

2.1 Introduzione

Le dinamiche demografiche in generale variano da paese a paese e sono in continua evoluzione all'interno degli stessi paesi. Per quanto riguarda i processi riproduttivi osservati in Italia e nel resto del mondo vi sono stati notevoli cambiamenti nelle ultime tre decadi: la fecondità del momento è calata, pur con tempi e modalità diverse, ed è stata accompagnata, di norma, da un declino della discendenza finale delle generazioni; si è inoltre osservata una crescita della proporzione di fecondità realizzata oltre i 30 anni di età (le donne tendono ad avere figli in età sempre più avanzate rispetto agli anni passati). L'Italia, inoltre, ha mostrato un ulteriore ritardo della fecondità oltre i 35 anni, ben oltre la classica soglia della fecondità tardiva (Bosveld – 1993, Giorgi – 1995, Kohler et al. – 2002, Barbagli et al. – 2003).

I fattori demografici che contribuiscono a determinare la prevalenza neonatale della SD (numero di neonati con SD sul totale dei nati) che si osserva nelle diverse realtà internazionali sono: il numero di donne in età feconda, la loro struttura per età e il calendario delle nascite secondo l'età della madre al parto (poiché abbiamo sottolineato che il rischio di concepire un bambino con SD aumenta all'aumentare dell'età della madre al parto); tali elementi variano sicuramente sia per effetto delle dinamiche di fecondità passate sia per effetto di dinamiche del momento.

Un altro fattore che influisce sulla prevalenza neonatale della SD è il ricorso all'IVG sui feti in cui, attraverso la diagnosi precoce, viene diagnosticata la SD; l'aborto selettivo elimina parte delle nascite con SD che si sarebbero osservate per il solo effetto dei tassi biologici applicati alla distribuzione delle nascite secondo l'età della madre al parto (vedi paragrafo 1.2.3).

Il ricorso alla diagnosi precoce è influenzato dalla reale possibilità di usufruirne (presenza effettiva di centri diagnostici) e l'aborto selettivo dipende dalla legislazione vigente in materia; ciò determina una elevata variabilità all'interno dei diversi paesi, dell'influenza che tali fattori esercitano sulla prevalenza neonatale della SD osservata.

Come conseguenza dei cambiamenti in atto nei diversi paesi la prevalenza neonatale della SD che noi osserviamo, e che più ci interessa per i suoi risvolti demografici, sociali e assistenziali, è ampiamente variabile.

Quando si vuole analizzare l'andamento temporale o geografico dei tassi incidenza delle MC in generale, bisogna avere cautela e tenere conto di diversi fattori contemporaneamente. Nell'interpretazione dei risultati sulle variazioni che si osservano devono essere considerate diverse precauzioni riguardo possibili differenze che possono intercorrere tra i paesi analizzati nel grado di copertura del territorio di riferimento, nelle metodologie di rilevazione utilizzate, nei criteri di inclusione, nella legislazione sulle IVG ecc.

Alcune fonti di variabilità e di distorsione sono:

- le definizioni: nonostante per ogni malformazione vi sia una descrizione scientifica, l'inclusione o l'esclusione di casi leggeri può essere fonte di variabilità tra paesi e nel tempo; per la SD tale problema è ridotto

perché raramente vi sono dubbi sull'occorrenza di tale malformazione in un neonato (i segni clinici sono evidenti fin dalla nascita e eventuali dubbi possono essere chiariti immediatamente da una mappa cromosomica). Altra fonte di distorsione relativa alle definizioni riguarda i nati morti; poiché i feti con MC tendono a nascere prematuramente e hanno un tasso di natimortalità più alto rispetto ai neonati sani, l'inclusione o l'esclusione di tale contingente influenza i tassi di incidenza.

- le malformazioni multiple vengono considerate talvolta attraverso la malformazione prevalente e talvolta il neonato viene incluso in ogni categoria di MC che presenta.

- i diversi gradi di accuratezza delle rilevazioni sono sicuramente la maggiore fonte di variabilità. Il grado di accertamento di una rilevazione che concerne le MC non sarà mai il 100% e ciò dipende dai metodi di raccolta dei dati, dall'arco di tempo dopo la nascita in cui vengono raccolti i dati, dalle tecniche diagnostiche utilizzate, ecc. Le rilevazioni che utilizzano più fonti raggiungono un grado di copertura maggiore rispetto a quelle che considerano solo i centri nascita.

Nei paragrafi successivi descriveremo tutte le fonti che riportano dati sulle nascite di bambini che presentano MC tra cui la SD, cercando di analizzare le caratteristiche delle diverse rilevazioni, le loro finalità, i gradi di copertura, per arrivare a descrivere le fonti realmente utilizzate nelle analisi svolte in questo lavoro ovvero i registri internazionali delle MC.

2.2 Analisi dei dati disponibili

In Italia, così come in altre aree del mondo, non esiste una fonte in grado di fornire dati esatti e completi sulla SD o sulle MC in generale (quale ad esempio un registro di popolazione specifico), per valutare la prevalenza alla nascita e la prevalenza nella popolazione totale di tale patologia. I dati necessari devono quindi essere stimati utilizzando diverse fonti che però presentano limiti sia in termini qualitativi, sia per quanto attiene alla copertura territoriale o alle finalità con cui vengono improntate.

Una fonte attendibile per valutare tali fenomeni è rappresentata dalle indagini ad hoc, il cui limite è, però, quello di non essere sempre aggiornate e/o di essere confinate a specifiche piccole aree. Inoltre, le MC sono eventi piuttosto rari, che per essere ben osservati, necessitano di un campione di popolazione monitorato sufficientemente ampio atto a garantire una stima statisticamente accettabile della situazione generale. Per questo motivo c'è bisogno di archivi quantomeno nazionali che gestiscano un grande campione di popolazione osservabile e che permettano una uniformità delle metodologie.

L'applicazione della legge 127/97, meglio nota come Bassanini-bis, e del successivo Regolamento di attuazione 403/98 hanno reso impossibile la prosecuzione della tradizionale rilevazione delle nascite di fonte Stato Civile, che l'ISTAT conduceva dal 1926. Tali variazioni normative hanno avuto come conseguenza l'interruzione del flusso statistico sulle nascite

(tra cui alcuni dati sui neonati con MC) e, quindi, l'impossibilità di calcolare alcuni indicatori demografici e sanitari fondamentali.

A seguito di ciò è stata fatta una rivisitazione concettuale e organizzativa dell'intero impianto di produzione dei dati statistici sulle nascite che prende in considerazione: la nuova rilevazione degli iscritti in anagrafe per nascita attivata dal 1999 (fornisce i dati di fonte anagrafica sui nati vivi e sui loro genitori), la rilevazione campionaria sulle nascite a partire dal 2001 (fornisce dati sulle determinanti demografiche e sociali del fenomeno nascita) e la rilevazione dei nuovi Certificati di assistenza al parto (Cedap) attivata nel corso del 2002 (fornisce dati di natura demografica e sanitaria sulle nascite e sui parti). A differenza del terzo, i primi due tipi di fonti non contengono informazioni sulle eventuali malformazioni del neonato e quindi, in questa sede, verranno approfondite solo le caratteristiche dei nuovi Cedap.

Un'altra fonte preziosa di dati, anche per lo studio della SD e di altre patologie, è costituita dalle SDO (Schede di Dimissione Ospedaliera) che dal 1997, oltre a contemplare i casi di parto, vengono rilevate anche per le nascite.

I Registri delle MC, attivi da circa 30 anni, rilevano dati sulla prevalenza per le MC. Essi forniscono dati correnti, aggiornati, ampi e nel loro insieme più omogenei, sicuramente più mirati allo studio del fenomeno che ci interessa. Sono attivi anche diversi network di registri a diversi livelli territoriali attraverso i quali vengono organizzati incontri periodici con l'esposizione e la discussione dei risultati ottenuti da ciascun programma e la produzione di materiale scientifico sulle ricerche effettuate.

Nei paragrafi che seguono si analizzeranno i contenuti informativi delle diverse rilevazioni citate, con l'obiettivo di mettere in luce le informazioni che possono essere di maggior interesse nell'ambito dello studio della SD, e delle MC in generale.

Rimane comunque da sottolineare che la sempre maggiore attenzione posta all'analisi delle MC e la crescente necessità di dati socio-demografici e sanitari in tale ambito, spingono verso l'esigenza diffusa di un approccio fortemente integrato per lo sfruttamento delle diverse fonti dei dati disponibili. Considerati anche i diversi limiti delle fonti disponibili, attualmente non è possibile garantire la massima efficienza nel raggiungimento di uno spettro ampio di obiettivi conoscitivi, che invece sarebbe auspicabile.

2.2.1 Rilevazione delle nascite di stato civile

Fin dal 1926 l'ISTAT ha effettuato la rilevazione delle nascite; la consistenza delle nascite (per vitalità, filiazione e genere del parto) e le principali caratteristiche demografiche, sociali e sanitarie del fenomeno venivano rilevate mediante un flusso informativo che aveva come punto di partenza gli Uffici comunali dello stato civile. Per ogni nato dichiarato allo stato civile, sia vivo sia morto, veniva compilato un apposito modello statistico (ISTAT/D.1 e ISTAT/D.2); i dati raccolti venivano successivamente elaborati e diffusi dall'ISTAT con cadenza annuale.

Questo modello era strutturato concettualmente in tre parti: notizie di stato civile tratte dall'atto di nascita, notizie demo-sanitarie tratte dal certificato di assistenza al parto, notizie socio-demografiche richieste direttamente al dichiarante.

Con la sospensione di tale rilevazione si è venuto a creare un vuoto informativo che riguarda principalmente gli aspetti sanitari e socio-sanitari del fenomeno nascite. E' venuta meno tutta l'informazione sulle modalità dei parti e sulla relativa distribuzione territoriale, sulla storia riproduttiva pregressa, sugli esiti positivi e negativi delle gravidanze. In particolare, per i nati morti è accertabile solo la consistenza degli eventi, mentre sono andate perse completamente le informazioni sulle malformazioni riscontrabili alla nascita.

L'informazione sulle malformazioni nella rilevazione individuale delle nascite di fonte stato civile era stata inserita per la prima volta nel 1946, solo in riferimento ai nati morti, con la dicitura "malformazioni congenite incompatibili con la vita" nella sezione relativa alle "anomalie del feto, della placenta e del cordone". Nel 1954, pur essendo ancora registrata solo nel caso dei nati morti, era diventata un quesito a sé nella forma "Descrivere la eventuale malformazione congenita (anche se non è causa della morte fetale)". Solo nel 1969 l'informazione sulla malformazione viene attribuita al neonato e nel 1980 la domanda viene suddivisa in due parti: la prima che consente di verificare unicamente la presenza/assenza della malformazione e la seconda che va ad approfondire il caso delle nascite affette da malformazione chiedendo di "specificare qualsiasi anomalia o malformazione congenita riscontrata".

Per semplificarne la compilazione, l'informazione sul tipo di malformazione riscontrabile alla nascita veniva rilevata dal 1997 mediante un quesito a risposta chiusa che prevedeva una serie di categorie ritenute più importanti, tra le quali ad esempio la spina bifida, l'idrocefalia congenita o la SD. Tale variabile, tuttavia, non era mai stata elaborata in quanto, quando si apportano modifiche ad un modello di rilevazione, sono necessarie alcune edizioni dell'indagine prima che la qualità e completezza delle informazioni rilevate sia tale da consentirne il trattamento statistico e la diffusione.

Questa rilevazione è stata sospesa a partire dal 1° gennaio 1999 in seguito alla legge 127/97 e al successivo Regolamento di attuazione (DPR 403/98) che hanno introdotto l'attestazione di nascita da parte dell'Ufficiale di Stato Civile, facendo divieto ai direttori sanitari, tenuti alla dichiarazione, di accompagnare la stessa con il certificato di assistenza al parto (Cedap) e agli ufficiali di stato civile di richiedere il certificato medesimo, sostituito quest'ultimo da una semplice attestazione contenente i dati richiesti nei registri di nascita (sesso, data di nascita, vitalità, luogo di nascita e generalità dei genitori).

2.2.2 Certificati di assistenza al parto (Cedap)

La nuova normativa, separando il momento amministrativo da quello informativo, ha compromesso così la rilevazione delle nascite basata sulla

disponibilità del Cedap contestualmente alla dichiarazione di nascita. Precludendo all'Ufficiale di Stato Civile la possibilità di acquisire le informazioni del Cedap (circa il 40% di quelle rilevate con il modello statistico individuale delle nascite ISTAT D.1 e D.2) e di integrarle con quelle di Stato Civile e con quelle richieste direttamente al cittadino, si è di fatto irrimediabilmente posto fine al processo di produzione di dati individuali sulle nascite e sui parti di fonte Stato Civile.

Il DPR 403/98 ha previsto comunque la possibilità di determinare nuove tecniche e procedure per le rilevazioni di base relative agli eventi di nascita, ai nati morti ed ai nati con malformazioni.

A seguito di una collaborazione tra CISIS (Centro Interregionale per il Sistema Informatico e il Sistema Statistico), ISTAT e Ministero della Sanità è stato definito il nuovo Cedap, rivisto rispetto a quello del 1978 sia nei contenuti sia nella forma.

La nuova rilevazione apporta un valore aggiunto informativo rispetto al passato, in quanto permette di mettere in relazione il fenomeno delle nascite con il sistema delle strutture sanitarie sul territorio; il percorso di generazione e acquisizione del dato individuale sulle nascite si sposta infatti dal flusso "amministrativo- demografico" (Comuni, Prefetture, UU.RR.) a quello "sanitario" (Istituti di cura, ASL, Regioni, Ministero della Salute, ISTAT).

Il nuovo Cedap fornisce, inoltre, utili arricchimenti informativi sulle nascite affette da malformazioni.

I contenuti informativi del nuovo Cedap sono suddivisi in 6 sezioni:

1. una sezione generale contenente dati anagrafici della struttura in cui avviene l'evento nascita e della puerpera;
2. sezione A – informazioni socio- demografiche del/i genitore/i;
3. sezione B – informazioni sulla gravidanza e sulla storia riproduttiva della madre;
4. sezione C – informazioni sul parto e sul neonato;
5. sezione D – informazioni sulle cause di natimortalità;
6. sezione E – informazioni sulla presenza di malformazioni.

In questa ultima sezione vengono registrate le seguenti informazioni:

- codici ICD 9-CM delle MC rilevate alla nascita (è possibile indicare fino a tre malformazioni, le MC hanno codici da 740 a 759);
- cariotipo del nato (se effettuato prima della nascita);
- età gestazionale alla diagnosi di malformazione (in settimane compiute);
- età neonatale alla diagnosi di malformazione (in giorni compiuti);
- eventuali malformazioni in famiglia (fratello, madre, padre, genitori della madre, genitori del padre, altri parenti della madre e del padre);
- codici ICD 9-CM delle malattie insorte in gravidanza (non è possibile indicare più di due malattie).

In caso di malformazione è stata prevista la trasmissione dei dati del certificato dalle Regioni e Province autonome ai registri delle MC di competenza territoriale, secondo le modalità stabilite a livello locale.

Bisognerà comunque considerare che il nuovo Cedap non sarà una fonte attendibile prima di qualche anno; a livello nazionale bisognerà ancora attendere che tutte le regioni mettano a regime il nuovo flusso. Lo stato di attuazione della rilevazione tra le regioni è, infatti, assai disomogeneo; rimane, inoltre, il problema della rilevazione di tutte quelle MC che non sono diagnosticabili alla nascita e che quindi vengono perse tramite tale rilevazione.

2.2.3 Schede di Dimissione Ospedaliera (SDO)

La SDO viene definita nell'Annuario Statistico Italiano dell'ISTAT come la *“rappresentazione sintetica della cartella clinica finalizzata a consentire una raccolta corrente, economica e di qualità controllabile di alcune fra le informazioni contenute nella cartella stessa. La SDO contiene informazioni relative a dati anagrafici, informazioni rilevate al momento dell'accettazione del paziente nell'istituto di cura, informazioni da rilevare nel corso della degenza e quelle da rilevare al momento della dimissione”*; essa rappresenta, quindi, uno strumento ordinario di raccolta delle informazioni relative ad ogni paziente dimesso dagli istituti di ricovero pubblici e privati in tutto il territorio nazionale; è parte integrante della cartella clinica di cui assume la valenza giuridica e medico-legale di atto pubblico.

Dalla sua istituzione da parte del Ministero della Salute nel 1995 ad oggi, la banca dati si è progressivamente ampliata quantitativamente ed è migliorata qualitativamente. Attualmente il grado di copertura del flusso informativo è superiore al 98%, interessando 1.510 istituti di ricovero e cura pubblici e privati. La rilevazione degli eventi è totale ed è effettuata mediante la raccolta di dati per ogni paziente dimesso (compresi i deceduti e, dal 1998, i nati sani esclusi i nati morti). Le SDO si riferiscono alle dimissioni e non ai dimessi, cioè al numero di eventi e non al numero di persone (una stessa persona può subire più di un ricovero nel corso dell'anno). Persistono comunque situazioni di sottotifica delle dimissioni.

Il flusso informativo della SDO, pur avendo finalità prevalentemente amministrative (richiesta dei rimborsi previsti per le prestazioni erogate dall'Istituto di cura alle Regioni) e pur privilegiando gli aspetti sanitari, può rappresentare una fonte importantissima anche dal punto di vista epidemiologico per la rilevazione alla nascita di alcune patologie.

L'obbligo dal 1997 di compilare la SDO anche per i neonati ha colmato parte del vuoto legislativo relativo alle nascite e ha permesso di calcolare l'ammontare complessivo dei nati vivi, nonché di trarre indicazioni circa i nati affetti da patologie e/o malformazioni mediante la distinzione tra neonato sano, neonato con patologie e neonato deceduto in tutte le regioni italiane. I nati patologici si identificano attraverso le SDO se accanto alla diagnosi di nascita è affiancata una diagnosi secondaria (secondo i codici

ICD 9- CM). E' possibile quindi cercare di stimare la prevalenza alla nascita della SD nelle varie regioni italiane (anche se permangono notevoli difficoltà nell'individuazione di altre patologie). Il codice ICD 9- CM per la SD è 758.

C'è comunque da sottolineare il problema che la scheda relativa alla madre e al parto e quella relativa al bambino non sono collegabili tra loro: ovvero non è possibile risalire al figlio sulla base della SDO della madre e viceversa, e quindi non è possibile mettere in relazione le diverse informazioni. Inoltre, dai dati della SDO non è possibile rilevare i casi di MC legati alle interruzioni di gravidanza e agli aborti spontanei.

2.2.4 Registri delle Malformazioni Congenite

I Registri delle MC sono nati in seguito all'esigenza di dare precise risposte in termini epidemiologici e rispetto ai fattori di rischio in grado di influenzare la prevalenza delle MC. La necessità di sorvegliare le MC è aumentata sempre più negli ultimi anni: la scoperta, agli inizi degli anni '60, che le madri che assumevano talidomide (farmaco neurologico poi eliminato dal commercio) generavano figli con gravi malformazioni soprattutto a carico degli arti, sottolineò tale esigenza e predispose alla creazione di schemi in grado di identificare e registrare eventuali improvvisi incrementi di frequenza.

Attualmente i Registri delle MC sono sistemi di raccolta e di registrazione sistematica dei casi osservati nei nati vivi, nati morti e negli aborti volontari (non sono oggetto di rilevazione gli aborti spontanei per le ovvie difficoltà di registrazione) utilizzando specifici protocolli, in tutto il territorio di riferimento. Sono una fonte caratterizzata da copertura parziale degli ospedali ma copertura completa delle nascite all'interno degli ospedali stessi. E' auspicabile la massima partecipazione dei centri nascita, sia pubblici sia privati, ai diversi registri affinché sia possibile attuare una copertura totale di tutti i nati dell'area sotto sorveglianza.

Le informazioni sui casi di MC in una determinata area sono raccolte, spesso, utilizzando più fonti: centri nascita, unità pediatriche o di altri reparti di cura degli ospedali partecipanti ai registri, certificati di nascita, documentazioni dei laboratori di analisi. A volte è previsto per ogni nato malformato un controllo, ovvero generalmente il neonato successivo nello stesso ospedale la cui madre viene intervistata rilevando le stesse variabili che vengono chieste alla madre del neonato con MC (quali ad esempio quelle sull'esposizione a fattori di rischio).

Il periodo di tempo in cui vengono raccolti i dati è continuo in quanto i registri si propongono di censire stabilmente e continuativamente il fenomeno malformazioni, allo scopo di fornire una stima della rilevanza di questo fenomeno e di cogliere e valutare le fluttuazioni di prevalenza nel tempo e a livello territoriale. La popolazione bersaglio principale è quella neonatale, ma viene svolto anche il rilevamento di dati prenatali e il rilevamento di segnalazioni di malformazioni dopo la nascita.

Le malformazioni rilevate sono tutte quelle possibili e riscontrabili (tra queste la SD), ma nella scheda di rilevazione è fatto riferimento a 17 malformazioni- indice che corrispondono a quelle segnalate dai vari registri

italiani ed esteri e che vengono classificate secondo quanto riportato dall'OMS nell' ICD (International Classification of Diseases). Oltre al tipo di malformazione sono rilevate una serie di informazioni di natura socio-demografica quali: il sesso, le settimane di gestazione, la residenza, l'età materna e paterna. In alcuni registri vengono rilevate informazioni sui fattori di rischio quali l'uso di farmaci in gravidanza, occupazione dei genitori, livello socioeconomico, uso di contraccezione orale, salute e malattie croniche dei genitori e altri tipi di esposizioni ambientali per individuare eventuali effetti teratogeni sulle MC.

Per quelle malformazioni che sono fortemente dipendenti dall'età della madre, quali la SD, viene rilevata la distribuzione per età della madre al parto dei casi e delle nascite totali per permettere il calcolo della prevalenza non solo generale ma anche specifica per età della madre al parto.

I registri population-based raccolgono i dati relativi alle nascite da madri residenti in un'area definita indipendentemente da dove avviene la nascita; i registri hospital-based registrano le nascite con difetti congeniti di più ospedali indipendentemente da dove vive la madre. I tassi di prevalenza alla nascita che derivano da registri hospital-based sono molto più esposti a distorsione rispetto a quelli population-based.

In ogni registro viene comunque riportato anche il totale dei nati che costituisce il denominatore del registro, ovvero la base dei nati tra i quali sono stati rilevati quelli con difetti congeniti. Per quanto riguarda i casi di MC bisogna tener conto di una sottoregistrazione o meglio di una sottonotifica presente per tutte le patologie e per tutti i registri (all'incirca del 10%).

Possiamo riassumere gli scopi dei registri internazionali delle MC:

- nella registrazione sistematica e continua delle MC osservabili nel neonato e nel bambino;
- nel calcolo dei tassi di prevalenza di ciascuna malformazione;
- nel monitoraggio dei tassi di prevalenza per segnalare eventuali incrementi e per fare indagini epidemiologiche ed eziologiche;
- nell'identificazione di nuove sindromi o associazioni malformative;
- nello studio delle MC multiple;
- nell'educazione sanitaria, la diagnosi precoce e la prevenzione delle MC.

Con l'aumento progressivo del numero dei Registri per le MC e con l'espandersi dell'interesse verso le loro attività, è nata la necessità di creare dei network sia a livello internazionale (EUROCAT e ICMDMS) sia a livello nazionale (Coordinamento Italiano dei Registri) con lo scopo di mettere in comune l'esperienza acquisita e di concertare linee di ricerca comuni.

2.2.4.1 *EUROCAT*

L'EUROCAT (European Registration of Congenital Anomalies and Twins) è una rete di registri europei avviata nel 1979 sotto il controllo della

Comunità Europea il cui Centro di Coordinamento è a Brussels e ha come obiettivo primario il monitoraggio delle MC.

La necessità di un'azione concertata, per la registrazione dei difetti congeniti nei diversi paesi della Comunità Europea, si era posta fin dal 1974 e aveva portato il Gruppo di lavoro di Epidemiologia e Statistica, operante nell'ambito del Comitato per la ricerca della Comunità, a predisporre il progetto EUROCAT per provvedere a costituire una rete di ricerca sulle cause, la prevenzione, il trattamento e la cura delle MC con una sempre più larga partecipazione di vari paesi europei.

L'EUROCAT ha come compito quello di creare un archivio di informazioni epidemiologiche sulle MC in Europa, di monitorare le variazioni di frequenza, di costruire dei tassi di prevalenza dei difetti alla nascita in popolazioni definite, di facilitare l'individuazione precoce di fattori di rischio, di valutare l'impatto della diagnosi prenatale, dell'IVG e dei programmi di prevenzione primaria delle MC. Oggetto della rilevazione EUROCAT è la registrazione dei nati vivi, nati morti e delle IVG con la sorveglianza dei casi con difetti congeniti, anomalie cromosomiche, disordini metabolici, rilevati nel periodo perinatale (o in periodi successivi fino al compimento del primo anno di vita), riferiti a popolazioni geograficamente definite.

Tali attività si concretizza nella raccolta di dati confrontabili attraverso definizioni standardizzate, nella condivisione delle competenze dei vari registri europei appartenenti all'EUROCAT, nel confronto periodico sul monitoraggio e la ricerca attraverso meeting annuali e la produzione di report contenenti i database, i tassi di prevalenza di 32 MC in ogni registro aderente e i trend temporali dal 1980 in poi.

Nell'ultimo Report EUROCAT "15 Years of surveillance of Congenital Anomalies in Europe 1980-1994" del 1997 vengono riportati i dati riguardanti 31 registri appartenenti a 15 nazioni europee dal 1980 al 1994, con una sorveglianza complessiva di più di 4 milioni di nati totali e 90.000 casi di MC con un'incidenza media poco superiore al 2% (attualmente l'EUROCAT conta 36 registri in 17 nazioni dell'Europa).

L'EUROCAT è l'unica organizzazione internazionale, oltre l'ICBDMS, che colleziona e pubblica dati sulla prevalenza delle MC e organizza attività di ricerca collaborative.

2.2.4.2

ICBDMS

L'ICBDMS (International Clearinghouse for Birth Defect Monitoring System) è un network di registri mondiali, che fu fondato nel 1974 a Helsinki e affiliato all'OMS nel 1986. Il Centro di Coordinamento delle attività della Clearinghouse è stato istituito a Bergen, in Norvegia, ma dal 1992 è stato trasferito a Roma. Il termine Clearinghouse, mutuato dal gergo bancario, indica un ufficio centrale in cui si ricevono e si distribuiscono dati.

L'ICBDMS è stato fondato per incoraggiare lo scambio internazionale dei dati e per stimolare la collaborazione internazionale nella ricerca in ambito di MC. E' un organizzazione indipendente e no-profit che dal 1986 è

stata riconosciuta come organizzazione non governativa con relazioni ufficiali con l'OMS. Sebbene la sua attività principale sia di monitorare le variazioni della prevalenza delle MC, tutti i programmi complessivamente sorvegliano circa 3 milioni di nascite totali ogni anno.

L'ICBDMS ha iniziato la sua attività con 11 registri e attualmente ne fanno parte 36 registri di 34 paesi sparsi in tutti i 5 continenti. Un registro (Sud America) include ospedali appartenenti a 12 paesi, mentre altri (Canada, Cina, Francia, Italia e USA) hanno due o più registri all'interno del paese.

L'eterogeneità dei vari registri per quanto riguarda le definizioni adottate, il sistema di codici utilizzato e le modalità di assegnazione della diagnosi, sebbene contenuta, si riflette sulla qualità dei dati ma è controbilanciata dalla ricchezza della diversità e permette comunque lo scambio di dati tra registri.

I vari registri internazionali hanno iniziato la raccolta di dati relativi alle diverse malformazioni e sono entrati a far parte dell'ICBDMS in anni diversi. Nella Tabella 2.1 sono riportati i 36 registri attualmente aderenti, con il dettaglio della relativa copertura territoriale, l'anno di adesione all'ICBDMS, l'età massima in cui viene diagnosticata l'eventuale MC sul bambino e la definizione di natimortalità che viene applicata dai vari registri; sebbene vi siano differenze nei criteri diagnostici e nelle sue definizioni, le differenze non inficiano la confrontabilità e l'analisi congiunta dei dati.

Ai singoli registri è affidato il compito di sorveglianza "rapida" e di attività in studi specifici nell'area monitorata dal registro stesso, di follow-up dei neonati, di controllo della qualità dei dati, di programmazione sanitaria locale e di aggiornamento continuo degli addetti ai lavori.

Le attività di ricerca epidemiologica in collaborazione tra i diversi registri sono divenute un aspetto sempre più importante all'interno della Clearinghouse dal 1980 in poi per analizzare gli aspetti endemici dello sviluppo delle MC. Si è dovuto procedere a risolvere problemi di comparabilità e standardizzazione dei dati che fino a quel momento avevano impedito lo sviluppo di una banca dati internazionale.

Gli studi multicentrici dell'ICBDMS vertono soprattutto sull'epidemiologia e l'eziologia delle MC; vengono adottati protocolli omogenei per minimizzare la variabilità e massimizzare l'uniformità della raccolta dei dati. In tali studi devono comunque essere considerate tutte le fonti di variabilità relative ai diversi centri appartenenti.

Sebbene le aree coinvolte siano tante e diversissime tra loro per esperienza e localizzazione geografica, caratteristiche e tradizioni dei territori, attualmente si può sottolineare una notevole stabilità e rappresentatività sia a livello territoriale sia a livello di popolazione.

La comparazione dei dati dei Registri di tutto il mondo avviene mediante uno scambio di informazioni attraverso i Meeting annuali e attraverso la pubblicazione delle attività di monitoraggio e gli studi collaborativi, nei Report annuali.

I programmi scientifici e di ricerca dell'ICBDMS vertono sulla prevenzione, la classificazione e le cause delle MC, l'influenza dell'ambiente e dell'inquinamento quali possibili cause dei difetti congeniti, ecc. Questa

attività scientifica è regolata da vari Committee che si occupano di produrre documenti e ricerche su specifici temi inerenti le MC attraverso progetti di ricerca specifici. Sono attivi anche piccoli gruppi di lavoro che vertono su specifici problemi metodologici che meglio si adattano al monitoraggio delle MC.

2.2.4.3 *ICBD*

L'ICBD (International Centre for Birth Defects), con sede a Bergen (Norvegia) dal 1989 al 1991 e a Roma dal 1992 ad oggi, è la direzione dell'ICBDMS con attività di coordinamento delle attività di monitoraggio e degli studi di ricerca, di incoraggiamento allo scambio di dati e informazioni; l'ICBD cura, inoltre, la pubblicazione periodica del Report annuale dell'ICBDMS e la newsletter.

Mentre l'attività di monitoraggio è di competenza dei singoli registri, l'ICBD provvede alla raccolta dei dati per la pubblicazione annuale del Report (che contiene tra l'altro discussioni pratiche e originali sulle metodologie); dirige, coordina e analizza i dati dei diversi progetti di collaborazione che sono estensioni dell'attività di monitoraggio: collabora alla redazione del World Atlas of Birth Defects (la prima edizione è stata pubblicata nel 1998 in collaborazione con il Programma sul Genoma Umano – OMS, la seconda edizione è del 2003). L'obiettivo di tale pubblicazione è di fornire tabelle e mappe per illustrare l'attuale situazione delle MC e della salute materno- infantile nel mondo, utilizzando i dati collezionati dall'ICBDMS e dall'EUROCAT.

Le diverse attività di ricerca in cui è impegnata l'ICBD riguardano:

- le MC nei gemelli;
- le strategie di prevenzione primaria delle MC;
- gli effetti teratogeni dei farmaci antiepilettici;
- la mortalità infantile dovuta a MC.

Nell'immediato futuro sono previsti studi sul rapporto dei sessi di alcune MC, sull'impatto della diagnosi prenatale sulle MC, sull'interazione tra sviluppo e difetti congeniti e la valutazione dell'effetto teratogeno dei medicinali. E inoltre in corso uno studio sui modelli statistici per il monitoraggio delle MC e sull'uso delle analisi di previsione.

2.2.4.4 *I registri italiani*

Attualmente in Italia sono attivi 5 Registri per le MC che operano su 7 regioni e che con metodologie simili, anche se non del tutto sovrapponibili, permettono una copertura di buona parte dell'Italia consentendo la stima della prevalenza delle MC e l'analisi del relativo andamento temporale e territoriale. Tali registri rilevano l'occorrenza di difetti congeniti su bambini nati vivi, nati morti e sugli aborti volontari utilizzando specifici protocolli.

I registri italiani nel complesso monitorano ogni anno circa 160.000 nati pari a circa il 33% delle nascite sul territorio nazionale (vedi anche Tabella 2.2). La copertura del territorio regionale varia da registro a registro. La qualità dei dati risente dell'età massima alla diagnosi, che è di solo una settimana (tranne nel registro siciliano); ciò significa che quelle patologie congenite che comportano disabilità (tra cui diversi difetti cardiaci o agli organi sensoriali) che, seppur congenite, non possono essere diagnosticate alla nascita, non sono rilevate. L'utilizzo di fonti multiple da parte dei registri regionali permette di mantenere sotto controllo il sottoaccertamento e la sottonotifica dei casi.

Oltre al tipo di malformazione sono rilevate una serie di informazioni di natura socio-demografica e clinica quali: il sesso, l'età gestazionale, la residenza, l'età materna, l'età paterna, l'occupazione materna e paterna, l'utilizzo di farmaci in gravidanza e altri tipi di esposizioni ambientali.

Sarebbe auspicabile e opportuno che in ogni regione fosse presente un registro autonomo che raccogliesse i dati del proprio territorio per poi convogliarli in un Archivio nazionale dove, attraverso un Coordinamento Centrale, si raccogliessero e si analizzassero tutti i dati relativi ai nati con difetti congeniti in Italia.

Di seguito vengono riportate in dettaglio le principali caratteristiche dei registri italiani.

Registro Nord Est Italia (NEI – North East Italy Registry of Congenital Malformations)

L'attività del Registro Nord Est Italia delle MC è iniziata nel gennaio del 1981 nella regione Veneto, nel luglio del 1983 si è aggiunta la regione Friuli Venezia Giulia e l'Ospedale di Bolzano, nel gennaio del 1989 l'Alto Adige e nel gennaio 1990 la provincia di Trento.

La rilevazione interessa sia il periodo perinatale che neonatale e riguarda 31 MC selezionate. E' prevista la segnalazione di neonati sani come controlli (i due nati successivi al malformato).

La copertura territoriale è intorno al 99% con 73 ospedali partecipanti e più di 49.500 nati censiti ogni anno. Tale registro è membro dell'EUROCAT dal 1985 e dell'ICBDMS dal 1997.

Registro Emilia Romagna (IMER – Emilia-Romagna Registry of Congenital Malformations)

L'attività del registro IMER è iniziata nel 1978 con alcuni ospedali ed è arrivata attualmente a coprirne 45. Il registro è population-based e monitorizza circa 28.000 nati l'anno con una copertura di circa il 95% del territorio; la rilevazione include i nati morti dalla 28^a settimana di gestazione in poi. Per ogni neonato malformato viene considerato il neonato sano precedente o successivo come controllo e la madre viene intervistata rilevando le stesse variabili rilevate per la madre del neonato con MC.

Il registro IMER da anni si interessa di approfondire il ruolo delle MC sulla sanità pubblica conducendo studi circa l'impatto della diagnosi prenatale sulla prevalenza alla nascita delle patologie cromosomiche, e circa la ricorrenza familiare delle MC utile nella pratica della consulenza genetica.

Il registro IMER partecipa dal 1980 all'EUROCAT e dal 1985 all'ICBDMS.

Registro toscano (Tuscany Registry of Congenital Defects)

Il registro toscano è nato nel 1979, inizialmente copriva soltanto la provincia di Firenze, ma nel 1992 la registrazione dei casi di MC è stata ampliata a tutto il territorio regionale. Il registro è population-based e attualmente vengono monitorati circa 25.000 nati ogni anno pari al 95% dei nati totali. Vengono rilevati i nati morti a partire dalla 20^a settimana di gestazione in poi e gli aborti indotti in seguito a diagnosi prenatale di MC.

Tale registro partecipa dal 1980 all'EUROCAT e dal 1998 all'ICBDMS.

Registro campano (BDRCam – Birth Defects Registry of Campania)

Il registro campano è nato nel 1991. Inizialmente partecipavano 38 ospedali che registravano circa 38.000 nascite annue; attualmente partecipano 60 ospedali che coprono approssimativamente 50.000 nascite ogni anno con una copertura di circa il 75% del territorio. Il registro è population-based e fornisce anche i dati sui nati morti e sugli aborti indotti.

Tale registro partecipa all'ICBDMS dal 1996 e dal 1998 anche all'EUROCAT.

Registro siciliano (ISMAL – Sicilian Registry of Congenital Malformations)

Il registro siciliano delle MC (ISMAL) è nato nel 1991 ed è organizzato su base volontaria. Copre l'intero territorio regionale e dal 1995 è stato suddiviso in orientale e occidentale con due centri di raccolta a Catania e Palermo. E' hospital-based e attualmente ha una copertura del 75% dei nati sul territorio con più di 19.000 nascite monitorate annualmente.

E' membro dal 1998 dell'EUROCAT e dal 1996 dell'ICBDMS in cui appartiene alla "Classification Committee" che si occupa della classificazione delle MC.

E' attivo dal 1984 in Italia un Coordinamento Nazionale dei Registri delle MC con sede a Roma presso l'ISS; esso è composto da tutti i registri operanti in Italia e si propone di:

- standardizzare le metodologie dei registri;
- creare un archivio nazionale dei nati con difetti congeniti;
- definire un quadro generale della frequenza delle MC in Italia e monitorarlo nel tempo e nello spazio;
- creare protocolli di studio per l'individuazione di fattori di rischio in grado di influenzare la prevalenza;
- contribuire alla conoscenza dell'evoluzione delle MC e della storia clinica dei nati con MC.

2.3 Analisi dei dati utilizzati

Nelle analisi svolte nel presente lavoro sono stati utilizzati i dati provenienti dai vari Registri internazionali delle MC raccolti dall'ICBDMS nel

periodo 1974- 2000. Sono state considerate le frequenze di bambini affetti da SD (nati vivi e nati morti con malformazione isolata e/o associata) e le nascite complessive di 36 registri appartenenti a 25 paesi internazionali per un totale di 48.596 casi di SD e 53.483.691 nascite complessive.

I registri, pur appartenendo a tutti i 5 continenti non sono bilanciati nelle diverse aree. Vi è una sovrarappresentazione dell'Europa con 21 registri, l'America ha 7 registri, l'Asia 5, l'Australia 2 e l'Africa 1. Inoltre, i registri considerati appartengono principalmente ad aree "sviluppate" in cui sono presenti sistemi sanitari relativamente efficienti.

Non sono stati considerati nelle analisi, seppur disponibili, i dati relativi alle interruzioni volontarie di gravidanza di casi di SD poiché permangono ancora grandi differenze nella rilevazione all'interno dei vari paesi. In quasi la metà dei registri tale dato non viene rilevato o perché l'aborto selettivo non è permesso (Irlanda, Malta, Messico, Sud America, Emirati Arabi Uniti) o perché tale rilevazione non è stata ancora attivata. Anche nei paesi in cui è disponibile l'informazione sugli aborti selettivi di feti che presentano la SD, i criteri diagnostici, l'epoca gestazionale in cui vengono rilevati (ad es. in Francia non vi è un limite massimo in cui poter effettuare l'IVG), il grado di copertura sono molto meno omogenei rispetto a quanto avviene per le nascite e i casi di SD; si è preferito, quindi, riportare i risultati della Prenatal Diagnosis Committee senza utilizzare direttamente queste informazioni (vedi paragrafo 1.4.2.2).

Nelle varie elaborazioni che verranno presentate, non sempre è stato possibile analizzare i dati relativi a tutti i 36 registri aderenti all'ICBDMS. A seconda del tipo di approfondimento, sono stati esclusi i paesi che non riportano i dati nei relativi periodi di riferimento scelti, oppure che presentano dati mancanti nel numero di casi o nel numero di nascite complessive o, infine, che non riportano i dati specifici per età della madre al parto.

I diversi registri internazionali considerati, oltre al numero di casi di neonati con SD che si verificano in un anno, riportano il totale delle nascite utile per calcolare la prevalenza neonatale della SD (costituiscono il denominatore di tale misura). E' utile ai fini demografici anche conoscere l'informazione sull'ammontare del numero di donne cui tali nascite si riferiscono. Poiché tale dato non è riportato dai singoli registri, abbiamo derivato tale informazione dai dati forniti ogni anno dall'ONU. Tali dati, oltre che essere disponibili per ogni paese, sono anche piuttosto omogenei. Sono state utilizzate anche le proiezioni della popolazione e della fecondità fino al 2050 stimate dall'ONU.

Le stime e le proiezioni dell'ONU sono ottenute attraverso le più recenti fonti demografiche disponibili in ogni paese del mondo e permettono, quindi, confronti internazionali sia delle stime sia delle proiezioni della popolazione per età e sesso, nonché di numerosi indicatori di fecondità, di mortalità e relativi alle migrazioni internazionali. Le proiezioni fanno riferimento a tre scenari che differiscono tra loro per le ipotesi relative ai percorsi di fecondità (high – low – medium variant).

Poiché, come specificato nel paragrafo 2.2.4, i registri sono una fonte caratterizzata dalla copertura parziale degli ospedali nel territorio di riferimento (ma copertura completa delle nascite all'interno degli ospedali

stessi), non necessariamente le nascite rilevate da questa fonte corrispondono alle nascite totali che si verificano nel territorio di riferimento. Si è, quindi, cercato di costruire un indice che sintetizzasse il grado di copertura del singolo registro relativamente al territorio di riferimento del paese di appartenenza.

Per fare ciò, è stato calcolato il rapporto tra il numero totale dei nati rilevati dai vari registri e il numero totale dei nati riportato dall'ONU, nei diversi quinquenni in cui i registri dispongono dei dati necessari. Per Canada National, Russia, Svezia e Ucraina non è possibile il calcolo del coefficiente di copertura; Australia, Cina Beijing e USA California, all'interno delle diverse malformazioni considerate, non riportano i dati sui casi di SD e quindi non sono stati analizzati.

Nella Tabella 2.2 sono riportati i coefficienti di copertura relativi ai diversi registri nei quinquenni dal 1976-1980 al 1996-2000. Come si può notare i coefficienti di copertura variano da un minimo dell'1% circa degli USA Atlanta alla copertura totale del 100% di Finlandia, Ungheria, Norvegia, Nuova Zelanda e Repubblica Ceca. Talvolta la copertura supera leggermente il 100% e ciò può essere dovuto a oscillazioni casuali nei dati o a diverse popolazioni di riferimento utilizzate dalle diverse fonti considerate (popolazione residente o presente, registri hospital-based o population-based).

Generalmente, in quasi tutti i registri, la tendenza negli anni è verso l'aumento del coefficiente di copertura. Per quei paesi (Canada, Francia, Italia) che hanno più di un registro delle MC, abbiamo calcolato anche la percentuale di nascite coperta dall'insieme dei registri nei quinquenni considerati.

Come primo approfondimento nell'esplorazione dei dati utilizzati ci siamo proposti di analizzare il "fenomeno Down" attraverso i classici indici utilizzati in ambito demografico per descrivere la fecondità. La lettura di tali misure, pur non essendo immediata e consueta se riferita alle nascite Down, ha un'utile capacità informativa.

Analizziamo innanzitutto il numero assoluto di neonati con SD nei vari registri internazionali e nel tempo, per poi rapportare tale dato alla popolazione totale di riferimento (quoziente di natalità per la SD) e successivamente alla sola popolazione femminile in età feconda (tasso di fecondità generale per la SD); poiché i fenomeni demografici sono assai variabili secondo l'età e poiché la SD è correlata con l'età della madre al parto, procediamo nel livello di analisi considerando i quozienti di fecondità specifici per età per la SD.

I diversi registri internazionali delle MC iniziano le attività di raccolta dei dati relativi alle MC in periodi differenti (vedi anche Tabella 2.1); inoltre, la raccolta dei dati specifici per età della madre al parto generalmente viene avviata successivamente rispetto alla rilevazione dei dati generali. La Tabella 2.3 mostra il primo anno in cui i diversi registri cominciano a monitorare i dati sia generali sia specifici per età della madre al parto e riporta anche le note riguardo eventuali dati mancanti sia nei casi di SD sia nel numero di nati totali alle diverse età della madre al parto nei diversi anni in cui è stata effettuata la rilevazione. Le analisi presentate di seguito

fanno riferimento ai soli registri che di volta in volta riportano i dati necessari per le elaborazioni svolte.

Tabella 2.2 - Coefficienti di copertura dei singoli registri internazionali (valori percentuali)

Registri	periodi di riferimento				
	1976-1980	1981-1985	1986-1990	1991-1995	1996-2000
Canada Alberta		11,8	11,2	10,3	10,5
Canada British Columbia			11,3	11,8	12,2
Canada		11,8	22,5	22,2	22,7
Cina CBDMN					1,5
Emirati Arabi Uniti					19,2
Finlandia	100,1	100,3	100,9	100,0	100,8
Francia Central-East		10,7	12,5	14,0	14,2
Francia Paris		4,7	4,8	5,0	5,2
Francia Strasbourg			1,7	1,8	1,9
Francia		15,4	19,0	20,8	21,3
Germania Saxony		2,1	1,9	1,0	1,5
Giappone		8,4	10,5	8,9	7,7
Inghilterra	88,2	87,6	89,2	88,1	89,8
Irlanda		32,2	35,1	37,0	37,3
Israele	15,6	19,3	17,9	14,9	16,6
Italia BDRCam				7,3	9,4
Italia IMER		3,3	4,1	4,6	4,7
Italia ISMAC				3,5	3,3
Italia North East		6,3	8,1	9,1	10,5
Italia Toscana					4,9
Italia		9,7	12,2	24,5	32,8
Malta					95,1
Messico		1,4	1,7	2,5	1,5
Norvegia	100,1	100,7	102,5	100,7	103,3
Nuova Zelanda		98,4	100,0	98,7	103,3
Olanda		4,4	7,9	9,9	10,6
Rep. Ceca	99,4	98,7	98,8	97,4	100,3
Spagna		12,9	14,3	22,3	27,4
Sud Africa					4,0
Sud America	0,9	1,9	2,7	2,6	2,1
Ungheria	98,2	99,3	100,3	99,3	100,4
USA Atlanta	0,7	0,8	0,9	1,0	1,1

In alcuni registri si riscontra una differenza tra i dati generali (relativi a tutte le età della madre al parto) e la somma dei dati relativi alle singole classi di età dovuta alla presenza di alcuni record che non sono attribuibili a nessuna età della madre al parto. Tale evento, seppur non molto diffuso, raggiunge il massimo valore nei casi di SD dell'Ungheria del 1994 (con una differenza tra le due quantità del 64%) e nei nati totali dell'Italia BDRCam del 1991 (con una differenza tra le due quantità del 19%).

Per superare tale inconveniente abbiamo attribuito i casi in cui non è nota l'età della madre secondo la distribuzione dei casi noti; ovvero abbiamo assegnato la differenza tra casi generali e somma dei casi specifici per età, in base alla proporzione dei casi noti in ogni classe di età sul totale dei casi.

Tabella 2.3 - Anno di inizio della rilevazione dei dati generali e dei dati specifici per età della madre al parto per la SD

Registri	primo anno in cui sono disponibili i dati totali	primo anno in cui sono disponibili i dati per età	Note
USA Atlanta	1974	1980	
Rep. Ceca	1974	1974	
Irlanda	1980	1992	mancano i casi del 1995 per la classe 45-49 anni
Inghilterra	1974	1987	
Francia CE	1978	1978	
Finlandia	1974	1991	
Francia P	1981	1981	
Francia S	1983	1983	
Ungheria	1974	1982	mancano i dati relativi alla classe 45-49 anni
Italia BDRCam	1991	1991	
Italia IMER	1978	1985	
Italia NE	1981	1981	mancano i nati del 1999-2000 per la classe 45-49 anni
Italia ISMAC	1991	1995	mancano i nati per età della madre in tutti gli anni
Israele	1974	1991	
Giappone	1978	1993	mancano i nati del 2000 e mancano i dati per la classe 45-49 anni
Messico	1980	1980	
Olanda	1981	1981	
Norvegia	1974	1974	mancano i nati del 1999 in tutte le classi di età
Nuova Zelanda	1980	1980	mancano i casi del 1993; i dati per età sono disponibili solo fino al 1988
Sud America	1974	1974	
Spagna	1980	1980	
Canada N	1989	-	mancano i dati del 2000 e i dati specifici per tutte le età della madre
Sud Africa	1992	1992	mancano i casi del 2000 per la classe 45-49 anni e i dati 92-93 per le età 40-49
Australia	-	-	non riporta i dati sulla SD
Italia Toscana	1992	1992	
Canada A	1980	1990	mancano i nati fino al 1998 in tutte le classi di età della madre
Svezia	1999	1999	
Cina Beijing	-	-	non riporta i dati sulla SD
Cina CDBMN	1996	1996	mancano i dati per le classi 40-44 e 45-49 anni
Emirati Arabi Uniti	1996	1996	mancano i nati per età della madre
Malta	1993	1993	mancano i nati per età della madre fino al 1998
USA California	-	-	non riporta i dati sulla SD
Russia	2000	2000	mancano i nati per età
Canada BC	1974	1974	mancano i nati per età della madre fino al 1984
Germania	1980	2000	
Ucraina	2000	2000	

2.4 Analisi descrittiva

1) Analisi dei dati assoluti

Analizziamo innanzitutto la dimensione assoluta del “fenomeno Down” nei diversi registri internazionali delle MC considerando i casi di SD (nati vivi e nati morti) monitorati nei vari anni relativamente a tutte le età della madre al parto.

Per cercare di eliminare le oscillazioni casuali dovute, talvolta, all'esiguità dei casi sono stati scelti come periodi temporali di riferimento i quinquenni dal 1976- 1980 al 1996- 2000; la Tabella 2.4 riporta il numero dei casi di SD nei diversi periodi. ¹

¹ Per la Nuova Zelanda manca il dato relativo al 1993; per il Canada National manca il dato relativo al 2000.

E' importante sottolineare che si tratta di numeri assoluti attraverso i quali è possibile solo analizzare la dimensione dei diversi registri in termini di casi di SD monitorati in ogni periodo di riferimento; attraverso il confronto dei risultati non si possono trarre conclusioni circa l'evoluzione geografica della SD vista la notevole differenza dei coefficienti di copertura del territorio cui si riferisce il singolo registro (vedi Tabella 2.2) e vista la diversa dimensione della popolazione da cui le nascite totali provengono.

Possiamo notare che il maggior numero di casi di SD viene monitorato in Inghilterra (circa 2000 casi ogni quinquennio) mentre il registro con il minor numero di casi di SD monitorati è quello di Malta (circa 30 casi nel quinquennio 1996- 2000); alcuni registri mostrano un aumento nel numero di casi di SD sorvegliati nei vari quinquenni (Canada British Columbia, Olanda, Norvegia, Nuova Zelanda e USA Atlanta) mentre altri mostrano una netta diminuzione (Canada National, Rep. Ceca Italia BRDCam, Italia ISMAC e Ungheria), gli altri mostrano tendenze stabili o altalenanti; tale diversità può essere spiegata dal diverso grado di copertura del territorio nei diversi quinquenni, dalle modificazioni dell'andamento della fecondità negli anni che porta ad una variazione del numero di nati in generale e di nati con SD come conseguenza o può essere dovuta ad un reale cambiamento del fenomeno negli anni. Le elaborazioni successive consentiranno di approfondire l'analisi.

Le dimensioni assolute dei fenomeni demografici in generale, anche se non influenzate da altri fattori, dicono assai poco se non vengono tradotte in frequenze relative; abbiamo, quindi, proceduto riportando il numero di neonati con SD alla popolazione totale di ogni paese considerato.

Tabella 2.4 - Numero di neonati con SD (NV+NM) registrati nei diversi quinquenni

Registri	periodi di riferimento				
	1976-1980	1981-1985	1986-1990	1991-1995	1996-2000
Canada Alberta		190	216	231	224
Canada British Columbia			263	303	355
Canada National				1878	1417
Canada		190	479	2412	1996
Cina CBDMN					284
Emirati Arabi Uniti					71
Finlandia	224	288	273	457	313
Francia Central-East		460	527	520	373
Francia Paris		212	223	177	156
Francia Strasbourg			114	128	77
Francia		672	864	825	606
Germania Saxony		77	61	34	48
Giappone		303	413	338	400
Inghilterra	2189	2446	2234	1781	2051
Irlanda		216	179	196	231
Israele	70	100	104	50	56
Italia BDRCam				202	167
Italia IMER		137	143	126	99
Italia ISMAC				127	98
Italia North East		275	331	292	208
Italia Toscana					80
Italia		412	474	747	652
Malta					33
Messico		196	286	404	209
Norvegia	246	269	313	296	331
Nuova Zelanda		233	278	218	314
Olanda		44	83	94	99
Rep. Ceca	747	530	467	411	265
Spagna		487	431	550	513
Sud Africa					186
Sud America	513	1063	1493	1513	1449
Ungheria	765	533	525	419	305
USA Atlanta	110	151	190	215	259

2) Analisi dei quozienti generici di natalità per la SD

Il quoziente di natalità per la SD (che indichiamo con n^{Down}) è dato dal rapporto tra il numero di casi Down (che indichiamo con D) e la popolazione totale di un paese (che indichiamo con P) moltiplicato per 10.000 in un dato periodo di tempo.

$$n^{\text{Down}} = \frac{D}{P} * 10.000 \quad (2.1)$$

Tale misura indica quante nascite Down si verificano in ogni periodo temporale ogni 10.000 individui. Anche in questo caso vengono elaborati i dati relativi ai casi di SD dal primo quinquennio disponibile in poi.

Come popolazione di riferimento è stata considerata la popolazione totale riportata dall'ONU negli stessi quinquenni di riferimento in ognuno dei paesi analizzati. Poiché le popolazioni ONU fanno riferimento all'intera popolazione del territorio analizzato, mentre i casi di SD si riferiscono solo alla parte monitorata dai singoli registri, abbiamo considerato i diversi gradi di copertura calcolati nel paragrafo 2.3 (vedi Tabella 2.2).

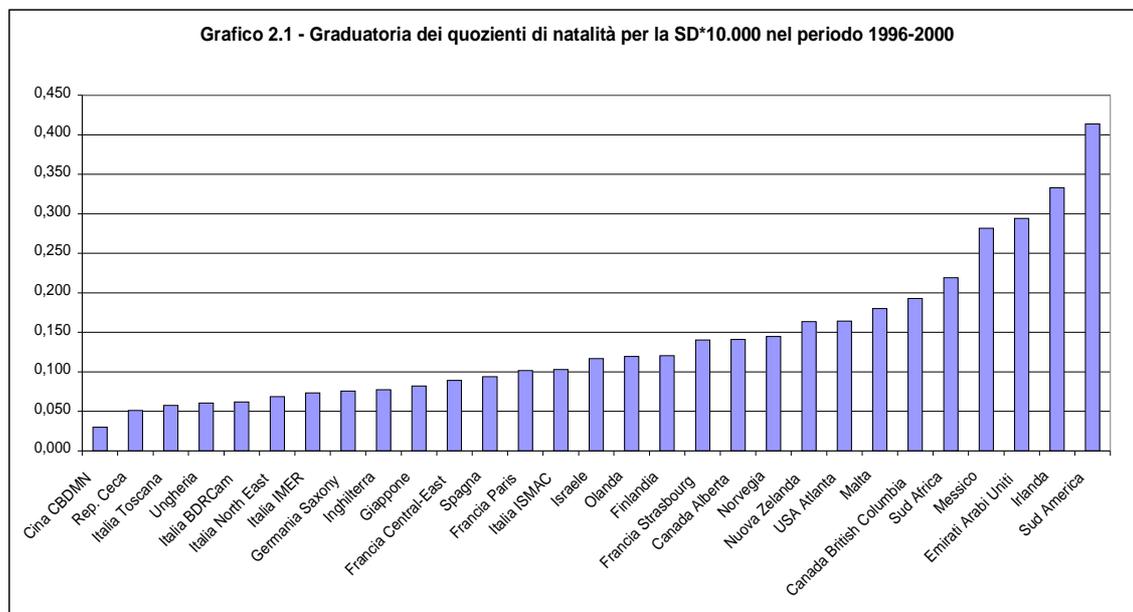
Tabella 2.5 - Quozienti generici di natalità per la SD *10.000 nei diversi registri internazionali

Registri	periodi di riferimento				
	1976-1980	1981-1985	1986-1990	1991-1995	1996-2000
Canada Alberta		0,128	0,143	0,156	0,141
Canada British Columbia			0,172	0,179	0,193
Cina CBDMN					0,030
Emirati Arabi Uniti					0,294
Finlandia	0,094	0,118	0,109	0,181	0,121
Francia Central-East		0,157	0,150	0,129	0,089
Francia Paris		0,166	0,167	0,124	0,102
Francia Strasbourg			0,233	0,244	0,140
Germania Saxony		0,095	0,084	0,086	0,076
Giappone		0,061	0,064	0,061	0,082
Inghilterra	0,088	0,099	0,088	0,070	0,077
Irlanda		0,384	0,289	0,297	0,333
Israele	0,248	0,261	0,269	0,135	0,117
Italia BDRCam				0,097	0,062
Italia IMER		0,145	0,123	0,096	0,073
Italia ISMAC				0,128	0,103
Italia North East		0,154	0,144	0,112	0,069
Italia Toscana					0,057
Malta					0,180
Messico		0,375	0,412	0,375	0,282
Norvegia	0,121	0,130	0,145	0,136	0,145
Nuova Zelanda		0,149	0,168	0,126	0,164
Olanda		0,139	0,142	0,125	0,119
Rep. Ceca	0,148	0,104	0,092	0,082	0,051
Spagna		0,198	0,155	0,124	0,094
Sud Africa					0,219
Sud America	0,474	0,437	0,395	0,378	0,414
Ungheria	0,146	0,101	0,100	0,082	0,060
USA Atlanta	0,134	0,165	0,166	0,171	0,164

La Tabella 2.5 mostra la serie dei quozienti di natalità per la SD nei diversi registri internazionali nei vari quinquenni considerati. La tendenza generale è verso una diminuzione di tale indice nel tempo; i soli registri che mostrano un aumento dei quozienti di natalità per la SD nel tempo sono Canada British Columbia e Giappone. I registri italiani una sostanziale diminuzione del quoziente di fecondità per la SD nel tempo.

Nel Grafico 2.1 viene riportata la graduatoria dei quozienti di natalità per la SD nei diversi paesi relativa al quinquennio 1996- 2000. Possiamo notare come i valori più alti siano in Sud America, Irlanda, Emirati Arabi

Uniti e Messico dove l'aborto selettivo non è legalizzato, mentre la Cina presenta il tasso di natalità per la SD più basso. L'Italia si colloca all'inizio della graduatoria grazie anche alla bassa natalità che caratterizza il nostro paese.



3) Analisi dei tassi di fecondità generale per la SD

Proseguendo sulla strada dell'analisi esplorativa delle misure che generalmente vengono utilizzate in demografia, rapportate "all'universo Down", abbiamo considerato il tasso di fecondità generale.

Il tasso di fecondità generale per la SD (che indichiamo con FG^{Down}) è dato dal rapporto tra il numero di casi Down e la popolazione femminile in età feconda 15-49 anni (che indichiamo con P_{15-49}^f) per 10.000 in un determinato periodo di tempo.

$$FG^{Down} = \frac{D}{P_{15-49}^f} * 10.000 \quad (2.2)$$

Tale misura indica il numero di casi con SD che si verifica in un determinato periodo di tempo ogni 10.000 donne in età feconda appartenenti ad una popolazione.

Analogamente a quanto fatto per il quoziente di natalità per la SD, abbiamo considerato i casi di SD in ogni registro nei diversi quinquenni dal 1976-1980 al 1996-2000 e la popolazione femminile in età feconda riportata dall'ONU sempre negli stessi periodi; tale popolazione è stata poi moltiplicata per il coefficiente di copertura di ogni registro; i risultati sono riportati nella Tabella 2.6.

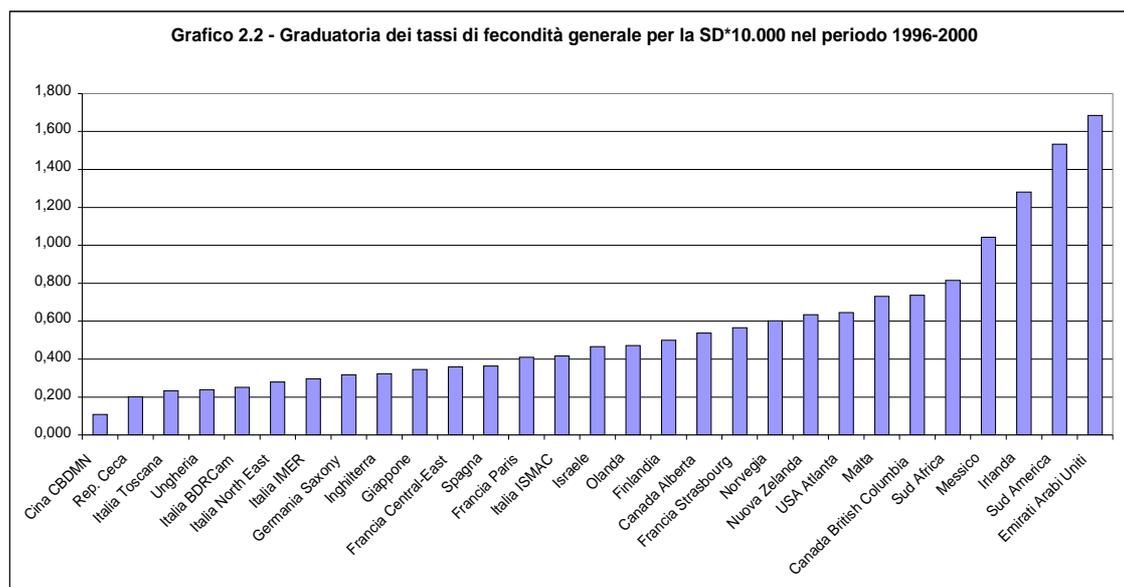
Tabella 2.6 - Tassi di fecondità generale per la SD *10.000 nei diversi registri internazionali

Registri	periodi di riferimento				
	1976-1980	1981-1985	1986-1990	1991-1995	1996-2000
Canada Alberta		0,475	0,530	0,580	0,538
Canada British Columbia			0,639	0,666	0,736
Cina CBDMN					0,109
Emirati Arabi Uniti					1,684
Finlandia	0,369	0,463	0,430	0,721	0,500
Francia Central-East		0,650	0,608	0,514	0,359
Francia Paris		0,685	0,675	0,491	0,410
Francia Strasbourg			0,942	0,970	0,565
Germania Saxony		0,376	0,336	0,357	0,317
Giappone		0,236	0,253	0,243	0,345
Inghilterra	0,386	0,413	0,356	0,284	0,324
Irlanda		1,679	1,218	1,190	1,281
Israele	1,061	1,114	1,120	0,537	0,465
Italia BDRCam				0,383	0,251
Italia IMER		0,589	0,491	0,381	0,297
Italia ISMAC				0,507	0,417
Italia North East		0,626	0,574	0,445	0,279
Italia Toscana					0,233
Malta					0,731
Messico		1,617	1,660	1,430	1,042
Norvegia	0,544	0,553	0,591	0,549	0,602
Nuova Zelanda		0,586	0,641	0,478	0,633
Olanda		0,539	0,536	0,475	0,472
Rep. Ceca	0,621	0,440	0,374	0,320	0,201
Spagna		0,831	0,628	0,487	0,363
Sud Africa					0,816
Sud America	1,963	1,760	1,553	1,439	1,533
Ungheria	0,597	0,421	0,413	0,329	0,239
USA Atlanta	0,530	0,638	0,639	0,661	0,645

La tendenza generale nel tempo è verso una diminuzione del tasso di fecondità generale per la SD. Canada British Columbia, Giappone, Norvegia e USA Atlanta mostrano, invece, un aumento di tale misura negli anni; anche in questo caso in tutti i cinque registri italiani l'andamento nel tempo è verso una diminuzione del tasso di fecondità generale per la SD.

Il Grafico 2.2 mostra la graduatoria dei tassi di fecondità generale per la SD relativi ai vari registri internazionali nel periodo 1996- 2000; possiamo notare come tale graduatoria sia simile a quella del Grafico 2.1 in cui venivano riportati i quozienti di natalità per la SD. D'altronde questi due indici misurano grossolanamente lo stesso fenomeno risentendo della struttura per età totale, nel caso del quoziente generico, e di quella della popolazione femminile in età fertile, nel caso del tasso di fecondità generale.

Entrambi gli indici, inoltre, differiscono a livello geografico e temporale per l'effetto combinato del livello di fecondità dei vari paesi e del livello di abortività selettiva in caso di gravidanza con SD, sia in relazione alla disponibilità di diagnosi prenatale sia in relazione alla legislazione vigente in materia nei diversi paesi.



4) Analisi dei quozienti di fecondità specifici per età per la SD

I tassi generici sono misure assai rozze dei fenomeni demografici; la fecondità è fortemente influenzata dalla struttura per età della popolazione oltre che dalla propensione a mettere al mondo figli e, quindi, è molto variabile al variare dell'età. L'incidenza della SD, inoltre, aumenta fortemente con l'età della madre al parto (vedi paragrafo 1.2.3).

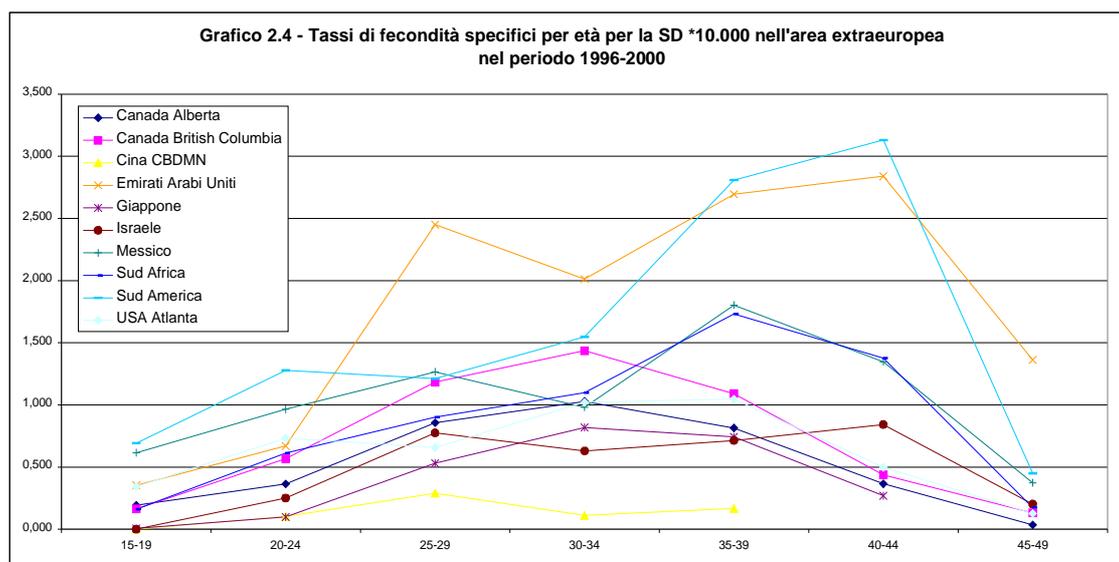
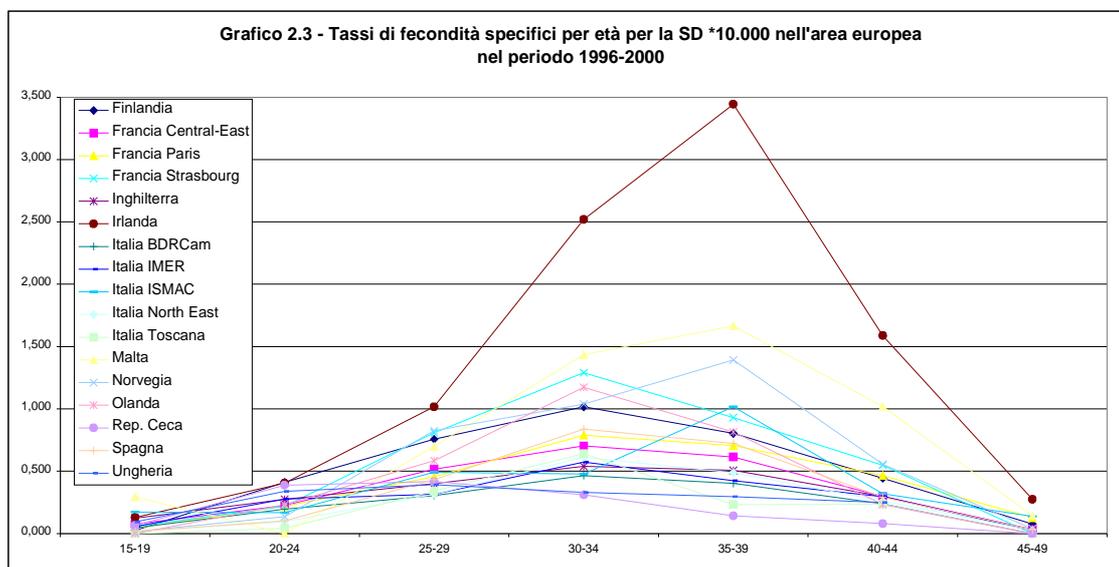
Per approfondire e migliorare le analisi fin qui condotte siamo, quindi, passati all'analisi dei quozienti di fecondità specifici per età della madre al parto per la SD (che indichiamo con $f_{x,x+n}^{\text{Down}}$), rapportando il numero di neonati con SD da donne relative a una classe di età (che indichiamo con $D_{x,x+n}$) al numero di donne nella stessa classe di età (che indichiamo con $P_{x,x+n}^f$).

$$f_{x,x+n}^{\text{Down}} = \frac{D_{x,x+n}}{P_{x,x+n}^f} * 10.000 \quad (2.3)$$

Tale misura indica quanti casi di SD relativi ad una classe di età della madre al parto si verificano ogni 10.000 donne appartenenti alla stessa classe di età.

Anche in questo caso abbiamo cercato di contenere le oscillazioni casuali nei casi di SD, rese ancora più evidenti poiché consideriamo singole classi di età anziché l'intero periodo fecondo, e abbiamo raggruppato i dati per quinquenni anziché per singolo anno. Abbiamo considerato la somma dei casi di SD per le varie classi di età della madre al parto (15-19, 20-24, 25-29, 30-34, 35-39, 40-44, 45+) nei vari registri internazionali e le relative popolazioni femminili dell'ONU secondo le stesse classi di età nei quinquenni dal 1976-1980 al 1996-2000. La popolazione femminile dei vari

paesi considerati, anche in questo caso, è stata moltiplicata per il coefficiente di copertura ottenuto rapportando il totale dei nati rilevati dai registri al totale delle nascite rilevate dall'ONU.



Non sono stati analizzati i registri che coprono un periodo temporale diverso da quelli presi come riferimento o che non dispongono dei dati necessari a questo tipo di analisi (vedi Tabella 2.3).² I quozienti di fecondità specifici per età per la SD, riferiti al solo quinquennio 1996- 2000, relativi all'area europea sono riportati nel Grafico 2.3 mentre quelli relativi alle altre zone del mondo sono riportati nel Grafico 2.4.

L'andamento dei tassi di fecondità specifici per età della SD è meno pronunciato e spostato verso le classi di età meno giovani rispetto ai tassi

² Per l'Ungheria e il Giappone manca il solo dato relativo all'età 45+ e per il Sud Africa tale valore è mancante nell'anno 2000, mentre per la Cina CBDMN mancano i dati per età nelle classi 40- 44 e 45+.

di fecondità specifici per età quando si considera il totale dei nati. Inoltre, nei paesi dove l'aborto selettivo non è permesso (Irlanda, Malta, Sud America, Emirati Arabi Uniti e Messico) la curva dei tassi specifici è campanulare e il valore modale è spostato verso la classe di età 35-39 anni rispetto invece alle curve relative ai paesi dove l'aborto è legale che sono meno convesse e più simmetriche intorno alla classe di età centrale 30-34 anni.

La Tabella 2.7 mostra i valori del TFT per la SD nei vari registri internazionali dato dalla somma dei quozienti di fecondità specifici per età per la SD. Tale misura esprime il numero totale di nascite con SD per 10.000 donne.

$$\text{TFT}^{\text{Down}} = \sum_{15}^{49} f_{x,x+n}^{\text{Down}} \quad (2.4)$$

Tabella 2.7 - TFT per la SD*10.000 nei diversi registri internazionali

Registri	periodi di riferimento				
	1976-1980	1981-1985	1986-1990	1991-1995	1996-2000
Canada Alberta				3,778	3,656
Canada British Columbia			4,034	4,343	5,008
Cina CBDMN					0,671
Emirati Arabi Uniti					12,381
Finlandia				4,942	3,530
Francia Central-East		4,783	4,036	3,483	2,463
Francia Paris		5,058	4,475	3,316	2,800
Francia Strasbourg			6,338	6,581	3,853
Giappone					2,464
Inghilterra				1,906	2,165
Irlanda					9,375
Israele				3,987	3,412
Italia BDRCam				2,586	1,652
Italia IMER			3,422	2,558	1,961
Italia ISMAC					2,778
Italia North East		4,605	4,070	3,044	1,809
Italia Toscana					1,491
Malta					5,256
Messico		14,451	12,745	10,576	7,351
Norvegia	3,717	3,885	4,001	3,726	3,999
Olanda		3,763	3,505	3,109	3,033
Rep. Ceca	4,087	2,978	2,643	2,339	1,401
Spagna		6,347	4,481	3,372	2,432
Sud Africa					6,057
Sud America	15,372	15,794	11,782	10,635	11,118
Ungheria			2,931	2,355	1,696
USA Atlanta		4,434	4,129	4,428	4,424

Nella maggior parte dei registri l'andamento del TFT per la SD è decrescente; solo in Canada British Columbia e in Inghilterra tale andamento è crescente mentre Norvegia, Sud America e USA Atlanta mostrano andamenti confusi. Ciò è dovuto all'effetto di diversi fattori quali il livello di fecondità generale, l'età media alla maternità, la struttura per età della popolazione e il ricorso all'IVG caratteristici dei vari paesi analizzati.

La Tabella 2.8, invece, mostra l'andamento temporale dell'età media della madre al parto per la SD nei diversi registri internazionali delle MC. Solo in Israele, Sud America e Messico la tendenza è verso una diminuzione dell'età media alla maternità per la SD; in tutti gli altri registri l'età media alla maternità aumenta nel tempo o è sostanzialmente stabile. L'età minima si registra nella Repubblica Ceca (circa 28 anni) e quella massima in Irlanda e negli Emirati Arabi Uniti (circa 36 anni). Nei registri italiani l'età media alla maternità per la SD è di circa 33 anni e mostra una lieve tendenza all'aumento nel tempo.

Tabella 2.8 - Età media della madre al parto per la SD nei vari registri internazionali

Registri	periodi di riferimento				
	1976-1980	1981-1985	1986-1990	1991-1995	1996-2000
Canada Alberta				31,4	31,8
Canada British Columbia			31,3	31,8	32,1
Cina CBDMN					30,1
Emirati Arabi Uniti					35,6
Finlandia				32,5	32,9
Francia Central-East		32,4	32,1	32,4	32,7
Francia Paris		32,9	33,6	33,2	34,3
Francia Strasbourg			33,2	32,8	33,3
Giappone					33,6
Inghilterra				31,3	32,2
Irlanda					35,3
Israele				36,3	35,0
Italia BDRCam				31,7	32,6
Italia IMER			32,2	32,2	32,6
Italia ISMAC					33,8
Italia North East		33,8	34,1	33,9	34,0
Italia Toscana					33,4
Malta					34,9
Messico		34,9	34,4	33,7	32,9
Norvegia	31,8	31,1	32,1	32,2	34,3
Olanda		30,5	31,0	31,6	32,9
Rep. Ceca	29,1	28,0	28,4	28,1	28,6
Spagna		34,8	33,8	33,1	34,0
Sud Africa					34,5
Sud America	35,1	35,9	35,1	34,9	34,6
Ungheria			29,7	30,4	30,9
USA Atlanta		30,3	29,4	30,6	31,7

2.5 Analisi dell'andamento della SD

Quando si analizza l'andamento temporale o geografico delle MC in generale (o della SD in particolare) attraverso i dati riportati dai registri internazionali delle MC le eventuali variazioni riscontrabili, oltre che essere dovute ad una "reale" modificazione del fenomeno in sé, possono avere molte spiegazioni; devono, infatti, essere considerati diversi possibili fattori concomitanti:

- grado di accertamento: idealmente i dati dovrebbero derivare dall'osservazione di tutte le nascite (o di un loro campione rappresentativo) che si verificano in una determinata area. La maggior parte dei registri considera i casi di SD la cui diagnosi è accertata attraverso diverse fonti (ospedali e centri nascita, certificati di nascita, laboratori di analisi ecc.). Un sottoaccertamento, o meglio una sottotifica dei casi (del 10% circa) rimane, comunque, una caratteristica "fisiologica" per qualunque patologia esaminata.
- precisione della diagnosi: se le diagnosi di SD non sono confermate da accertamenti diagnostici (mappa cromosomica), alcuni casi non Down possono essere inclusi per errore tra i casi di SD; errori possono derivare anche dalla trascrizione errata della diagnosi di malformazione. E' raro che la cifra dei falsi positivi ecceda il 2-3% del totale dei casi ed è comunque più che compensata dalla sottotifica.
- definizione della popolazione di base: idealmente ci si dovrebbe riferire a tutta la popolazione o a specifici sottogruppi di una determinata area. In pratica molti studi sono basati sull'osservazione delle nascite degli ospedali che aderiscono al registro (popolazione presente); non vengono considerate, ad esempio, le nascite fuori da tali ospedali o le gravidanze con particolari complicazioni che afferiscono nei centri di eccellenza e che potrebbero avere caratteristiche peculiari collegate alla SD.
- precisione delle informazioni sull'età della madre e delle altre informazioni demografiche: tale fattore deve essere considerato sia per le nascite in generale sia per i casi accertati di SD (soprattutto per quanto riguarda le classi estreme delle giovanissime e delle più anziane in relazione al basso numero di casi che si verificano in queste classi). Per attenuare l'influenza di questo fattore abbiamo riporporzionato i casi in cui non si conosce l'età della madre al parto secondo la distribuzione dei casi noti (vedi paragrafo 2.4).
- oscillazioni casuali.

Le analisi statistiche cercano di separare gli effetti casuali da quelli non casuali, nonché gli effetti dovuti alle modificazioni nell'efficienza e nella precisione del sistema di monitoraggio da quelli dovuti ad un reale cambiamento del fenomeno a cui siamo interessati quali ad esempio modificazioni dovute a fattori genetici, ambientali o individuali. L'importanza di analizzare l'andamento di tali patologie e le eventuali deviazioni dai valori attesi o dai valori usuali consiste fundamentalmente

nel cercare di individuare le cause delle MC fino ad oggi ancora scarsamente conosciute.

I fattori casuali che maggiormente influiscono sulle variazioni temporali e geografiche delle MC sono da attribuire alle dimensioni dei campioni analizzati nei diversi contesti internazionali, ad assestamenti della rilevazione negli anni, alle modificazioni delle percentuali di copertura del territorio di riferimento, agli sviluppi delle tecniche diagnostiche che incidono sull'accuratezza della diagnosi.

Nell'analisi dei trend bisogna porre grande attenzione anche alla dimensione geografica del territorio di riferimento; se l'area monitorata dal registro è ridotta, il numero di casi sarà piccolo e difficilmente si potrà evidenziare un andamento temporale significativo. Al contrario, però, le piccole aree permettono di verificare meglio ipotesi eziologiche sui fattori di rischio poiché permettono di analizzare approfonditamente la distribuzione degli eventi (più omogenea rispetto alle caratteristiche demografiche, economiche e ambientali).

La misura principale che utilizzeremo per descrivere l'andamento nel tempo e nello spazio della SD è la prevalenza neonatale. Dopo aver definito tale misura, esploreremo l'andamento di tale indice sia nel complesso, sia in relazione alle diverse età della madre al parto.

2.5.1 La prevalenza neonatale della SD

Quando ci si occupa di MC ci si imbatte spesso in una serie di termini che vengono utilizzati per indicare l'occorrenza dei difetti congeniti rispetto alle nascite totali, quali ad esempio: incidenza, prevalenza e tassi di rischio.

Nell'epidemiologia classica il termine incidenza viene utilizzato per indicare il numero di nuovi casi relativi ad una patologia sul totale degli esposti al rischio. Quando si parla di MC l'incidenza è data dal numero di nuovi nati relativi ad una patologia che si verificano in un determinato periodo di tempo sul totale dei nati (sia vivi sia morti). Il contingente dei nati totali rappresenta gli esposti al rischio; il numero di nuovi casi e degli esposti al rischio si riferisce solo ai nati poiché tali patologie non possono verificarsi dopo la nascita ma sono già presenti nelle prime cellule embrionali (vedi paragrafo 1.1).

Quando si parla di prevalenza ci si riferisce, invece, alla proporzione di individui affetti da una patologia in un determinato istante di tempo sul numero di individui appartenenti alla popolazione in studio; tale indice misura l'impatto della presenza di una certa malattia in un periodo.

Fino a quando l'effetto della diagnosi prenatale e, quindi, dell'IVG era trascurabile (ovvero fino agli anni '80 circa) l'incidenza veniva calcolata in base al numero di nati osservati. Attualmente, vista la diffusione della diagnosi prenatale, alcuni soggetti vengono esaminati prima della nascita, ed alcuni di quelli trovati affetti dalla SD vanno incontro ad aborto selettivo. L'incidenza andrebbe, quindi, calcolata come rapporto tra numero di soggetti diagnosticati prima o dopo la nascita sul totale dei soggetti esaminati in tutto il periodo. Inoltre, parte delle gravidanze interrotte in

seguito a diagnosi prenatale di SD, sarebbero comunque state abortite spontaneamente (vedi paragrafo 1.4.1).

Per calcolare correttamente l'incidenza delle MC, così come è stata definita, bisognerebbe quindi conoscere il numero degli aborti spontanei, il numero totale degli aborti indotti per qualsiasi motivo, il numero di IVG indotte in seguito a diagnosi di MC e moltiplicare tale numero per un coefficiente che rappresenti la proporzione di IVG che sarebbero sopravvissute ad aborto spontaneo.

Vista la difficoltà di reperire i dati elencati, negli ultimi anni si è messo in discussione tra i ricercatori l'uso del termine incidenza nell'ambito delle MC, a favore dell'uso del termine prevalenza alla nascita. Prevalenza rimane, quindi, il termine comunemente più utilizzato e corretto per indicare la proporzione di nascite affette da qualche anomalia sul totale dei nati.

La prevalenza neonatale per la SD (che indichiamo con PREV) è, quindi, data dal rapporto tra il numero di casi accertati di SD che si verificano in determinato periodo di tempo e il numero totale di nati (che indichiamo con N) che si verificano nello stesso periodo (nati vivi e nati morti); generalmente tale risultato viene moltiplicato per 10.000.

$$\text{PREV} = \frac{D}{N} * 10.000 \quad (2.5)$$

Abbiamo più volte sottolineato come uno dei compiti più importanti dei registri delle MC sia quello di monitorare i livelli dei tassi di prevalenza dei diversi difetti congeniti che si possono verificare alla nascita, tra cui la SD, per poter approfondire lo studio delle cause di tali malformazioni ancora largamente sconosciute e per poter individuare immediatamente eventuali scostamenti dai valori "normali".

Come primo obiettivo ci siamo, quindi, proposti di esplorare l'andamento temporale della prevalenza neonatale della SD nel tempo e successivamente quello di analizzare il valore di tale misura nello stesso quinquennio 1996- 2000 in tutti i registri che dispongono dei dati necessari a tal fine.

Considerando tutte le età della madre al parto abbiamo calcolato i tassi di prevalenza neonatale per la SD dal 1974 al 2000 per tutti i paesi che hanno attivato un registro delle MC. Poiché l'andamento di tale tasso nel tempo è caratterizzato da fluttuazioni dovute spesso, e soprattutto nei registri più piccoli, ad oscillazioni casuali del numero di casi che si verificano ogni anno, abbiamo poi considerato le medie mobili a tre termini.

I risultati relativi a tale analisi sono stati suddivisi in due grafici: uno relativo alla zona europea e uno relativo alle altre aree del mondo extraeuropee in cui è presente un registro delle MC e sono riportati rispettivamente nei Grafici 2.5 e 2.6.

Dall'osservazione dei due grafici possiamo osservare l'alta prevalenza in Irlanda, negli Emirati Arabi Uniti (sempre superiore a 17 per 10.000) e in Sud America contrapposta alla bassissima prevalenza della Cina (inferiore a 2 per 10.000). Tutti i registri italiani, tranne quello siciliano (Italia ISMAC), presentano dal 1995 in poi una prevalenza neonatale per la SD inferiore a 10 casi ogni 10.000 nati.

Abbiamo poi approfondito l'analisi dei diversi trend attraverso l'uso della regressione. Se l'evento è raro (come in effetti lo sono le nascite Down rispetto al totale delle nascite) è più appropriata la regressione di Poisson rispetto alla regressione lineare, anche se quest'ultima fornisce valori approssimativamente simili (Word Atlas – 1998).

L'uso dell'analisi dei dati di conteggio, sebbene non nuova, ha suscitato un notevole incremento di interesse negli ultimi 20 anni. Parallelamente all'aumento di interesse verso il trattamento di questi dati, si è avuto uno sviluppo delle tecniche di analisi. Vediamone ora l'utilizzo nell'analisi del trend della prevalenza neonatale della SD.

La probabilità di Poisson viene utilizzata quando si vuole analizzare l'occorrenza di un evento raro, e nel nostro caso tale evento è dato dal numero di casi Down.

La funzione di distribuzione di Poisson è data da:

$$\Pr(y/\lambda) = \frac{e^{-\lambda}\lambda^y}{y!} \quad \text{per } y=0,1,2,\dots \quad (2.6)$$

ed è caratterizzata dal solo parametro λ . La media e la varianza della distribuzione di Poisson sono uguali a λ . All'aumentare di λ , la distribuzione si sposta verso destra e, per valori alti di λ , la distribuzione si approssima alla normale.

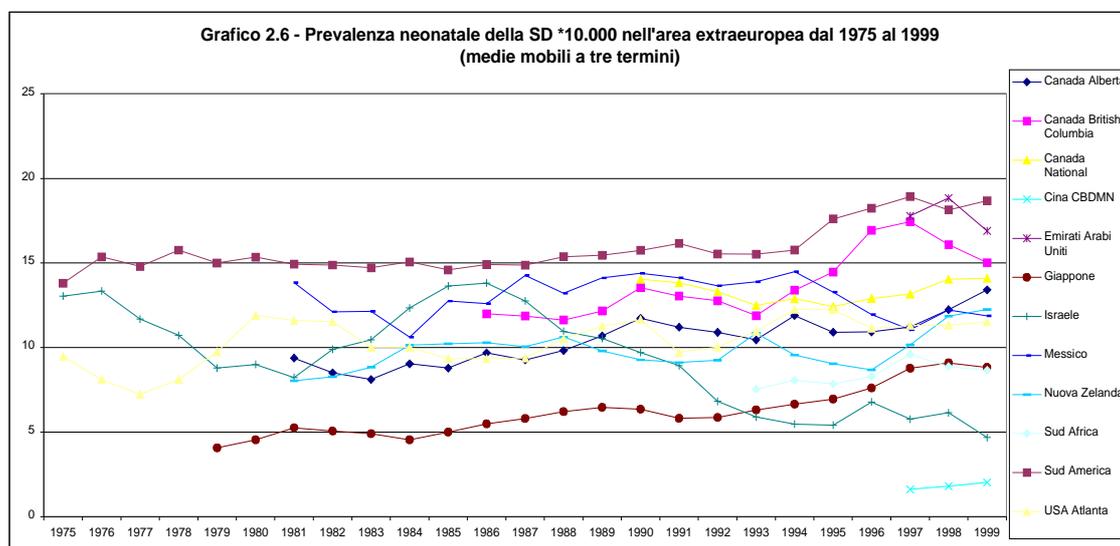
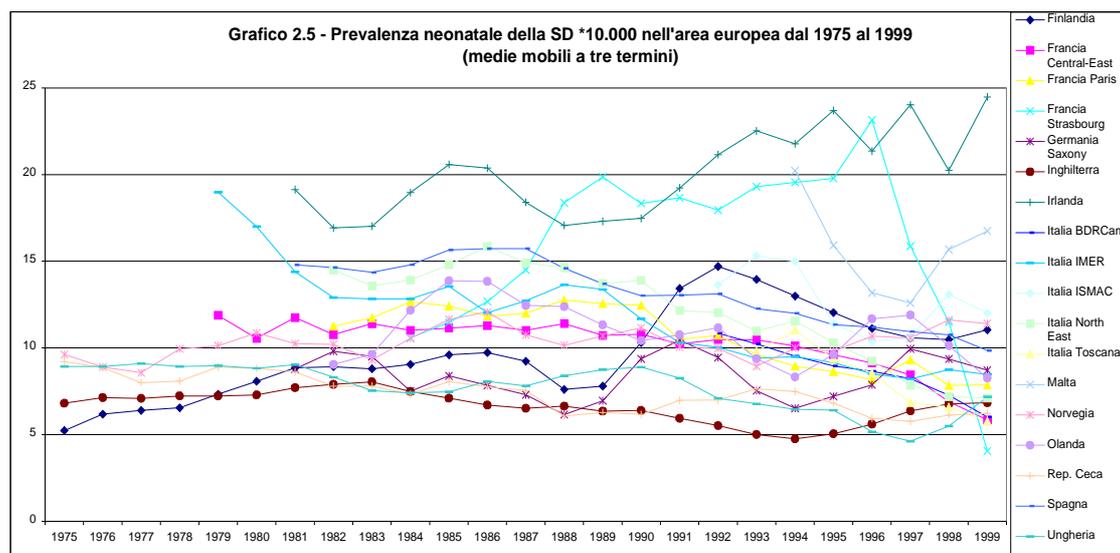
Il modello della regressione di Poisson può essere stimato utilizzando il metodo della massima verosimiglianza, con la seguente funzione di verosimiglianza e la relativa funzione di log-verosimiglianza:

$$L = \prod_{i=1}^n \Pr(y_i / \lambda_i) = \prod_{i=1}^n \frac{e^{-\lambda_i} \lambda_i^{y_i}}{y_i!} \quad (2.7)$$

$$\ln L = \sum (y_i \ln(\lambda_i) - \lambda_i) \quad (2.8)$$

Nella regressione di Poisson, il tasso di incidenza (che nel nostro caso esprime la prevalenza neonatale della SD) è dato da:

$$\mathbf{r} = \mathbf{e}^{\beta_0 + \beta_1 \mathbf{x}_1 + \dots + \beta_k \mathbf{x}_k}$$



Per analizzare l'andamento della prevalenza neonatale della SD nel tempo all'interno di uno stesso registro, utilizziamo il tasso di variazione per unità di tempo (annuale) dato da e^{β_i} che ci dice quando aumenta o decresce annualmente la prevalenza neonatale della SD nel periodo di tempo in cui sono disponibili i dati.

La Tabella 2.9 mostra i tassi di variazione della prevalenza neonatale della SD nei diversi registri, i tassi di variazione percentuali, la relativa significatività e l'intervallo di confidenza al 95% nonché il numero di anni su cui si basano le osservazioni dei singoli registri internazionali, disposti in ordine dal registro che mostra la tendenza decrescente più rapida a quello che mostra l'aumento maggiore nel tempo.

Analizzando solo gli andamenti significativi possiamo sottolineare diverse tendenze: nell'area europea, ad eccezione di Finlandia e Irlanda (i cui tassi di variazione sono maggiori di 1), tutti i registri mostrano un andamento decrescente della prevalenza neonatale della SD; nel resto del

mondo, ad eccezione di Israele (il cui tasso di variazione è minore di 1), tutti i registri mostrano una tendenza all'aumento della prevalenza nel tempo. Il coefficiente di regressione significativo positivo con valore maggiore lo troviamo in Cina (tasso di variazione uguale a 1,09), mentre quello significativo con valore negativo maggiore si registra in Italia BRDCam (Campania – tasso di variazione uguale a 0,92); questi due registri evidenziano, quindi, la maggiore velocità rispettivamente di aumento e decremento della prevalenza negli anni. I registri che mostrano un andamento significativo sostanzialmente stabile sono Inghilterra (tasso di variazione uguale a 0,99) e USA Atlanta (tasso di variazione uguale a 1,01).

Tutti i registri italiani, ad eccezione di Italia ISMAC (Sicilia) che non è significativo, mostrano un andamento decrescente della prevalenza neonatale della SD anche abbastanza rapido.

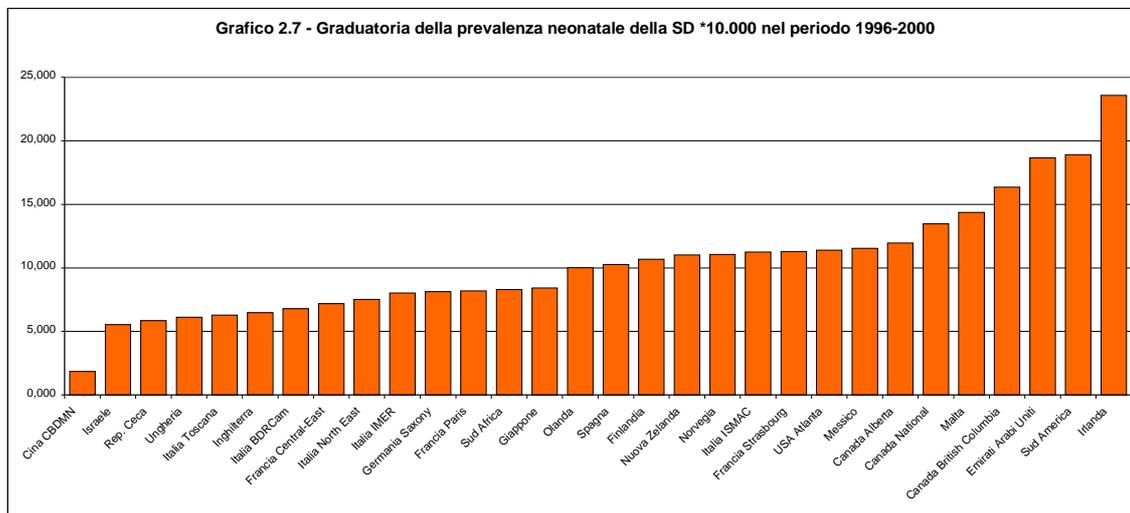
Tabella 2.9 - Risultati della regressione di Poisson sulle prevalenze neonatali della SD nel tempo

Registri	Tasso di variazione	%	p	IC (95%)		n
Svezia	0,7862	-21,4	0,073	0,6041	1,0231	2
Italia BDRCam	0,9187	-8,1	0,000	0,8861	0,9524	10
Italia Toscana	0,9206	-7,9	0,004	0,8700	0,9741	9
Malta	0,9268	-7,3	0,175	0,8304	1,0344	8
Italia Nord Est	0,9592	-4,1	0,000	0,9492	0,9693	20
Italia IMER	0,9638	-3,6	0,000	0,9506	0,9772	23
Israele	0,9682	-3,2	0,000	0,9554	0,9812	27
Francia Central-East	0,9727	-2,7	0,000	0,9701	0,9829	23
Francia Paris	0,9752	-2,5	0,000	0,9633	0,9872	20
Spagna	0,9768	-2,3	0,000	0,9700	0,9837	21
Rep. Ceca	0,9835	-1,7	0,000	0,9786	0,9884	27
Olanda	0,9843	-1,6	0,134	0,9642	1,0049	20
Ungheria	0,9857	-1,4	0,000	0,9810	0,9904	27
Italia ISMAC	0,9865	-1,3	0,565	0,9419	1,0332	10
Inghilterra	0,9903	-1,0	0,000	0,9880	0,9927	27
Francia Strasbourg	0,9950	-0,5	0,621	0,9753	1,0150	18
Messico	0,9974	-0,3	0,614	0,9872	1,0076	21
Germania	0,9984	-0,2	0,879	0,9778	1,0194	21
Canada National	1,0015	0,1	0,765	0,9917	1,0113	11
Norvegia	1,0037	0,4	0,253	0,9974	1,0100	27
USA Atlanta	1,0091	0,9	0,033	1,0007	1,0175	27
Sud America	1,0122	1,2	0,000	1,0084	1,0159	27
Nuova Zelanda	1,0124	1,2	0,014	1,0025	1,0224	20
Sud Africa	1,0134	1,3	0,583	0,9664	1,0626	9
Irlanda	1,0136	1,4	0,013	1,0029	1,0245	21
Canada Alberta	1,0194	1,9	0,001	1,0084	1,0305	21
Canada British Columbia	1,0259	2,6	0,000	1,0117	1,0403	16
Emirati Arabi Uniti	1,0285	2,9	0,736	0,8733	1,2113	5
Finlandia	1,0293	2,9	0,000	1,0228	1,0359	27
Giappone	1,0352	3,5	0,000	1,0275	1,0430	23
Cina CBDMN	1,0875	8,7	0,045	1,0018	1,1805	5

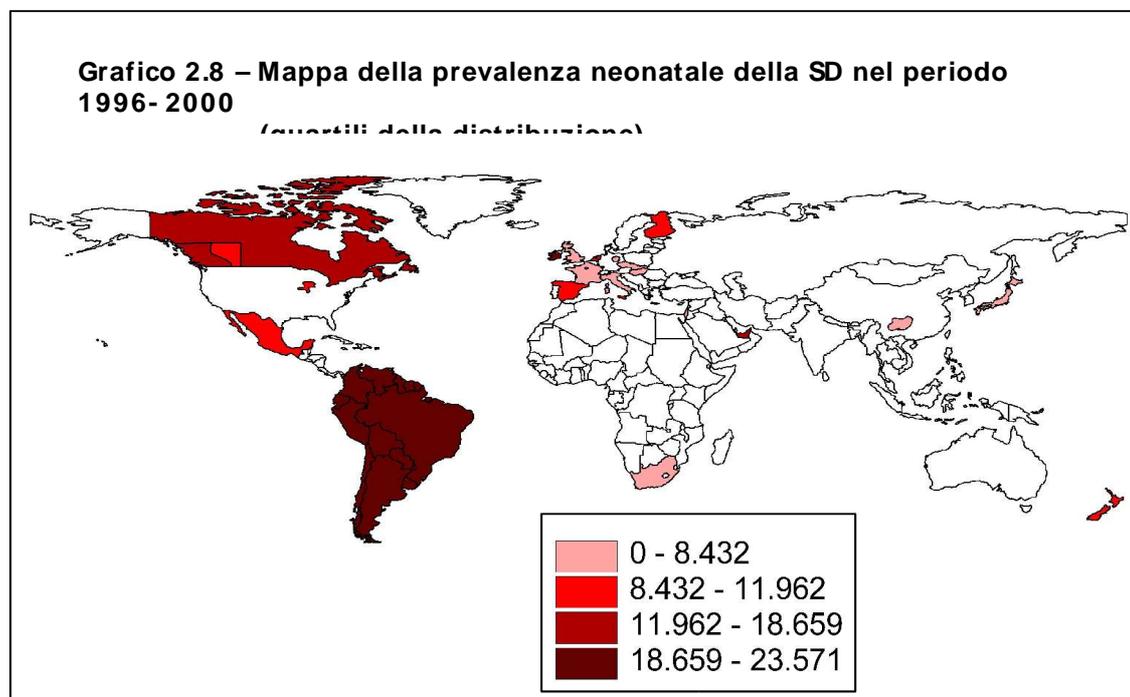
Abbiamo, infine, considerato per tutti i registri internazionali delle MC lo stesso periodo di riferimento: il quinquennio 1996- 2000 e abbiamo calcolato la prevalenza neonatale della SD considerando la somma dei casi di SD e delle nascite totali che si verificano in ogni paese in tale periodo.

Il Grafico 2.7 mostra la graduatoria del livello del tasso di prevalenza neonatale per la SD nei diversi contesti internazionali. Possiamo notare

come tale graduatoria non sia troppo dissimile da quella relativa ai quozienti di natalità per la SD e ai tassi generici di fecondità per la SD; la Cina mostra il valore più basso mentre i paesi dove l'aborto non è legale (Irlanda, Sud America, Emirati Arabi Uniti e Malta) i valori maggiori. I registri italiani, ad eccezione di quello siciliano (Italia ISMAC) mostrano valori della prevalenza neonatale della SD bassi rispetto agli altri paesi.



Il Grafico 2.8 mostra la mappa mondiale in cui sono riportati i diversi livelli della prevalenza neonatale appena visti nel quinquennio 1996- 2000. La leggenda riporta quattro classi di valori che rappresentano i quartili della distribuzione della prevalenza neonatale della SD; la regione più scura rappresenta i paesi in cui la prevalenza neonatale della SD è più alta (tra 18,66 e 23,57 casi di SD ogni 10.000 nati) mentre la regione più chiara rappresenta i paesi in cui tale indice registra i valori minori (tra 0 e 8,43 casi di SD su 10.000 nati totali). Da tale mappa è possibile, inoltre, ricavare una visione d'insieme della distribuzione geografica mondiale dei diversi registri internazionali delle MC di cui avevamo già parlato nel paragrafo 2.3.



L'analisi delle differenze geografiche e temporali della prevalenza alla nascita della SD tra i diversi registri risente di diversi fattori contemporaneamente tra i quali, ad esempio: la struttura per età della popolazione femminile, l'età media alla maternità e il ricorso all'aborto selettivo in seguito alla diagnosi prenatale caratteristici dei diversi contesti analizzati.

Abbiamo, infatti, più volte sottolineato come il ruolo della diagnosi prenatale nella determinazione della prevalenza della SD sia cresciuto in maniera evidente negli ultimi 20 anni. Quando si analizza la prevalenza neonatale della SD occorre, quindi, tener presente che attualmente una percentuale rilevante di casi di SD sono individuati attraverso la diagnosi prenatale e conseguentemente le gravidanze interessate non vengono portate a termine.

In effetti, l'aumento della proporzione di nati da madri di età più avanzata verificatosi negli ultimi anni in quasi tutti in paesi internazionali avrebbe dovuto determinare una frequenza superiore di nascite con SD rispetto al passato.

Quando si considera la prevalenza neonatale della SD che si verifica solo in base al numero di donne in età feconda e alla relativa distribuzione delle nascite nelle diverse età del periodo riproduttivo si analizza la prevalenza "biologica" (vedi paragrafo 1.2.3); se si considera anche l'effetto delle IVG si analizza la prevalenza "osservata" (ovviamente identica a quella naturale in assenza di interruzioni selettive di gravidanza).

Nella realtà che osserviamo la struttura per età della popolazione femminile in età feconda e la distribuzione dei nati per singolo anno di età della madre sono ampiamente variabili nel tempo e da paese a paese, il ricorso alla diagnosi precoce è influenzato dalla diffusione dei centri diagnostici dalla reale possibilità di usufruirne e l'aborto selettivo dipende anche dalla legislazione in materia dei vari paesi; tali fattori, inoltre, non necessariamente mostrano la stessa tendenza nel tempo e il loro effetto congiunto "confonde" l'analisi dei risultati relativi alla prevalenza neonatale della SD che si osserva, che sono ampiamente variabili.

Analizziamo ora l'andamento della prevalenza neonatale della SD nelle diverse età della madre al parto.

2.5.2 La prevalenza neonatale della SD specifica per età

Considerando le varie classi di età della madre al parto sono stati calcolati i tassi di prevalenza neonatale per la SD specifici per età (che indichiamo con $PREV_{x,x+n}$) dati dal rapporto tra i nati con SD da donne

relative a una classe di età e il numero di nascite totali nella stessa classe di età (per 10.000).

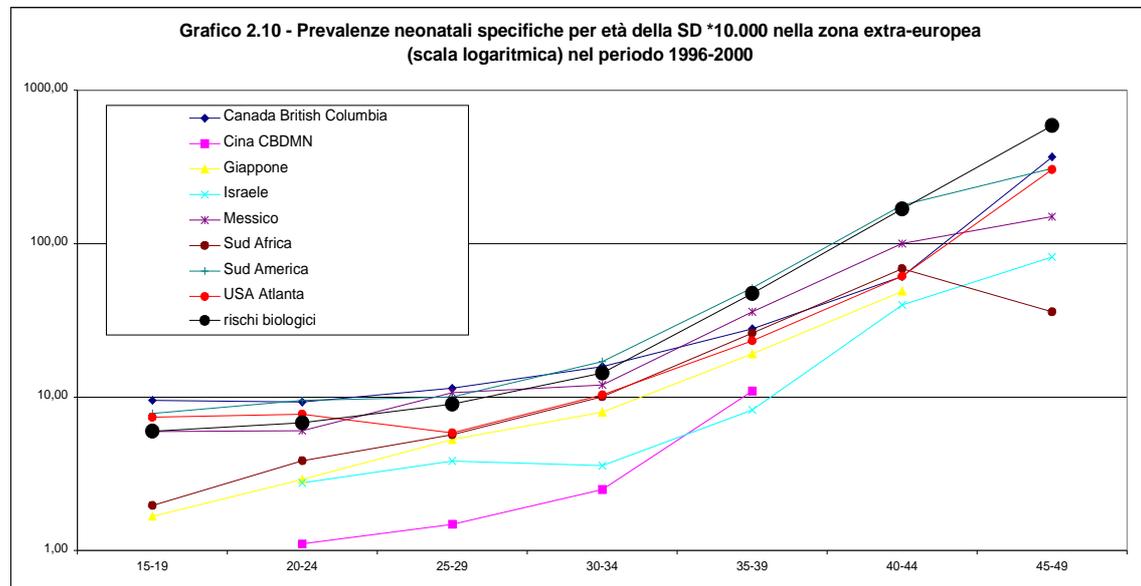
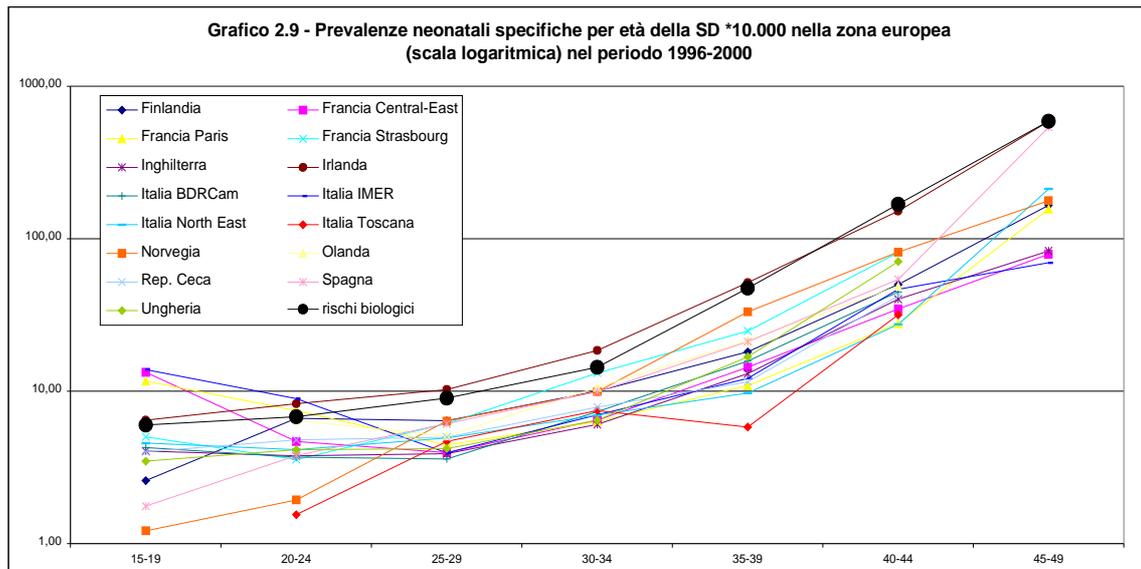
$$\mathbf{PREV}_{x,x+n} = \frac{\mathbf{D}_{x,x+n}}{\mathbf{N}_{x,x+n}} * \mathbf{10.000} \quad (2.10)$$

La prevalenza neonatale della SD è, quindi, data dalla media ponderata delle prevalenze neonatali della SD specifiche per età della madre al parto con pesi uguali alla distribuzione dei nati totali per età della madre.

$$\mathbf{PREV} = \frac{\mathbf{D}}{\mathbf{N}} = \frac{\sum \mathbf{D}_{x,x+n}}{\sum \mathbf{N}_{x,x+n}} = \frac{\sum \frac{\mathbf{D}_{x,x+n}}{\mathbf{N}_{x,x+n}} \mathbf{N}_{x,x+n}}{\sum \mathbf{N}_{x,x+n}} = \frac{\sum \mathbf{PREV}_{x,x+n} \mathbf{N}_{x,x+n}}{\sum \mathbf{N}_{x,x+n}} \quad (2.11)$$

Abbiamo calcolato le prevalenze neonatali della SD specifiche per età in tutti i quinquenni in cui sono disponibili i dati dei registri dal 1976- 1980 al 1996- 2000.³

³ Per l'Ungheria mancano i dati relativi alla classe 45+, per la Cina CBDMN mancano i dati per le classi 40- 44 e 45+, per il Giappone mancano i dati relativi alla classe 45+ e la media dei nati si riferisce al periodo 1995- 1999, per il Sud Africa per la classe 45+ la media dei nati si riferisce al periodo 1996- 1999, per la Norvegia mancano i nati del 1999 quindi la media si riferisce a 4 anni di osservazione anziché 5.



I risultati ottenuti, per il solo quinquennio 1996- 2000, sono stati suddivisi in due zone: una relativa ai paesi europei e una relativa al resto dei paesi del mondo che si trovano nell'area extraeuropea e sono riportati nei Grafici 2.9 e 2.10. I valori delle prevalenze neonatali della SD specifiche per età sono stati riportati su scala logaritmica per consentire una lettura migliore dell'andamento per età.

La prevalenza neonatale della SD ha un andamento per età crescente con una pendenza più marcata a partire dalla classe di età 30- 34 anni. Notiamo ancora una volta che l'Irlanda presenta il profilo più alto mentre la Cina quello più basso; non sembra esserci una differenza sostanziale negli andamenti dei diversi paesi se non, comunque leggera, nei livelli medi (curve parallele).

All'interno di entrambi i grafici abbiamo riportato con una linea più marcata i tassi biologici della SD (vedi paragrafo 1.2.3). Per l'area europea

possiamo notare come, passando dalle classi più giovani a quelle più attestate, il divario medio tra le prevalenze neonatali osservate e i rischi biologici aumenta gradualmente (le due curve si discostano maggiormente all'aumentare dell'età); ciò può essere spiegato con il maggior ricorso alla diagnosi prenatale e all'aborto selettivo nelle classi di età della madre al parto meno giovani. I registri italiani mostrano tutti un profilo per età della prevalenza neonatale della SD che si discosta molto dal profilo dei rischi biologici, probabilmente in conseguenza dell'elevato ricorso all'IVG che fa seguito all'elevato utilizzo della diagnosi prenatale per la SD che è andato aumentando nel tempo nel nostro paese.

Un altro aspetto da sottolineare è che, in alcuni registri, il valore della prevalenza neonatale della SD nella classe di età 15-19 anni risulta più elevato di quello della classe successiva 20-24 anni. Tale fenomeno è stato più volte descritto in letteratura ma è stato attribuito al numero esiguo di casi di SD che si registrano nella classe di età 15-19 anni e al conseguente aumento dell'ampiezza degli intervalli di confidenza riferiti a tale classe di età. Nella maggior parte dei registri non ci sono indicazioni di un incremento di rischio di avere un bambino Down nelle madri giovanissime.

Volendo analizzare anche l'evoluzione nel tempo della prevalenza neonatale della SD specifica per età, abbiamo considerato due registri italiani: Italia IMER (Emilia Romagna) e Italia Nord Est (Veneto, Friuli Venezia Giulia e Trentino) che dispongono dei dati sulla SD rispettivamente in tre e in quattro quinquenni di osservazione.

Il Grafico 2.11 mostra le serie delle prevalenze neonatali della SD per l'Italia Nord Est nei diversi quinquenni e i rischi biologici (che sono costanti nel tempo e nello spazio – vedi paragrafo 1.2.3). Con il passare del tempo le prevalenze specifiche tendono ad allontanarsi gradualmente dai rischi biologici, almeno nelle età centrali che risentono meno delle oscillazioni casuali del numero di casi con SD rispetto alle età estreme. Ciò è dovuto, quasi sicuramente, al progressivo aumento del ricorso all'IVG che si è registrato negli anni. Nel Grafico 2.12 riportiamo la situazione relativa ai dati del registro Italia IMER in cui i risultati e le considerazioni sono simili a quelle appena descritte.

Abbiamo poi cercato di analizzare l'evoluzione temporale della prevalenza neonatale della SD specifica per età complessiva, ovvero riferita a tutti i registri internazionali contemporaneamente. Abbiamo, quindi, considerato la prevalenza neonatale della SD che può essere riscritta come media ponderata delle singole prevalenze neonatali della SD specifiche per età con pesi uguali alla distribuzione relativa dei nati totali per età della madre, ovvero:

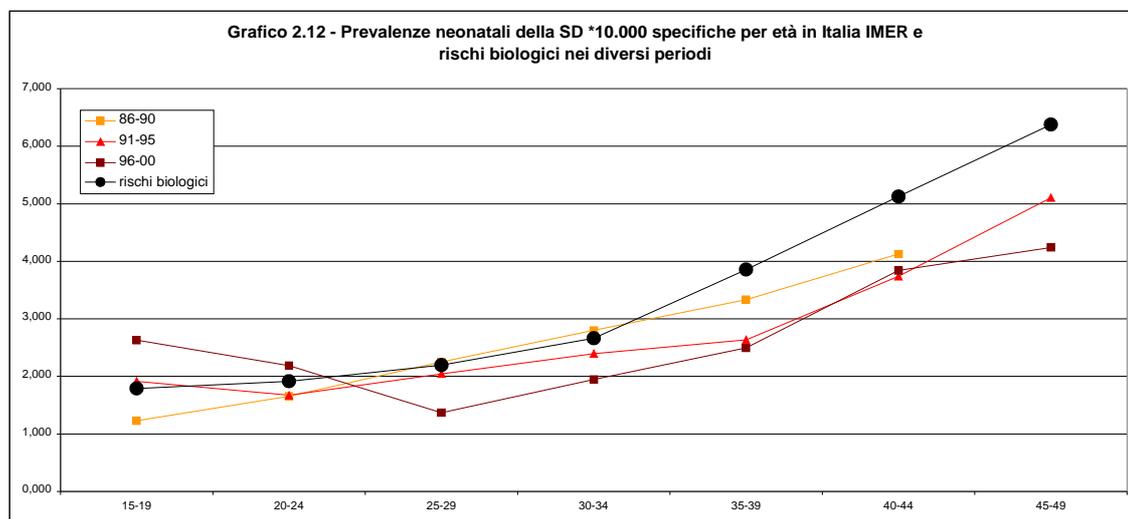
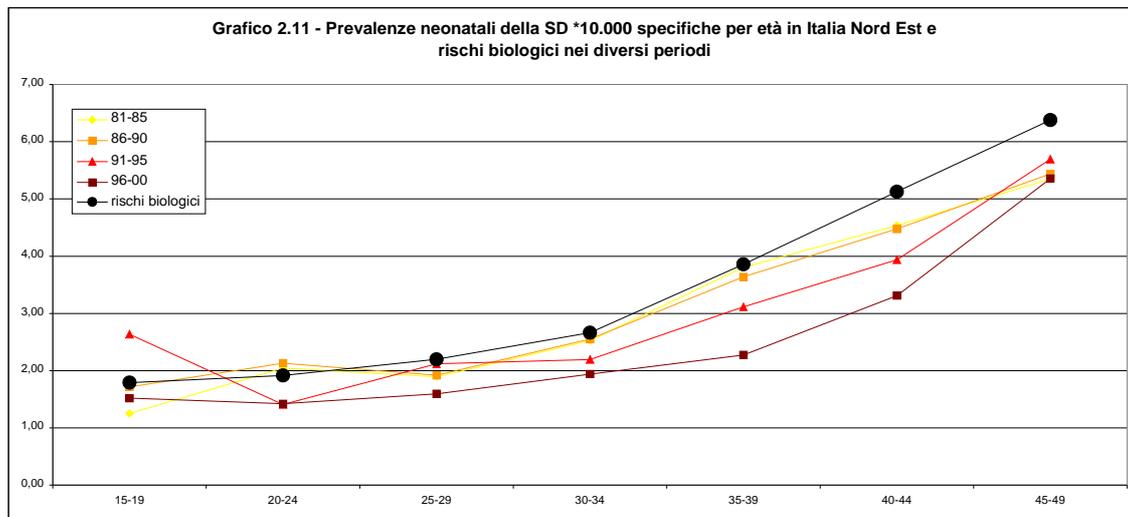
$$PREV = \sum_{15}^{49} PREV_{x,x+n} n_{x,x+n} \quad (2.12)$$

dove

$$n_{x,x+n} = \frac{N_{x,x+n}}{N} \quad (2.13)$$

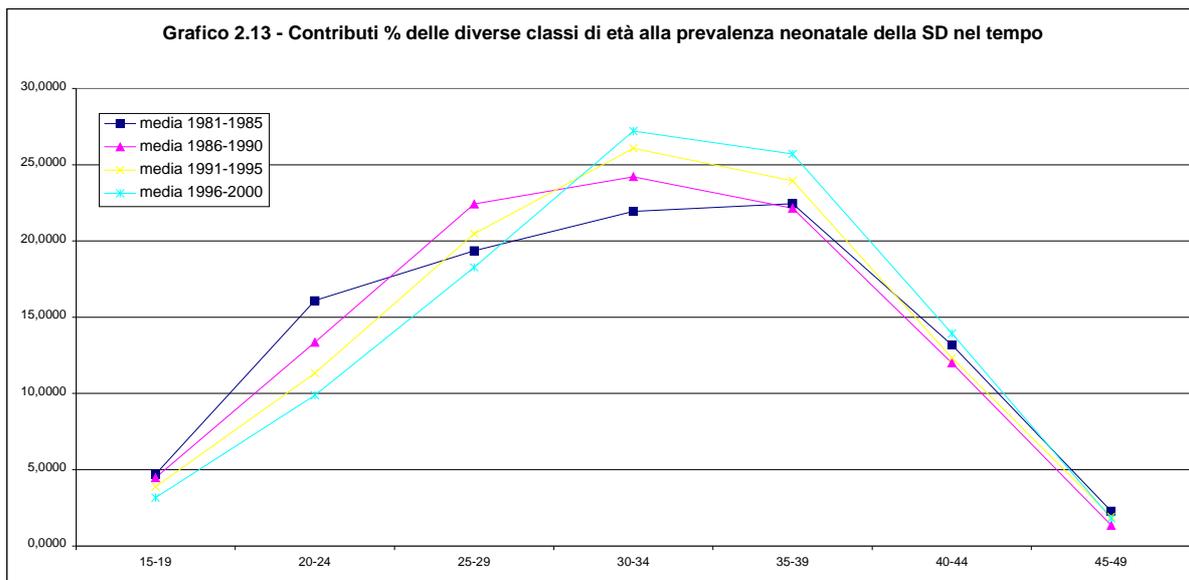
e

$$\sum_{15}^{49} n_{x,x+n} = 1 \quad (2.14)$$



Abbiamo analizzato solo i quinquenni dal 1981- 1985 al 1996- 2000, tralasciamo il quinquennio 1976- 1980 di cui dispongono dei dati solo due registri: Rep. Ceca e Sud America, utilizzando i dati relativi a tutti i registri internazionali complessivamente.

Il Grafico 2.13 mostra il contributo percentuale delle prevalenze neonatali della SD specifiche per età alla prevalenza neonatale della SD complessiva nei quattro quinquenni considerati. Possiamo notare che il contributo delle età più giovani (fino a 25- 29) alla determinazione della prevalenza neonatale della SD generale diminuisce nel tempo; il contributo delle classi di età centrali (30- 34 e 35- 39 anni), invece, aumenta nel tempo; infine, il contributo delle ultime classi di età (da 40 anni in poi) è pressoché stabile nel tempo.



Possiamo, quindi, riassumere che le diverse classi di età della madre al parto hanno modificato il loro contributo alla determinazione della prevalenza neonatale generale della SD nel tempo; le età che maggiormente influiscono nella determinazione della prevalenza neonatale della SD complessiva sono sempre le età centrali ma il loro contributo diviene più consistente nel tempo. Il profilo della curva che rappresenta i diversi contributi che le varie classi di età apportano alla prevalenza neonatale della SD complessiva nel tempo si sposta nel tempo verso destra, ovvero verso le età meno giovani, e diviene più platicurtica.

Nell'analisi delle misure demografiche per la SD condotte finora, abbiamo più volte sottolineato come la struttura per età della popolazione femminile e la distribuzione dei nati secondo l'età della madre al parto siano fattori importanti che, talvolta, "confondono" le interpretazioni del reale andamento del fenomeno nel tempo e nei diversi paesi considerati.

Abbiamo, poi, sottolineato che la prevalenza neonatale della SD osservata in ogni registro dipende anche da un'incidenza che abbiamo definito "biologica", costante nel tempo e nello spazio, che fa aumentare il rischio di nascite con la SD all'aumentare dell'età della madre al parto (vedi Tabella 1.1). Mentre fino agli anni '80 circa i fattori appena descritti (numero di donne in età feconda, calendario di fecondità e incidenza biologica) erano gli unici fattori conosciuti in grado di influenzare la prevalenza neonatale della SD, con l'introduzione dell'IVG si è aggiunta un'ulteriore variabile che contribuisce a determinare il livello osservato del tasso di prevalenza neonatale per la SD nei diversi paesi (in relazione anche alla legislazione in materia di aborto selettivo e al reale accesso all'utilizzo delle tecniche di diagnosi prenatale).

Obiettivo dei prossimi paragrafi è, quindi, quello di neutralizzare l'effetto dei fattori suddetti al fine di permettere confronti diretti e più corretti (o comunque al netto della loro influenza) tra la prevalenza neonatale della SD nei diversi registri internazionali che riportano dati sui casi di SD.

