

Le Malformazioni Congenite

Silvia Baldacci e Fabrizio Bianchi

Istituto di Fisiologia Clinica del CNR



Fondazione Toscana G. Monasterio



Che cosa sono le malformazioni congenite?

Le *malformazioni congenite (MC)* sono anomalie metaboliche, funzionali o strutturali di un organo originatesi durante lo sviluppo embrio-fetale.

Sono difetti che considerati globalmente, risultano molto eterogenei sia per tipo di organo colpito che per gravità ed eziopatogenesi

Classificazione

Difetti funzionali

Anomalie della funzione di un organo anatomicamente normale (ritardo mentale, mucoviscidosi, talassemie)

Difetti anatomici

Morfogenesi incompleta (cardiopatie, labiopalatoschisi, agenesie)

Morfogenesi aberrante (tiroidi in sede mediastinica)

Morfogenesi ridondante (polidattilia)

Deformazioni (lussazione anca, piede torto)

Displasie (displasie scheletriche, nevi)

Difetti anatomici multipli

Sindromi - Fenotipi - Sequenze malformative - Associazioni additive

Eziopatogenesi

Da un punto di vista eziopatogenetico, le MC possono essere:

- 10% "**genetiche**" (mutazione genica - cromosomica)
- 20% "**non genetiche**" (cause esogene)
- 70% "**multifattoriali**" la causa è determinata da complesse interazioni tra fattori genetici e ambientali

Incidenza

Le malformazioni congenite , se considerate singolarmente, rappresentano eventi rari o talvolta molto rari

- cardiopatie: 1 caso su circa 150 nati
- ernia diaframmatica: 1 caso su 3.000-5.000 nati
- gastroschisi: 1 caso ogni 20.000 nati

Considerando sia le forme gravi che lievi, si stima che il 3-5% dei neonati siano portatori di un'anomalia congenita

Prevalenza

La prevalenza complessiva alla nascita (diagnosticati entro la prima settimana di vita) è circa del 2% (1:50).

La prevalenza alla nascita dei difetti anatomici non corrisponde alla prevalenza dei soggetti malformati, poiché il 20-30 % dei nati malformati presenta due o più difetti

Punti chiave

La prevalenza alla nascita non corrisponde alla prevalenza dei soggetti malformati

Sono responsabili della maggior parte degli aborti spontanei, e rappresentano inoltre una delle principali cause che inducono a ricorrere all'interruzione di gravidanza (IVG)

Impatto Socio- Sanitario

Nel corso del tempo le MC hanno progressivamente assunto una posizione di primario interesse in campo socio-sanitario

- **Le MC colpiscono circa il 3% dei nati**
- **Le MC causano circa 3,2 milioni di nati patologici ogni anno.**
- **270. 000 neonati muoiono durante i primi 28 giorni di vita ogni anno**
- **Possono causare disabilità grave a lungo termine**

OMS, Updated January 2014

Impatto socio-sanitario

Attualmente, nei paesi sviluppati, le MC sono responsabili:

- **del 25% della natimortalità** (mortalità fetale tardiva, ossia dopo la 28^a settimana di gestazione)
- **del 45% della mortalità perinatale** (nati morti e morti entro la prima settimana di vita)
- **del 3-4% della mortalità infantile** (morti entro l'anno di età)

ISS 2008; 21 (9 Suppl. 1):9-13

Rilevanza socio-sanitaria delle MC

- **Le malformazioni congenite hanno una posizione di primario interesse socio-sanitario**
- **Permettono l'identificazione di sostanze teratogene**
- **Rappresentano un indicatore biologico dello stato ambientale consentendo pertanto, di individuare idonee misure di prevenzione in questo campo.**

Registri di patologia

IL REGISTRO DELLE MALFORMAZIONI CONGENITE

ATTIVITA' PRINCIPALI



EUROCAT

- ***EUROCAT* (European Surveillance of Congenital Anomalies), è la principale fonte di informazione sull'epidemiologia delle anomalie congenite in Europa.**
- **Fondato nel 1979, attualmente *EUROCAT* raccoglie dati in forma standardizzata da 41 registri in 23 paesi, sorvegliando oltre 1,7 milioni di nati per anno, che rappresentano circa il 30% delle nascite in Europa**

Registro Toscano Difetti Congeniti (RTDC)

- **Attivo dal 1979 come Registro della provincia di Firenze**
- **dal 1992 registro regionale (DGR n. 7824 20/09/1991)**
- **Nel 2008 è stato riconosciuto registro di rilevante interesse sanitario (Legge Regionale 10 novembre 2008, n. 60)**
- **A partire dagli anni 80 è membro di EUROCAT**
- **Attualmente ricopre il 95% delle nascite in Toscana**

RTDC

Oggetto della rilevazione sono:

- **i nati vivi**
- **le morti fetali** (nati morti e aborti spontanei dalla ventesima settimana di gestazione)
- **le interruzioni volontarie di gravidanza** a seguito di diagnosi prenatale di anomalia congenita (IVG)

RTDC

Finalità

Il RTDC raccoglie dati anagrafici e sanitari relativi ai casi affetti da difetti congeniti rilevati entro il primo anno di vita, con le finalità di migliorare la conoscenza sui difetti congeniti e di effettuare la sorveglianza spaziale e temporale, a supporto delle fasi di programmazione degli interventi regionali in materia di diagnosi/cura/prevenzione

RTDC - Dati 2011

Tabella I Caratteristiche principali dei nati e delle IVG con difetti congeniti (DC) – Anno 2011

Dati denominatore*	No. nati	30.181
	No. nati vivi	30.098
	No. nati morti	83
Difetti congeniti	Casi con difetti	718
	Nati con difetti	538
	Nati vivi	529
	<i>di cui 1 morto successivamente</i>	
	Nati morti	9
	Aborti spontanei	5
	IVG	175
Difetti rilevati	Totale	1.026
	Casi con difetto isolato	466
	Casi con difetti multipli	50
	Casi con sindromi	9
	Casi cromosomici	139
	Casi con condizioni note	54

Prevalenza alla nascita di 237,9 per 10.000 nati

Natimortalità risultata pari a 2,7 per 1.000

RTDC – Dati 2011

Tabella 4.1 Casi con DC: 13 gruppi di patologia – Anno 2011

Difetti per gruppo	IVG		Neonatale e oltre		Totali	
	N°	Prevalenza x 10.000 nati	N°	Prevalenza x 10.000 nati	N°	Prevalenza x 10.000 nati
Sistema nervoso	38	12,3	33	10,7	71	23,5
Occhio	1	0,3	6	1,9	7	2,3
Orecchio, faccia e collo	1	0,3	3	1,0	4	1,3
Cardiopatie congenite	22	7,1	199	64,5	221	73,2
Respiratorio	2	0,6	5	1,6	7	2,3
Palato-labbro	4	1,3	15	4,9	19	6,3
Digerente	5	1,6	26	8,4	31	10,3
Parete addominale	5	1,6	7	2,3	12	4,0
Genitali	3	1,0	53	17,2	56	18,6
Urinario	12	3,9	41	13,3	53	17,6
Arti	7	2,3	57	18,5	64	21,2
Cromosomi	98	31,8	34	11,0	132	43,7
Altre anomalie/sindromi	2	0,6	70	22,7	72	23,9

I gruppi per i quali risulta più importante l'impatto dell'interruzione di gravidanza a seguito di diagnosi precoce sono: **cromosomi (74,2%)**, **sistema nervoso (53,5%)**.

RTDC

Tabella 4.1.1 Casi con DC: 13 gruppi di patologia – Anno 2011

Sistema nervoso

Periodo di scoperta	Isolati		Associati				Totali		
	N°	Isolati %*	Multiple	Condizioni note	Anomalie Cromosom.	N°	Associati %*	N°	Prevalenza x 1.000 nati
Nati	22	66,7	7	2	2	11	33,3	33	1,09
alla nascita	4	80,0	1	-	-	1	20,0	5	0,17
entro 7 gg	2	66,7	-	-	1	1	33,3	3	0,10
1- 4 sett.	1	100,0	-	-	-	-	-	1	0,03
1-12 mesi	-	-	-	-	-	-	-	-	-
oltre 1 anno	-	-	-	-	-	-	-	-	-
prenatale	15	62,5	6	2	1	9	37,5	24	0,80
all'aborto	-	-	-	-	-	-	-	-	-
autopsia	-	-	-	-	-	-	-	-	-
non rilevato	-	-	-	-	-	-	-	-	-
IVG	21	55,3	10	4	3	17	44,7	38	1,26
Totale	43	60,6	17	6	5	28	39,4	71	2,35

* % di riga

La percentuale di casi diagnosticati in epoca prenatale è pari al **83,7%** nelle isolate e al **92,8%** nelle associate

RTDC

Tabella 4.1.4 Casi con DC: 13 gruppi di patologia – Anno 2011

Cardiopatie congenite

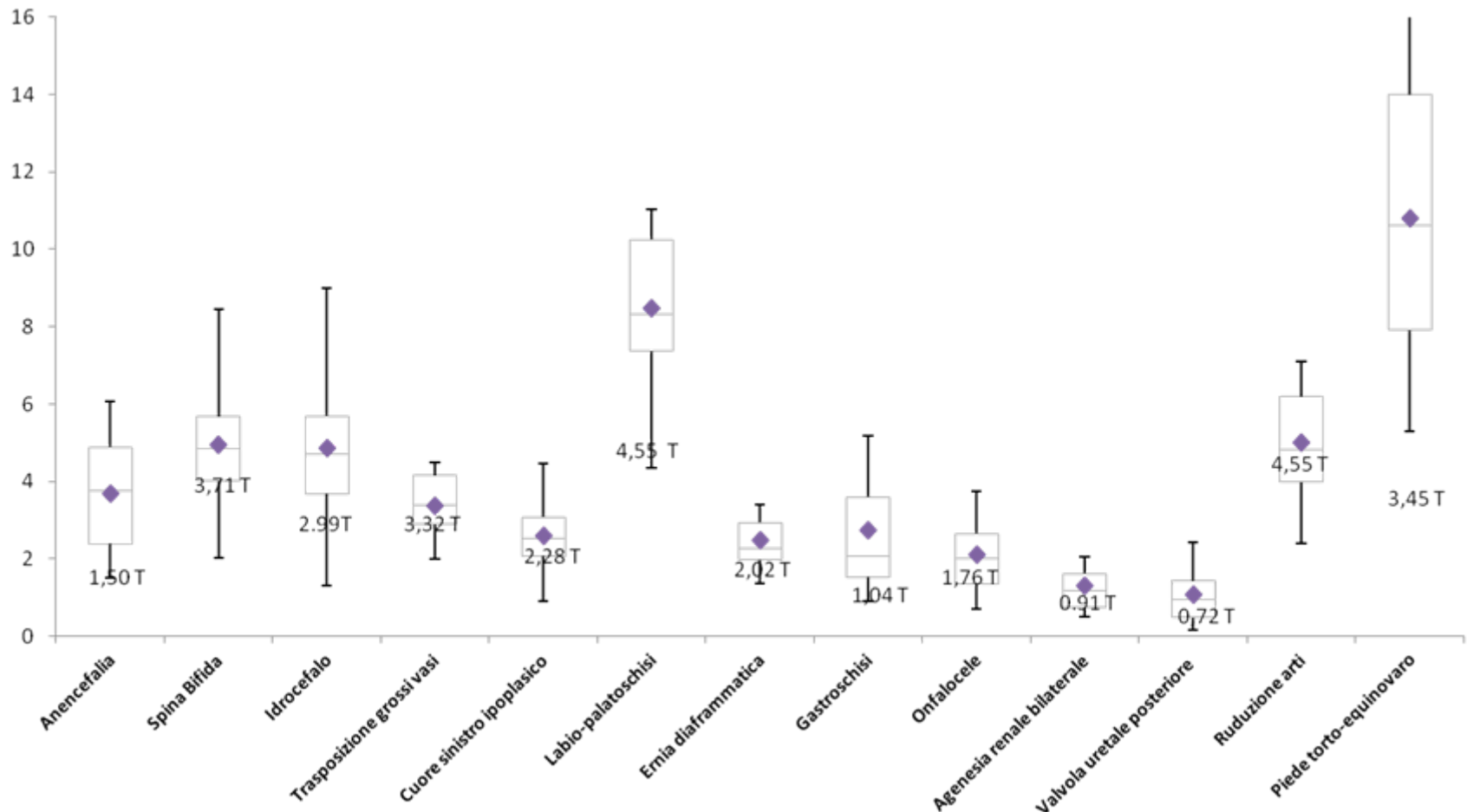
Periodo di scoperta	Isolati		Associati				Totali		
	N°	Isolati %*	Multiple	Condizioni note	Anomalie Cromosom.	N°	Associati %*	N°	Prevalenza x 1.000 nati
Nati	162	81,4	14	11	12	37	18,6	199	6,59
alla nascita	11	47,8	5	3	4	12	52,2	23	0,76
entro 7 gg	107	95,5	1	3	1	5	4,5	112	3,71
1- 4 sett.	11	91,7	-	-	1	1	8,3	12	0,40
1-12 mesi	3	75,0	-	1	-	1	25,0	4	0,13
oltre 1 anno	-	-	-	-	-	-	-	-	-
prenatale	30	62,5	8	4	6	18	37,5	48	1,59
all'aborto	-	-	-	-	-	-	-	-	-
autopsia	-	-	-	-	-	-	-	-	-
non rilevato	-	-	-	-	-	-	-	-	-
IVG	8	36,4	7	2	5	14	63,6	22	0,73
Totale	170	76,9	21	13	17	51	23,1	221	7,32

* % di riga

La percentuale di casi diagnosticati in epoca prenatale è pari al **22,4%** tra le isolate e al **62,7%**

RTDC vs EUROCAT

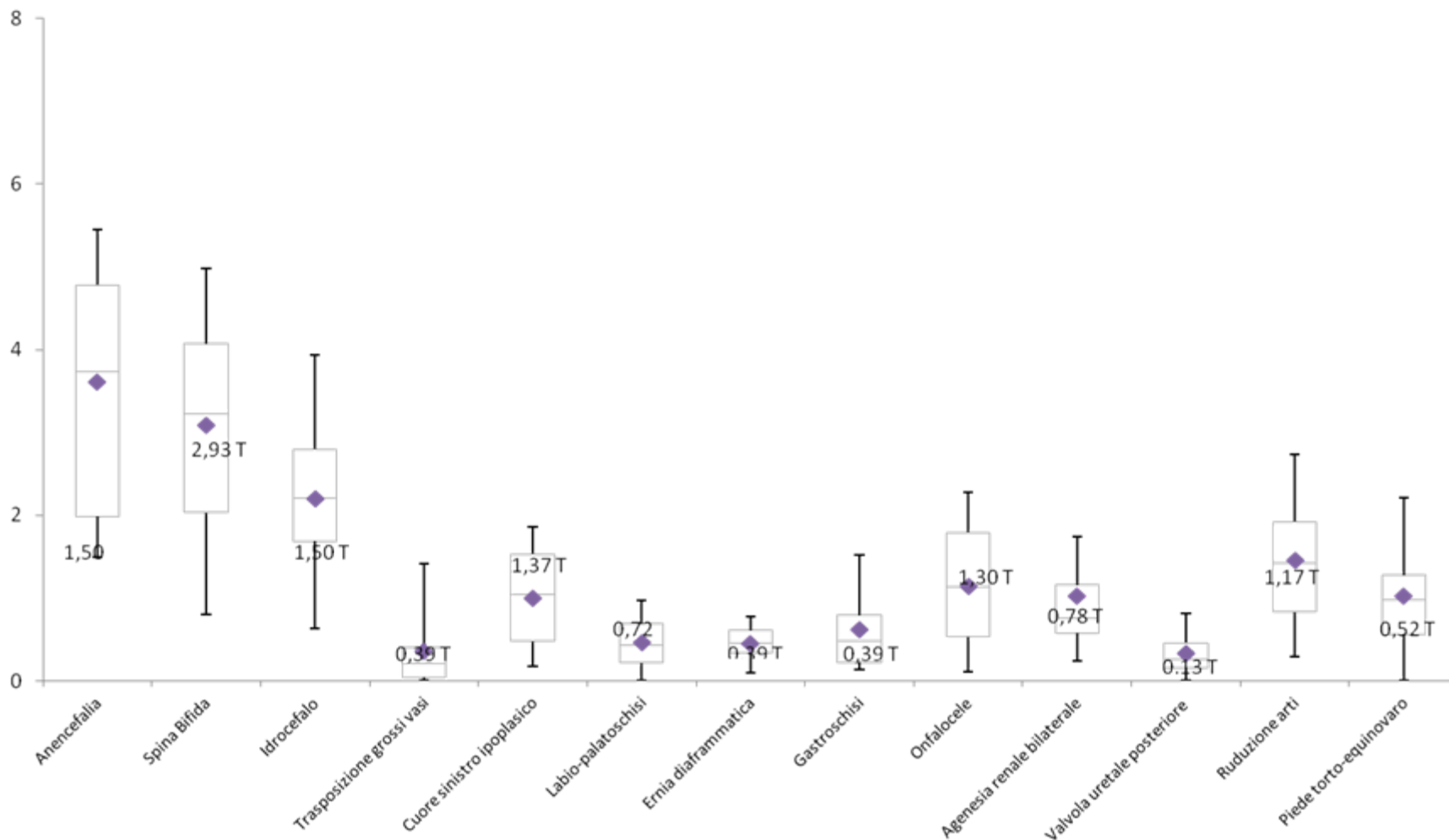
Distribuzione della prevalenza totale (nati vivi + nati morti + IVG) x 10.000 nati per 13 difetti congeniti non cromosomici – Anni 2007-2011



Con T viene indicata la prevalenza in Regione Toscana per gli stessi anni.

RTDC vs EUROCAT

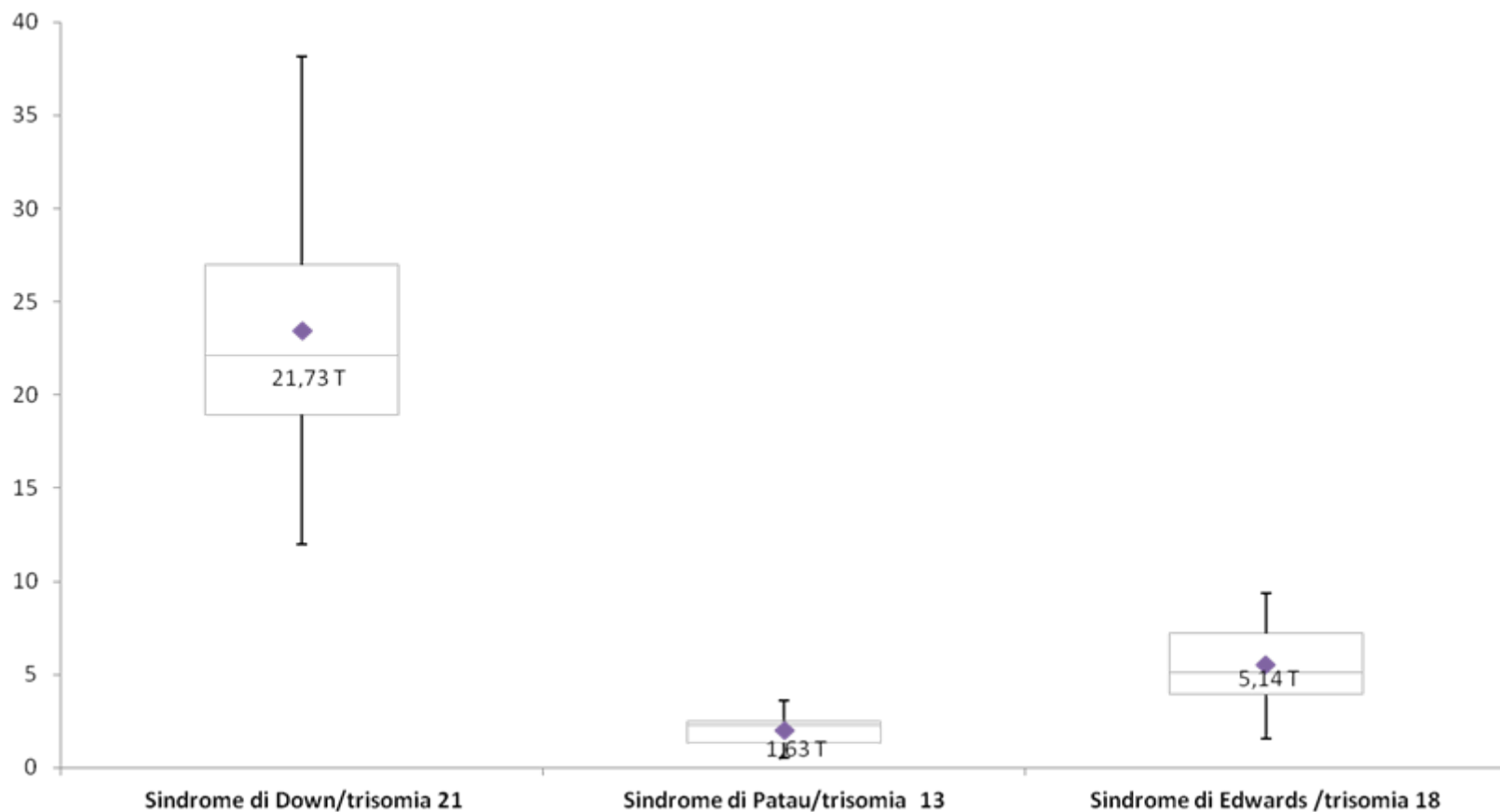
Distribuzione della prevalenza nelle IVG (x 10.000 nati) per 13 difetti congeniti non cromosomici – Anni 2007-2011



Con T viene indicata la prevalenza in Regione Toscana per gli stessi anni.

RTDC vs EUROCAT

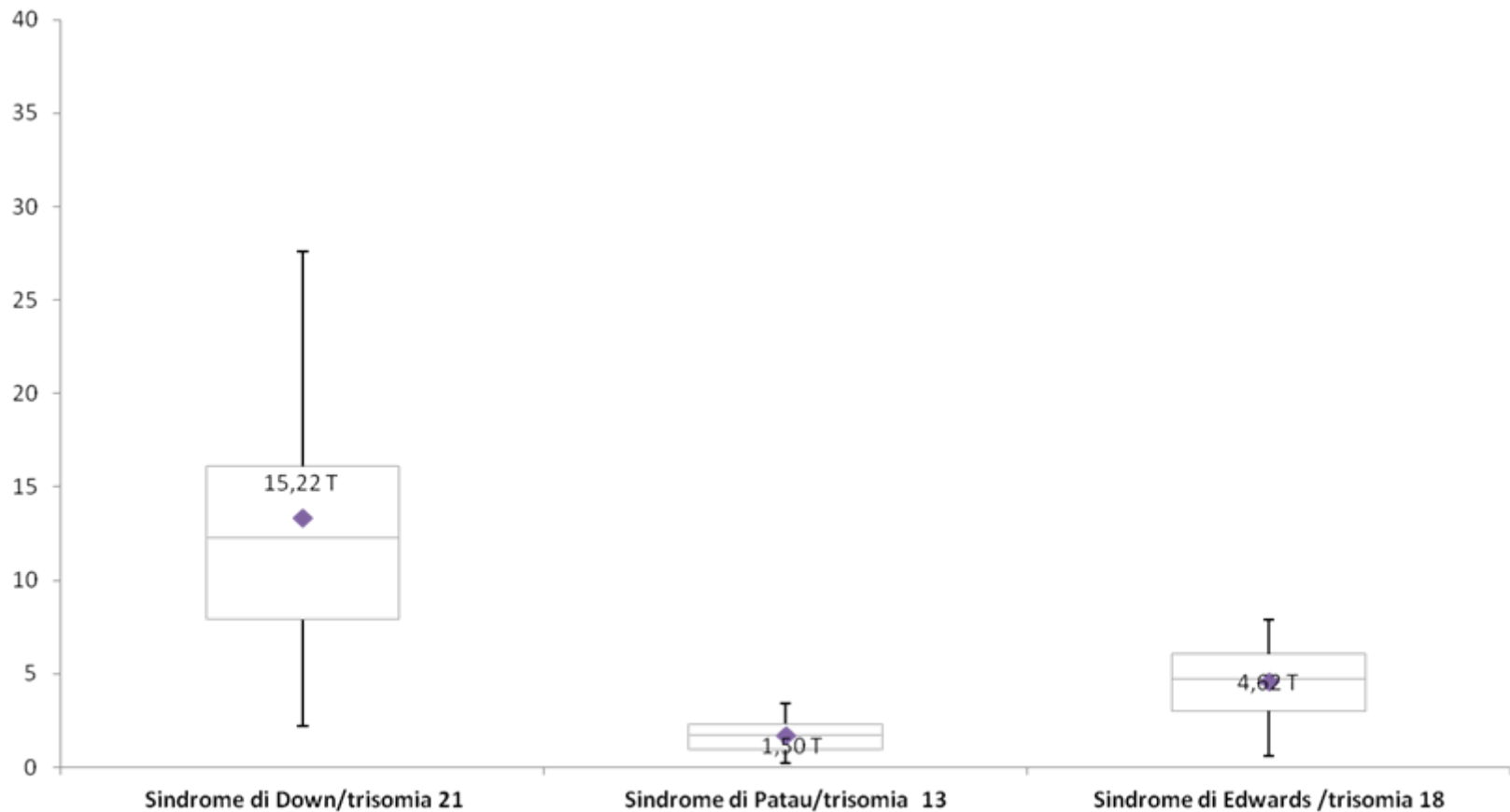
Distribuzione della prevalenza totale totale (nati vivi + nati morti + IVG) x 10.000 nati per 3 trisomie - Anni 2007-2011



Con T viene indicata la prevalenza in Regione Toscana per gli stessi anni.

RTDC vs EUROCAT

Distribuzione della prevalenza nelle IVG (x 10.000 nati) per 3 trisomie – Anni 2007-2011



Con T viene indicata la prevalenza in Regione Toscana per gli stessi anni.

RTDC vs IMER vs EUROCAT

**Distribuzione della prevalenza totale (su nati vivi + nati morti + IVG per 10.000 nati)-
Anni 2007-2011**

	EUROCAT		Toscana	Emilia Romagna
	Mediana	Media	Media	Media
Anencefalia	3,77	3,69	1,50	2,11
Spina Bifida	4,84	4,95	3,71	2,44
Idrocefalo	4,72	4,86	2,99	3,83
Trasposizione grossi vasi	3,40	3,38	3,32	3,21
Cuore sinistro ipoplasico	2,52	2,59	2,28	1,92
Labio-palatoschisi	8,33	8,47	4,55	7,09
Ernia diaframmatica	2,28	2,49	2,02	3,07
Gastroschisi	2,08	2,74	1,04	0,81
Onfalocele	2,01	2,11	1,76	1,34
Agenesia renale bilaterale	1,17	1,30	0,91	0,57
Valvola uretrale posteriore	0,96	1,08	0,72	0,77
Riduzione degli arti	4,84	5,00	4,55	3,98
Piede torto-equinovaro	10,62	10,81	3,45	11,69

RTDC vs IMER vs EUROCAT

Distribuzione della prevalenza nelle IVG (per 10.000 nati)- Anni 2007-2011

	EUROCAT		Toscana	Emilia Romagna
	Mediana	Media	Media	Media
Anencefalia	3,73	3,61	1,50	1,63
Spina Bifida	3,23	3,09	2,93	1,39
Idrocefalo	2,20	2,20	1,50	1,63
Trasposizione grossi vasi	0,21	0,36	0,39	0,00
Cuore sinistro ipoplasico	1,04	1,01	1,37	0,86
Labio-palatoschisi	0,44	0,47	0,72	0,38
Ernia diaframmatica	0,45	0,45	0,39	0,34
Gastroschisi	0,48	0,62	0,39	0,14
Onfalocele	1,13	1,15	1,30	0,53
Agenesia renale bilaterale	0,76	1,03	0,78	0,43
Valvola uretrale posteriore	0,26	0,34	0,13	0,19
Riduzione degli arti	1,42	1,46	1,17	0,86
Piede torto-equinovaro	0,98	1,03	0,52	0,62

RTDC vs IMER vs EUROCAT

**Distribuzione della prevalenza totale (su nati vivi + nati morti + IVG per 10.000 nati)-
Anni 2007-2011**

	EUROCAT		Toscana	Emilia Romagna
	Mediana	Media	Media	Media
Sindrome di Down/trisomia 21	22,14	23,49	21,73	20,6
Sindrome di Patau/trisomia 13	2,3	2,03	1,63	1,34
Sindrome di Edwards/trisomia 18	5,12	5,59	5,14	3,5

RTDC vs IMER vs EUROCAT

Distribuzione della prevalenza nelle IVG (per 10.000 nati) Anni 2007-2011

	EUROCAT		Toscana	Emilia Romagna
	Mediana	Media	Media	Media
Sindrome di Down/trisomia 21	12,25	13,34	15,22	13,79
Sindrome di Patau/trisomia 13	1,74	1,69	1,5	1,25
Sindrome di Edwards/trisomia 18	4,72	4,62	4,62	2,83

Conclusione

- **Nel complesso i dati rilevati dal Registro Toscano si collocano nella zona inferiore del *range* europeo per quanto riguarda le malformazioni congenite non cromosomiche e allineati al valore medio europeo se si considerano le sole IVG.**
- **Il confronto con i dati del Registro dell'Emilia Romagna ha mostrato prevalentemente similitudini, con poche eccezioni, ragionevolmente motivabili da diversa aderenza alle linee-guida europee (EUROCAT).**

Sviluppi futuri

- **il linkage con altri flussi informativi sanitari correnti (in primis SDO, Registri di mortalità)**
- **l' estensione del periodo di osservazione dopo la nascita mediante coinvolgimento delle diverse specialistiche mediche e chirurgiche**

allo scopo di ottimizzare/massimizzare l'utilizzo del patrimonio informativo in direzione di:

- Crescita delle conoscenze cliniche, diagnostiche e terapeutiche;**
- Analisi a fini di programmazione sanitaria, valutazione e organizzazione dei servizi;**
- Ricerca eziologica (con particolare attenzione all'interazione ambiente-salute) a fini di Prevenzione;**

Grazie dell'attenzione

silvia.baldacci@ifc.cnr.it