono nel primo mese di vita, diminuisce del 45,5% nel periodo di riferimento scelto.

Il quoziente che diminuisce meno è quello relativo alla natimortalità che subisce un decremento del 20% circa rispetto al primo quinquennio. Tale indice, vista l'esiguità di nati morti con SD nel collettivo analizzato e visti i problemi di definizione relativi ai nati morti, ha un andamento meno stabile rispetto agli altri.

La mortalità infantile per la SD presenta valori molto più alti rispetto alla mortalità infantile generale; tale mortalità è, comunque, diminuita molto nel tempo passando da un valore di 202,88‰ nel quinquennio 1980-1984 ad un valore di 125,95‰ nel quinquennio 1990-1994 (subendo un decremento del 37,9%).

La mortalità postneonatale, anch'essa in diminuzione, mostra un decremento leggermente inferiore rispetto alla mortalità infantile pari al 33,4% passando dal quinquennio 1980-1984 al quinquennio 1990-1994.

Secondo le analisi elaborate dall'ISTAT il quoziente di mortalità infantile relativo a totale dei nati si è ridotto in soli sei anni (tra il 1991 ed il 1997) di oltre il 30%, passando da 8,9 a 5,9 per 1000 nati vivi di sesso maschile e da 7,3 a 5,1 per 1000 nate vive. Tale notevole riduzione è in gran parte attribuita proprio al calo della mortalità legata alle malformazioni congenite e alle condizioni morbose di origine perinatale (ISTAT – 2000).

Approfondiremo, comunque, nel proseguo di tale lavoro gli aspetti legati alla mortalità infantile della SD con metodi più raffinati.

3.7 Analisi dei decessi

Passiamo ora ad una breve analisi delle variabili relative alla sopravvivenza del collettivo analizzato.

Di ogni neonato selezionato dall'IPIMC conosciamo l'informazione circa la sua sopravvivenza al 1996 (vivo/morto).

Se il neonato è deceduto durante il periodo di osservazione conosciamo la data di morte e quindi il tempo di sopravvivenza è dato dall'intervallo intercorrente tra la data di nascita e la data in cui si verifica l'evento morte dell'individuo con SD. La data di morte relativa ai decessi osservati dall'IPIMC varia dal 25/01/1978 al 25/08/1996.

Se il neonato è ancora vivo alla data di osservazione abbiamo che il tempo di sopravvivenza è dato dall'intervallo intercorrente tra la data di nascita e la data in cui viene verificata l'esistenza in vita dell'individuo con SD; in questo caso abbiamo che il record è troncato a destra ovvero al momento dell'osservazione non si è ancora verificato l'evento di interesse.

La data di risposta, ovvero la data in cui viene verificata la sopravvivenza, varia dal 20/10/95 al 18/03/1997.

Ricordiamo che il periodo di osservazione massimo del follow-up è di circa 18 anni per coloro che sono nati nel 1978 e di circa due anni per coloro che sono nati nel 1994.

Per coloro che sono deceduti nel periodo di osservazione abbiamo che il tempo minimo di osservazione è stato di 0 giorni (morti lo stesso giorno della nascita), mentre il periodo di osservazione massimo è stato di 4.034 giorni (ovvero l'età massima al decesso registrata dai dati dell'IPIMC è stata di 11 anni e 19 giorni).

Per coloro che sono ancora vivi al momento dell'osservazione abbiamo che il periodo minimo di osservazione è stato di 439 giorni (1 anno e 3 mesi circa) e il periodo massimo è stato di 6.829 giorni (18 anni e 9 mesi circa).

Dal 1978 al 1996 si sono verificati 438 decessi su 1.996 record selezionati dal 1978 al 1994, ovvero il 21,9% dei casi ha subito l'evento di interesse durante il periodo di osservazione. Poiché meno della metà del contingente iniziale ha subito l'evento alla data di chiusura del follow-up, non possiamo calcolare l'età mediana di sopravvivenza.

Abbiamo considerato tre coorti di nascita: 1978-1983, 1984-1989 e 1990-1994 e abbiamo calcolato il numero di decessi che si è verificato nell'arco del periodo di osservazione (indipendentemente dal momento in cui avviene il decesso) secondo l'anno di nascita e la coorte di appartenenza.

La Tabella 3.18 mostra sia il numero di decessi sia la percentuale di decessi relativa al totale dei casi selezionati per ogni coorte annuale di nascita e per i tre periodi di riferimento scelti. La percentuale di decessi nelle diverse coorti di nascita diminuisce nel tempo passando da 25,9% a 16,0% anche perché passando dalle coorti più "anziane" a quelle più "giovani" il periodo in cui si può verificare l'evento di interesse è minore.

Nella Tabella 3.19 abbiamo riportato, oltre alla coorte di nascita, anche il genere di appartenenza; la percentuale di decessi in base al numero di casi selezionati per ogni coorte di nascita diminuisce nei tre periodi di riferimento sia per i maschi sia per le femmine. Non sembra esserci un andamento particolare dei decessi legato al sesso dell'individuo con SD: nel primo e nell'ultimo periodo di osservazione è più alta la percentuale di decessi femminili, nel secondo periodo è più alta la percentuale di decessi maschili.

La Tabella 3.20 mostra, invece, la distribuzione e la percentuale di decessi in base al numero di casi selezionati in ogni regione e ripartizione geografica di nascita in tutto il periodo di osservazione. Le regioni che mostrano la percentuale minore di decessi sono: Veneto, Liguria ed Emilia Romagna; le regioni in cui la percentuale di decessi è maggiore sono: Puglia, Calabria e Molise. Il Centro e il Nord presentano una percentuali di decessi sul totale dei casi selezionati in tutto il periodo di osservazione molto simile (18% circa), mentre il Sud registra un numero di decessi rispetto al totale dei casi di SD selezionati maggiore (28,1%).

Tabella 3.18 - Numero e percentuale di decessi secondo l'anno e il periodo di nascita

Anno di nascita	Decessi	Casi	%
1978	18	71	25,4
1979	21	86	24,4
1980	27	120	22,5
1981	34	133	25,6
1982	48	150	32,0
1983	38	157	24,2
1984	25	135	18,5
1985	29	126	23,0
1986	30	135	22,2
1987	39	131	29,8
1988	17	125	13,6
1989	28	103	27,2
1990	16	121	13,2
1991	16	116	13,8
1992	24	120	20,0
1993	18	96	18,8
1994	10	71	14,1
1978-1983	186	717	25,9
1984-1989	168	755	22,3
1990-1994	84	524	16,0
Totale	438	1996	21,9

Tabella 3.19 - Numero e percentuale di decessi secondo il sesso e la coorte di nascita

Sesso	Decessi	Casi	%
1978-1983	186	717	25,9
maschi	101	396	25,5
femmine	85	321	26,5
1984-1989	168	755	22,3
maschi	93	413	22,5
femmine	75	342	21,9
1990-1994	84	524	16,0
maschi	44	290	15,2
femmine	40	234	17,1

In 111 record (25,3 % dei decessi) viene indicata anche la causa di morte; tale variabile, poiché mancante per la maggior parte dei casi, non è stata utilizzata.

Sarebbe, comunque, possibile effettuare un link tra i dati dell'IPIMC e i certificati di morte, sia per conoscere la causa di morte per quei record in cui tale informazione è mancante, sia per validare le cause di morte riportate dai dati dell'IPIMC tramite le informazioni disponibili nella rilevazione dell'ISTAT. Sono rari, infatti, gli studi sulle cause di decesso delle persone con la SD e sono ancor più rare quelle riferite a dati italiani.

Tale studio, quindi, anche se riferito ad un periodo temporale non recentissimo potrebbe rappresentare un notevole contributo per colmare il vuoto informativo nella conoscenza della mortalità delle persone con la SD.

Tabella 3.20 - Numero e percentuale di decessi secondo la regione e la zona del parto

Regione	Decessi	Casi	%
Piemonte	35	178	19,7
Lombardia	107	541	19,8
Trentino Alto Adige	12	72	16,7
Veneto	0	10	0,0
Friuli Venezia-Giulia	4	14	28,6
Liguria	3	42	7,1
Emilia Romagna	2	20	10,0
Toscana	7	54	13,0
Umbria	15	83	18,1
Marche	4	25	16,0
Lazio	43	223	19,3
Abruzzo	8	35	22,9
Molise	3	7	42,9
Campania	64	259	24,7
Puglia	44	133	33,1
Basilicata	10	34	29,4
Calabria	26	78	33,3
Sicilia	22	74	29,7
Sardegna	29	114	25,4
Nord	163	877	18,6
Centro	69	385	17,9
Sud	206	734	28,1
Italia	876	1996	43,9

3.8 Analisi di sopravvivenza

Abbiamo visto, finora, le analisi descrittive relative sia alle caratteristiche del collettivo in esame sia alle caratteristiche generali del fenomeno che ci interessa studiare, ovvero la sopravvivenza delle persone con la SD.

Siamo ora interessati ad approfondire il ruolo delle diverse variabili che sono presenti nei dati dell'IPIMC sulla sopravvivenza delle persone con SD. L'obiettivo principale di questo lavoro, infatti, è quello di valutare l'effetto di alcune caratteristiche del neonato e dei genitori al momento della nascita del figlio sul rischio di sopravvivenza delle persone con la SD; descriveremo quindi nei prossimi paragrafi le analisi svolte per approfondire lo studio della distribuzione dei tempi di sopravvivenza relativi alla SD in funzione di diversi fattori che si ritengono maggiormente influenti.

Poiché i nostri dati includono anche casi incompleti ovvero casi per i quali non conosciamo la data dell'evento ma sappiamo che è successiva a quella di chiusura dello studio, non possiamo applicare le tecniche tradizionali ma dobbiamo ricorrere all'uso di metodi di analisi di sopravvivenza in grado di gestire anche i dati troncati.

Analizzeremo dapprima il ruolo delle singole variabili sulla sopravvivenza della SD attraverso il metodo non parametrico di Kaplan-Meier per poi analizzare il ruolo delle diverse variabili considerate contemporaneamente attraverso il modello semiparametrico di Cox; infine,

verrà approfondita la sopravvivenza nel primo mese e nel primo anno di vita attraverso il modello logistico.

Le diverse associazioni trovate in letteratura e descritte nel paragrafo 3.1 possono costituire un utile spunto per la scelta delle covariate da inserire nel nostro modello.