

ISTITUTO SUPERIORE DI SANITÀ

**Registro nazionale malattie rare.
Epidemiologia di 44 malformazioni
congenite rare in Italia**

A cura di

Fabrizio Bianchi (a) e Domenica Taruscio (b)

(a) Istituto di Fisiologia Clinica del Consiglio Nazionale delle Ricerche, Pisa

(b) Centro Nazionale Malattie Rare, Istituto Superiore di Sanità, Roma

ISSN 1123-3117

Rapporti ISTISAN

02/36

Istituto Superiore di Sanità

Registro nazionale malattie rare. Epidemiologia di 44 malformazioni congenite rare in Italia.

A cura di Fabrizio Bianchi e Domenica Taruscio

2002, v, 174 p. Rapporti ISTISAN 02/36

Lo scopo principale del presente rapporto è quello di trasferire agli operatori sanitari e all'intera comunità scientifica un quadro informativo valido sull'epidemiologia di alcune Malformazioni Congenite Rare (MCR). Le analisi statistiche sono basate sui dati dei Registri dei Difetti Congeniti (RDC), relativi ad un gruppo di MCR rilevate nei nati e nelle interruzioni volontarie di gravidanza a seguito di diagnosi prenatale di malformazione, e si propongono di fornire una descrizione del fenomeno mediante la produzione di stime valide di tassi di prevalenza a livello nazionale, basate su dati omogenei tra i diversi RDC. Per questo scopo sono stati impiegati modelli di analisi statistica, finalizzati alla descrizione della distribuzione degli eventi e alla verifica dell'omogeneità nel tempo, nello spazio (ambiti regionali) e dell'interazione spazio-tempo. I risultati del presente rapporto possono essere di utilità per: 1) distinguere le MCR con tassi di prevalenza omogenei, osservati dai vari RDC, da quelle con tassi di prevalenza eterogenei tra i diversi RDC, e formulare ipotesi investigative o interpretative per l'approfondimento sulle eterogeneità ottenute; 2) offrire indicatori stabili e aggiornati, utili sia per la programmazione e gestione della salute sia in sanità pubblica che per la ricerca scientifica; 3) svolgere approfondimenti su possibili interazioni salute-ambiente; 4) proporre un modello di analisi da impiegare a vasto raggio, in settori per i quali si riscontrino le caratteristiche e le finalità del presente studio.

Parole chiave: Malformazioni congenite, Malattie rare, Registri difetti congeniti, Epidemiologia, Analisi statistica spazio-temporale

Istituto Superiore di Sanità

Register of rare diseases. Epidemiology of 44 rare congenital malformations in Italy.

Edited by Fabrizio Bianchi and Domenica Taruscio

2002, v, 174 p. Rapporti ISTISAN 02/36 (in Italian)

The main purpose of this report is to provide health operators and the scientific community with information about the epidemiology of some Rare Congenital Malformations (RCMs) to. Statistical analysis was carried out on data of selected RCMs, detected both among births and induced abortions following prenatal malformation diagnosis. Data were collected by Birth Defect Registries (BDRs) according to homogeneous approaches, in order to produce valid estimates of prevalence rates. To achieve this objective, a model of statistical analyses of data was used to describe the distribution and verify homogeneity over time, space (within Regions) and space-time interaction. Results presented in this report may be useful to: 1) perform comparative evaluations of RCMs prevalence rates among Registries and generate hypotheses to further investigate heterogeneity; 2) offer stable and updated indicators for health planning and management as well as data bases for further research; 3) investigate on possible health-environment interactions; 4) propose a model of analysis to be widely used in studies on the epidemiology on RCMs.

Key words: Congenital malformations, Rare diseases, Birth defect registries, Epidemiology, Time-space statistical analysis

Il rapporto è stato realizzato nell'ambito del progetto "Registro Nazionale Malattie Rare" dell'Istituto Superiore di Sanità (Linea di ricerca "Registri Malformazioni Congenite"- Convenzione n. 505/G/T5).

Il presente rapporto è stato elaborato grazie al contributo di molti operatori sanitari che con il loro lavoro quotidiano consentono l'operatività dei Registri dei Difetti Congeniti.

Per informazioni su questo documento scrivere a: taruscio@iss.it

Il rapporto è accessibile online dal sito di questo Istituto: www.iss.it/pubblicazioni.

Il presente rapporto è stato redatto da:

Fabrizio Bianchi (a), Fabrizio Minichilli (a), Anna Pierini (a), Paolo Salerno (b), Domenica Taruscio (b) e il Gruppo collaborativo dei Registri Italiani sulle Malformazioni Congenite (c)

(a) *Istituto di Fisiologia Clinica del Consiglio Nazionale delle Ricerche, Pisa*

(b) *Centro Nazionale Malattie Rare, Istituto Superiore di Sanità, Roma*

- (c) – Moges Seyoum Ido, Elvira Agazio
Centro Nazionale Malattie Rare, Istituto Superiore di Sanità, Roma
REGISTRO NAZIONALE MALATTIE RARE
- Giovanni Pagani, Alessandro Monti
Dipartimento di Pediatria, Ospedale di Sondrio
Donata Clerici Bagozzi
Dipartimento di Neonatologia, Istituti Clinici di Perfezionamento, Università di Milano
REGISTRO LOMBARDIA
- Romano Tenconi, Maurizio Clementi, Roberta Giacometti, Isabella Mammi
(Genetica Clinica ed Epidemiologica, Università e Azienda Ospedaliera di Padova)
REGISTRO NORD-EST ITALIA (NEI)
- Michela Rial, Sonia Catalano
(Sezione Epidemiologia, Istituto di Fisiologia Clinica del Consiglio Nazionale delle Ricerche, Pisa)
REGISTRO TOSCANO DIFETTI CONGENITI (RTDC)
- Elisa Calzolari, Gianni Astolfi, Gian Maria Miolo, Francesca Rivieri
(Sezione Genetica Medica, Dipartimento di Medicina Sperimentale e Diagnostica, Università di Ferrara)
REGISTRO IMER (Indagine Malformazioni Congenite dell'Emilia Romagna)
- Gioacchino Scarano, Carmela Cafasso
(Unità Operativa Complessa di Genetica Medica, Azienda Ospedaliera "Gaetano Rummo", Benevento)
REGISTRO CAMPANIA DIFETTI CONGENITI (RCDC)
- Sebastiano Bianca
(Dipartimento di Pediatria, Ospedale Vittorio Emanuele II, Catania)
REGISTRO ISMAC (Indagine Siciliana Malformazioni Congenite)
- Pierpaolo Mastroiacovo
(Istituto di Pediatria, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma)
INTERNATIONAL CENTRE FOR BIRTH DEFECTS (ICBD)

INDICE

Presentazione	v
Introduzione	1
Registro dei Difetti Congeniti	2
Difetti congeniti e loro rilevazione	2
Sviluppo e attività degli RDC	3
Caratteristiche e scopi degli RDC	3
Cenni storici sugli RDC.....	4
Registro Lombardia.....	4
Registro Nord-Est Italia (NEI)	4
Registro Emilia Romagna (IMER).....	4
Registro Toscana (RTDC).....	4
Registro Campania (RCDC).....	5
Registro Sicilia (ISMAC).....	5
Metodologia applicata all'analisi delle MCR	6
Criteri di selezione dei casi e loro rilevazione	6
Criteri per la selezione delle malformazioni congenite.....	7
Definizione dei dati e standardizzazione dei dataset.....	7
Risultati dello studio	10
Prevalenze di base (<i>baseline</i>) nei nati e nelle IVG	10
Distribuzione in relazione al sesso.....	16
Distribuzione per tipo di evento.....	18
Distribuzione in relazione al tipo di manifestazione.....	20
Distribuzione per gemellarità.....	22
Distribuzione per peso nei nati, età gestazionale ed età materna	24
Trend del contributo delle IVG al totale delle MCR nel periodo 1992-1999	26
Analisi delle prevalenze con modelli di Poisson per tassi e Statistica Rapporto di Verosimiglianza	27
Scopi, materiali e metodi	27
Costruzione del test di ipotesi mediante modello di Poisson	27
Risultati dell'applicazione della <i>SRV</i> sulle MCR selezionate per la valutazione di differenze tra Registri, tra anni e tra Registri-anni	28
Commenti dei risultati dell'applicazione della <i>SRV</i> per la valutazione di differenze tra Registri, tra anni e tra Registri-anni	33
Applicazione dell'analisi delle corrispondenze sui dati di 18 MCR selezionate	37
Criterio di selezione dei casi.....	37
Risultati ottenuti tramite l'analisi delle corrispondenze multiple	38
Commenti ai risultati ottenuti	39
Applicazione del test di omogeneità, test di linearità e test del trend	40
Costruzione del dataset	40
Risultati dell'analisi temporale con grafici e test θ^2 per omogeneità, linearità e trend delle prevalenze.....	40
Commenti ai risultati dell'analisi temporale delle prevalenze	41

Analisi spaziale: applicazione del modello bayesiano gerarchico di convoluzione gaussiana per la mappatura delle MCR	43
Scopi, materiale e metodi.....	43
Calcolo dei casi attesi	44
Rapporto standardizzato di morbosità (<i>SMR</i>)	44
Calcolo degli <i>SMR</i>	44
Commenti ai risultati ottenuti tramite <i>SMR</i>	45
Il modello bayesiano gerarchico di convoluzione gaussiana	47
Rappresentazione grafica del modello adottato.....	47
Risultati dell'applicazione del modello di convoluzione gaussiana sui casi totali e alla nascita di quattro MCR selezionate	48
Commenti ai risultati ottenuti	57
Confronto tra le stime dei rischi relativi ottenute tramite <i>SMR</i> e modello bayesiano gerarchico	57
Identificazione di andamenti o disomogeneità spaziali di interesse e valutazione dell'impatto delle IVG ^a	57
Conclusioni generali	58
Bibliografia	59
Appendice A	
Distribuzione delle MCR per tipo di manifestazione (isolata, associata, sindromica) per ogni RDC.....	63
Appendice B	
Andamento delle prevalenze annuali delle MCR.....	73
Appendice C	
Prevalenze totali e alla nascita delle MCR selezionate negli RDC	85
Appendice D	
Andamento temporale, test di omogeneità, trend e linearità delle prevalenze delle MCR selezionate negli RDC	109
Appendice E	
Bibliografia prodotta da ogni singolo RDC	153
Glossario	167

PRESENTAZIONE

Il presente rapporto origina dalla collaborazione fra il Centro Nazionale Malattie Rare (CNMR) dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS) e i Registri italiani dei Difetti Congeniti. Il CNMR è sede del Registro Nazionale Malattie Rare – DM 24 aprile 2000 e DM 18 maggio 2001 n. 279 (*Gazzetta Ufficiale* n. 160 del 12 luglio 2001, Suppl. Ord. n. 180/L) –, che rappresenta il raccordo a livello centrale della rete epidemiologica dedicata alle malattie rare, composta da strutture sanitarie distribuite su tutto il territorio nazionale.

Il Registro ha lo scopo di definire la prevalenza/incidenza di malattie rare, di acquisire informazioni relativamente ai percorsi diagnostico-assistenziali e di fornire una base di dati per studi mirati su specifiche patologie. Pertanto, si propone sia lo studio e la messa a punto di modelli e criteri per la sorveglianza sanitaria delle malattie rare sia la raccolta di dati epidemiologici organizzati da registri esistenti. Quindi, assume un grande rilievo la collaborazione con i registri che operano in un settore di particolare importanza nell'ambito delle malattie rare quali i difetti congeniti. Vari fattori contribuiscono all'importanza delle malformazioni: la loro numerosità, che fa sì che queste patologie (rare, se prese singolarmente) abbiano un'incidenza complessiva di 5-6% sulle nascite; la gravità clinica; la complessa eziopatogenesi multifattoriale, spesso tuttora da chiarire. Inoltre esistono numerosi difetti congeniti su cui i dati epidemiologici sono scarsi o assenti.

Pertanto, questo rapporto si è focalizzato su 44 malformazioni congenite caratterizzate dalla facilità di diagnosi e quindi dalla possibilità di ottenere dati epidemiologici accurati; inoltre, la gran parte delle patologie selezionate è notevolmente infrequente perciò la disponibilità di dati validi e aggiornati richiede l'attività coordinata di più strutture.

Questo rapporto è il risultato del lavoro congiunto di tutti i sei Registri dei Difetti Congeniti operanti in Italia (Lombardia, Nord-Est Italia, Emilia Romagna, Toscana, Campania e Sicilia) e rappresenta un importante sviluppo nel campo dell'epidemiologia delle malattie rare in Italia.

Domenica Taruscio
*Responsabile del Centro Nazionale Malattie Rare
Istituto Superiore di Sanità*

INTRODUZIONE

In questo rapporto vengono riportati i risultati dello studio sull'epidemiologia di 44 Malformazioni Congenite Rare (MCR) con lo scopo principale di trasferire agli operatori sanitari e all'intera comunità scientifica un quadro informativo valido sull'epidemiologia di alcune MCR, selezionate sulla base di diversi criteri d'interesse. Tra questi assumono particolare significato le implicazioni diagnostiche (facilità diagnostica), l'importanza per le possibili ricadute in sanità pubblica, inclusa la sorveglianza epidemiologica e l'interesse scientifico.

Si tratta in sostanza di fornire tassi di prevalenza nei nati e nelle interruzioni di gravidanza per difetti congeniti rari, basati su un numero rilevante di eventi sorvegliati in un periodo di tempo sufficientemente lungo e recente. In tal modo si intende offrire indicatori stabili, aggiornati e utili, se non indispensabili, sia per la programmazione e gestione dei servizi sanitari sia come importante strumento per la ricerca scientifica.

Per molti difetti congeniti, specie se rari, le conoscenze epidemiologiche (incidenza e prevalenza) sono spesso insufficienti, soprattutto in termini di "robustezza" dei dati e di rappresentatività di popolazione; infatti, questo patrimonio conoscitivo fa riferimento a dati non aggiornati, spesso poco utili a fare previsioni e programmazioni. Pertanto la disponibilità di dati aggiornati assume grande importanza, soprattutto in considerazione dei rapidi e rilevanti mutamenti nella diagnostica prenatale che hanno prodotto considerevoli cambiamenti sul ricorso all'Interruzione Volontaria di Gravidanza (IVG) e quindi sulla quota di eventi osservati alla nascita, oltre che nel trattamento e nella gestione dei pazienti.

Per questi motivi è stato ritenuto importante impiegare un modello di analisi statistica dei dati, indirizzato alla descrizione della distribuzione e alla verifica della omogeneità nel tempo, nello spazio (ambiti regionali) e dell'interazione spazio-tempo, in modo di distinguere le condizioni omogenee da quelle eterogenee e da formulare ipotesi investigative o interpretative per l'approfondimento sulle differenze.

Le appendici statistiche del volume riportano in modo dettagliato le basi teoriche delle analisi impiegate poiché uno degli scopi del presente rapporto è di proporre un modello di analisi da impiegare a vasto raggio, in settori per i quali si riscontrino le caratteristiche e le finalità di questo studio.

REGISTRO DEI DIFETTI CONGENITI

Il registro di patologia è una struttura in grado di registrare in maniera continua ed esaustiva una specifica patologia in una determinata Regione geografica; questa struttura, associando una attività di routine ad una attività di ricerca, ha l'obiettivo generale di migliorare le conoscenze sulla patologia in oggetto. In questo contesto, il Registro dei Difetti Congeniti (RDC), che si realizza attraverso l'integrazione dei dati di registri operanti a livello regionale, è un efficace strumento per la sorveglianza, la programmazione e la valutazione di interventi sanitari: è dunque un utile contributo, da un lato a relazionare il sistema sanitario all'effettivo stato di salute della popolazione, dall'altro a verificare l'efficacia degli interventi intrapresi (1).

Nella fattispecie le funzioni dell'RDC che possono dare un contributo rilevante sono:

- descrizione dello stato di salute della popolazione;
- descrizione dei fattori di rischio per la popolazione;
- valutazione delle modificazioni dello stato di salute e/o dei fattori di rischio;
- studio della relazione tra fattori di rischio e stato di salute;
- definizione di indicatori.

Difetti congeniti e loro rilevazione

Per *difetto congenito* (2) si intende una qualunque anomalia anatomica, metabolica o funzionale, ereditata con un meccanismo di trasmissione mendeliano, o causata da una nuova mutazione o da un'alterazione cromosomica o da qualunque insulto fisico, chimico o infettivo, sull'embrione prima della nascita.

Con il termine *malformazione* si identifica un difetto della morfogenesi in cui è presente un'alterazione macroscopica della struttura di un organo, o parte di esso, o di più organi.

Con i termini *deformazione* e *displasia* si identificano, rispettivamente, un difetto di forma e un difetto di organizzazione cellulare.

I difetti congeniti, da un punto di vista eziopatogenetico, si possono suddividere in genetici, non genetici, e multifattoriali. La prevalenza totale dei casi con difetti congeniti alla nascita è stimata intorno all'8%. La prevalenza riferita ai soli difetti strutturali è valutata intorno al 5-6% dei nati, mentre quella dei difetti strutturali evidenti entro la prima settimana di vita intorno al 2%. Non si considerano in queste stime i difetti strutturali più lievi. La prevalenza dei nati con tali anomalie minori si aggira intorno al 20% di tutte le nascite. Poiché il 20-30% dei nati malformati presenta due o più difetti, la prevalenza alla nascita dei difetti strutturali non corrisponde alla prevalenza dei soggetti malformati. Tali soggetti sono indicati come plurimalformati e rappresentano un campo di interesse specifico anche al fine della identificazione di nuovi teratogeni umani. Data l'eterogeneità dei difetti congeniti, è sempre necessaria un'analisi dettagliata per tipologie specifiche di malformazione. Occorre infine prendere in considerazione i casi di IVG a seguito di diagnosi precoce di malformazione e i casi diagnosticati dopo la nascita. La percentuale di malformazioni diagnosticate nel periodo prenatale è oggi assai rilevante specialmente per alcune patologie (*sindrome di Down, difetti del tubo neurale e dell'apparato urogenitale*). Altrettanto significativa è la quota di casi rilevati nella prima settimana di vita, soprattutto per le *cardiopatie congenite* che non sono diagnosticabili nel periodo prenatale.

In Italia sono funzionanti sei RDC che coprono circa il 45% dei nati del territorio italiano (circa 200.000 nascite/anno), così geograficamente dislocati:

1. Lombardia (in via di completamento);
2. Nord-Est Italia (NEI);
3. Emilia Romagna (IMER, Indagine Malformazioni congenite dell'Emilia Romagna);
4. Toscana (RTDC, Registro Toscano Difetti Congeniti);
5. Campania (RCDC, Registro Campania Difetti Congeniti);
6. Sicilia (ISMAL, Indagine Siciliana Malformazioni Congenite).

Alcuni dei Registri citati partecipano ai due più importanti sistemi di sorveglianza internazionale che sono ICBDMMS (International Clearinghouse for Birth Defects Monitoring Systems) (3, 4) e EUROCAT (European Registration of Congenital Anomalies) (5-7).

A livello nazionale è stato attivato un archivio centrale di dati presso l'ISS che ha, tra i vari scopi, quello di eliminare le frequenti disomogeneità di rilevazione/codifica delle patologie malformative, attuando una standardizzazione tra i Registri (8).

Sviluppo e attività degli RDC

I vari Registri hanno la capacità di interagire fra di loro e con altre strutture e le finalità di contribuire a:

1. aumentare le conoscenze cliniche (diagnostiche e terapeutiche);
2. fornire analisi per la programmazione, organizzazione e valutazione dei servizi sanitari;
3. fornire basi per ricerche eziologiche (indirizzate all'interazione ambiente-salute).

Le attività prioritarie di un RDC sono:

- definire i dati e gli indicatori necessari per la descrizione dello stato di salute della popolazione;
- acquisire, elaborare e analizzare i flussi sanitari correnti, e confrontarli con altre rilevazioni di dati;
- sorvegliare le patologie e i determinanti selezionati (es. monitoraggio eventi sentinella);
- definire ed effettuare studi epidemiologici analitici.

Caratteristiche e scopi degli RDC

Il Registro raccoglie informazioni sui nati con difetti congeniti dai punti di nascita ubicati nella propria area di sorveglianza; ogni centro invia al Registro, con cadenza mensile, il numero totale dei nati che costituirà il denominatore del Registro, insieme con le schede dei neonati con malformazioni congenite. I Registri consentono di conoscere le variazioni delle patologie nello spazio e nel tempo, per le fluttuazioni a breve termine e a lungo termine. I Registri permettono di studiare con precisione l'incidenza di una patologia e di analizzare in modo sistematico e periodico la morbosità in rapporto con la mortalità.

Sulla base dei dati raccolti ogni Registro può condurre studi di diverso genere e con diversi obiettivi (9):

- studi descrittivi (es. prevalenze e incidenze);
- studi di sopravvivenza;
- studi prospettivi a partire da gruppi di popolazione delle Regioni interessate;

- analisi delle prevalenze (es. modelli di Poisson, modelli log-lineari e test del rapporto di verosimiglianza per confronti tra Registri);
- analisi delle prevalenze nel tempo (es. trend);
- analisi spaziale.

Cenni storici sugli RDC

Registro Lombardia

Si tratta di un Registro su base ospedaliera di recente istituzione che tuttavia può garantire una buona copertura delle nascite nelle Province di Como e Lecco, mentre per altre province vengono riportati i dati solo di alcuni ospedali dove sono attive le collaborazioni dei medici. Il Registro è riferito a circa 30.000 nascite per anno e, pur essendo su base completamente volontaria, è in progressiva espansione. Il Registro lombardo prevede la registrazione dei difetti congeniti alla nascita e nel corso della prima settimana di vita, segnalati da 32 punti nascita.

Registro Nord-Est Italia (NEI)

Nel gennaio 1981 inizia l'indagine epidemiologica sulle malformazioni congenite nella Regione Veneto, estesa nel 1983 all'ospedale di Bolzano e alla Regione Friuli-Venezia Giulia e, dal 1989, a tutto l'Alto Adige. Il protocollo di indagine del NEI prevede la registrazione dei difetti congeniti in periodo prenatale, alla nascita, e nel corso della prima settimana di vita, segnalati da 78 ospedali, per un totale di oltre 57.000 nati/anno. La copertura totale delle nascite è di oltre il 95% nella Regione Veneto e di poco inferiore nella Regione Friuli-Venezia Giulia e nelle Province di Trento e Bolzano.

Registro Emilia Romagna (IMER)

L'attività del Registro IMER inizia nel 1978, nell'ambito dell'azione concertata EUROCAT. Il protocollo di indagine IMER prevede la registrazione dei difetti della morfogenesi sospettati o identificati in periodo prenatale, alla nascita e nel corso della prima settimana di vita, segnalati da 56 punti nascita della Regione Emilia Romagna. Il denominatore è costituito dal totale dei nati nei centri partecipanti che coprono circa il 95% di tutti i nati nella Regione che sono circa 26.000 all'anno. Le interruzioni volontarie di gravidanza a seguito di diagnosi prenatale di malformazione sono oggetto di indagine dal 1996.

Registro Toscana (RTDC)

L'attività di rilevazione delle malformazioni congenite nella Regione Toscana inizia nel 1979, a seguito della proposta avanzata l'anno precedente da parte del Comitato per la Ricerca Medica della Comunità Economica Europea (CEE) alla Regione Toscana e alla Regione Emilia Romagna per partecipare alla azione concertata europea EUROCAT, quali rappresentanti per l'Italia.

Al fine di realizzare un Registro in un'area ben definita della Regione, venne scelta la Provincia di Firenze in quanto, oltre alla presenza di un importante polo universitario, già alcuni ospedali partecipavano ad attività di registrazione delle malformazioni congenite nell'ambito del

progetto finalizzato “Patologia perinatale e sue sequele” del Consiglio Nazionale delle Ricerche (CNR). Nel corso degli anni '80 un numero crescente di ospedali e di Unità Sanitarie Locali aveva attivato sistemi di registrazione dei difetti congeniti, aderendo al protocollo e alla metodologia di indagine EUROCAT. Dal 1992, si è passati dalla sorveglianza nella Provincia di Firenze alla copertura di oltre il 95% delle circa 25.000 nascite che attualmente avvengono nella Regione Toscana. Il protocollo di indagine RTDC prevede la registrazione dei difetti della morfogenesi sospettati o identificati in periodo prenatale, alla nascita e nel corso del primo anno di vita, segnalati da 38 punti nascita della Regione Toscana.

Registro Campania (RCDC)

L'attività del Registro RCDC inizia nel 1991 con 38 ospedali che partecipano attivamente al protocollo di indagine con una copertura di 38.000 nascite all'anno. Attualmente sono 60 gli ospedali che partecipano alle attività del Registro, con una copertura di oltre il 75% dei nati della Regione, pari a circa 50.000 nati all'anno. Il protocollo di indagine del RCDC prevede la registrazione dei difetti congeniti in periodo prenatale, alla nascita, e nel corso della prima settimana di vita.

Registro Sicilia (ISMAC)

L'attività del Registro ISMAC è iniziata nel 1991 per iniziativa di un gruppo di pediatri, neonatologi e ostetrici riuniti nell'associazione ASMAC di Catania, con il supporto dell'Osservatorio Epidemiologico della Regione Sicilia e dei responsabili degli altri RDC già esistenti. Il Registro ISMAC sorveglia attualmente circa 20.000 nascite l'anno nella Sicilia orientale, con una copertura complessiva di oltre il 75%, particolarmente elevata in alcune province (Catania, Siracusa). Il protocollo di indagine ISMAC prevede la registrazione dei difetti congeniti alla nascita, nel corso della prima settimana di vita e, dal 1999, delle IVG a seguito di diagnosi prenatale di malformazione, segnalati da circa 60 punti nascita. Poiché la copertura della Sicilia occidentale è inferiore al 50%, nel presente lavoro viene considerata la sola Sicilia orientale.

Per ulteriori approfondimenti sugli studi condotti dai singoli Registri si rimanda all'Appendice E che riporta la produzione bibliografica di ogni Registro.

METODOLOGIA APPLICATA ALL'ANALISI DELLE MCR

Nelle pagine che seguono sono riportate le applicazioni dei metodi di analisi spazio-temporale sulla sorveglianza delle MCR di varia tipologia e caratterizzate da una diversa frequenza nelle popolazioni in studio. Sono presentati i risultati delle analisi spazio-temporali delle prevalenze di 44 MCR, mediante analisi di Poisson per tassi (10), analisi del trend (11), analisi delle corrispondenze (12) e mappatura delle MCR tramite Rapporto Standardizzato di Morbosità (Standardized Mortality Ratio, *SMR*) (13) e modello bayesiano gerarchico di convoluzione gaussiana (14).

Criteri di selezione dei casi e loro rilevazione

A fini di definizione rappresentano oggetto di registrazione per i Registri:

1. IVG a seguito di diagnosi prenatale di MCR fino alla 24^a settimana di età gestazionale (IVG^a), per le quali viene compilata una apposita scheda di rilevazione;
2. morti fetali dalla 20^a settimana di gestazione (Nati Morti, NM);
3. Nati Vivi (NV) in cui la MCR viene accertata alla nascita o in periodo post-natale.

L'analisi è basata sui dati dei Registri, relativi alle MCR rilevate nei nati nel periodo 1992-1999, e in periodi diversi per quanto attiene le IVG^a.

Dalla Tabella 1 si può notare che tutti i Registri prevedono la registrazione dei casi per i nati vivi e i nati morti, e quattro Registri prevedono la registrazione delle IVG^a.

Tabella 1. Informazioni sui dati disponibili sulle MCR nel periodo 1992-1999 per ciascun Registro

Registro	MCR	
	alla nascita	nelle IVG ^a
Lombardia*	–	–
NEI	X	X
IMER	X	X**
RTDC	X	X
RCDC	X	X
ISMAC	X	–

* I dati lombardi sono disponibili solo per i nati per il periodo 1997-1999.

** Dati disponibili per il periodo 1996-1999.

I Registri su base di popolazione provvedono al recupero dei nati residenti che avvengono fuori Regione e all'esclusione dei casi da madre residente in altra Regione, mentre i Registri su base ospedaliera includono anche casi non residenti nel territorio di sorveglianza.

I denominatori (numero dei nati totali nella popolazione di riferimento) sono stati ottenuti attingendo ai valori riportati dai singoli Registri per i periodi oggetto di studio. I dati sono presenti in Tabella 2 suddivisa in Registri e anni di riferimento.

Tabella 2. Nascite annuali per Registro

Registri	1992	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	1992-1999	CR*
Lombardia	–	–	–	–	–	33.259	33.766	28.829	95.854	–
NEI	50.340	49.735	49.442	51.516	56.769	55.906	54.639	54.364	422.711	95%
IMER	25.042	24.533	25.886	26.359	28.873	28.859	20.928	24.003	204.483	95%
RTDC	26.268	25.803	25.089	25.201	25.772	26.709	26.803	27.093	208.738	95%
RCDC	37.080	40.236	43.237	43.951	46.658	50.458	51.568	46.721	359.909	75%
ISMAC	20.273	19.746	20.031	18.986	18.054	18.795	16.922	16.210	149.017	75%
Totale	159.003	160.053	163.685	166.013	176.126	213.986	204.626	197.220	1.440.712	–

* CR: Copertura Registri

Criteri per la selezione delle malformazioni congenite

Le malformazioni congenite incluse nel presente rapporto, oltre alla rarità supposta utilizzando il criterio in uso a livello comunitario (frequenza Ω 1/2000), sono state selezionate sulla base di alcuni criteri di priorità e rappresentano un primo set di condizioni per le quali è offerto un modello di analisi statistico-epidemiologica.

I principali criteri di selezione adottati sono stati:

- appartenere all’elenco delle Malattie Rare esentate dalla partecipazione al costo, allegato al DM n. 279/2001;
- essere oggetto di registrazione da parte dei Registri delle malformazioni congenite operanti in Italia;
- essere oggetto di sorveglianza da parte dei sistemi internazionali (ICBDMS e EUROCAT);
- essere di rilevante interesse per la diagnosi e il trattamento dei portatori;
- essere di interesse scientifico in termini di ricerca epidemiologica e biomedica.

La *sindrome di Down* è inclusa nonostante essa non sia una patologia rara secondo la definizione in uso a livello comunitario, per le stesse ragioni per le quali essa è stata inserita nell’elenco allegato al DM n. 279/2001, ovverosia per il rilevante impatto socio-sanitario.

Non tutte le condizioni soddisfano tutti i criteri, tuttavia la dichiarata soggettività delle scelte operate, che hanno prodotto un primo elenco di 44 condizioni, non deve far perdere di vista l’obiettivo primario che rimane quello di offrire un modello descrittivo e analitico in grado di rappresentare un punto di partenza per aumentare le conoscenze sulle altre numerose MCR.

Definizione dei dati e standardizzazione dei dataset

Le MCR oggetto di studio sono elencate in Tabella 3. Per la definizione della MCR e la relativa codifica, viene utilizzato il sistema EUROCAT a 6 cifre, estensione della British Paediatric Association Classification of Diseases (15), basato sulla IX revisione dell’International Classification of Diseases (ICD IX) (16). Per tutte le MCR oggetto di studio viene fornita una breve definizione riportata nel glossario alla fine del presente rapporto.

Tabella 3. Lista delle MCR oggetto di studio suddivise in gruppi secondo l'ordine dei rispettivi codici EUROCAT

Gruppo	MCR	codici EUROCAT
sistema nervoso	<i>Anencefalia</i>	7400.20-7400.40+7401.10-7401.90
	<i>Spina bifida</i>	7411.10-7419.90
	<i>Encefalocele</i>	7420.11-7420.99
	<i>Arinencefalia</i>	7422.61-7422.69
occhi	<i>Anoftalmia</i>	7430.10
	<i>Microftalmia</i>	7431.01
orecchi	<i>Anotia</i>	7440.10
	<i>Microtia</i>	7442.10
cardiovascolari	<i>Trasposizione grossi Vasi (TGV)</i>	7451.01-7451.03+7451.11
	<i>Tetralogia di Fallot</i>	7452.00
	<i>Canale atrio-ventricolare (CAV)</i>	7456.00-7456.90
	<i>Ipoplasia cuore sinistro</i>	7467.10-7467.90
	<i>Coartazione aorta</i>	7471.00-7471.90
digerente	<i>Atresia esofagea</i>	7503.00-7503.90
	<i>Atresia intestino tenue</i>	7511.01-7511.93
	<i>Atresia ano-rettale</i>	7512.01-7512.95
genitali	<i>Epispadia</i>	7526.11
	<i>Sesso indeterminato</i>	7527.01-7527.99
	<i>Agenesia renale</i>	7530.01+7530.11+7530.90
	<i>Rene policistico</i>	7531.01-7531.89
	<i>Estrofia vescica</i>	7535.01-7535.03
arti	<i>Polidattilia preassiale</i>	7550.11-7550.14+7550.25-7550.28
	<i>Difetti intercalari</i>	7552.11-7552.24+7553.11-7553.24+7554.10
	<i>Difetti longitudinali preassiali</i>	7552.61-7552.68+7553.61-7553.65
	<i>Difetti longitudinali postassiali</i>	7552.71-7552.74+7553.71-7553.74
	<i>Difetti trasversali</i>	7553.31-7553.58+7554.01+7554.20+ 7554.40+ 7553.01-7553.04+ 7552.01-7552.04+7552.31-7552.58
	<i>Artrogriposi</i>	7558.01-7558.04
	muscolo-scheletrici	<i>Atresia coane</i>
<i>Associazione CHARGE</i>		7480.21
<i>Sindrome di Goldenhar</i>		7560.61
<i>Osteocondrodiplosia</i>		7564.01-7564.20+7564.32-7564.90
<i>Acondroplasia</i>		7564.31
<i>Ernia diaframmatica</i>		7566.11-7566.19
<i>Onfalocele</i>		7567.01
<i>Gastroschisi</i>		7567.11
<i>Sequenza di Prune Belly</i>		7567.21
<i>Sindrome di Poland</i>		7568.01
cromosomiche	<i>Sindrome di Down</i>	7580.01-7580.91
	<i>Trisomia13</i>	7581.01-7581.12+7581.21+ 7581.31+7581.41+7581.91
	<i>Trisomia18</i>	7582.01+7582.02+7582.11+ 7582.12+7582.21+7582.91
altre	<i>Sindrome di Cornelia de Lange</i>	7598.21
	<i>Sindrome di Beckwith-Wiedemann</i>	7598.74
	<i>Associazione VATER</i>	7598.95
	<i>Sindrome da teratogeni</i>	7607.41+7607.61+7710.00+7711.00+7712.00

Per ogni soggetto malformato, il dataset utilizzato include le variabili indicate in Tabella 4.

Tabella 4. Variabili del dataset di base

Variabili	Valori assunti dalle variabili (<i>formato standardizzato</i>)
Nome Registro	Lombardia/NEI/IMER/RTDC/RCDC/ISMAC
Data di nascita	gg/mm/aaaa
Sesso*	m=1/f=2/indeterminato=3
Parto singolo o multiplo*	numero di nati
Tipo di evento	NV / NM / IVG ^a
Durata gestazione*	n. settimane
Peso alla nascita*	grammi
Comune di residenza madre	codice ISTAT (6 cifre)
Età materna*	anni
Tipo di associazione fra MCR	Isolata(I)/Associata(A)/Sindromica(S)
MCR	codice EUROCAT

* variabili utilizzate a scopo di rapporto descrittivo

I dati raccolti dai singoli Registri sono stati standardizzati utilizzando i codici della Tabella 3 e i formati della Tabella 4 (17), in quanto ogni Registro utilizza codifiche proprie per le variabili sopra elencate: il Registro IMER utilizza la codifica ICD-IX (5 cifre) per le patologie, mentre il Registro NEI utilizza la codifica ICD-IX con associato un proprio codice a 3 cifre. La standardizzazione è stata fatta per dare omogeneità durante la fase di costruzione del minimum dataset delle MCR dei Registri. La differenza di codifica delle MCR può provocare sottostime o sovrastime dei casi malformati estratti dagli archivi perché per alcune patologie che hanno codice EUROCAT diverso (es. *polidattilia preassiale* (7550.11-7550.14+7550.25-7550.28) e *polidattilia postassiale* (7550.01-7550.05+7550.21-7550.24)), il codice ICD-IX è lo stesso (*polidattilia* 7550.1-7550.2). Quindi per i Registri che utilizzano il codice ICD-IX, l'estrazione corretta dei casi di interesse che si sono verificati nel periodo oggetto di studio è stata eseguita facendo riferimento alla descrizione delle MCR (colonna 2 Tabella 3), estraendo i casi tramite rispettivo codice ICD-IX e infine associando quest'ultimo al corrispondente codice EUROCAT a 6 cifre. Nonostante questo accurato procedimento di estrazione, per alcuni Registri ci sono alcune MCR che non è stato possibile considerare. Nel Registro NEI non sono state considerate: *sexu indeterminato*, *rene policistico*, *ernia diaframmatica*. Nel Registro IMER non sono state considerate: *artrogriposi*, *osteocondrodisplasia*.

Le analisi che verranno condotte fanno riferimento alle MCR specifiche rilevate o nei casi con MCR isolate o in quelli plurimalformati. I casi con più MCR tra quelle selezionate entrano nell'analisi più volte; per esempio: a) se un caso ha 3 distinte MCR d'interesse, allora il soggetto malformato sarà presente 3 volte nel dataset; b) se un soggetto ha 4 MCR di cui solo 2 fanno parte del gruppo delle 44 selezionate, allora esso sarà presente 2 volte all'interno del dataset; c) se in un caso vengono riportati 3 codici riferibili ad una unica MCR d'interesse, allora il soggetto sarà presente una sola volta nel dataset.

RISULTATI DELLO STUDIO

L'analisi statistica si articola nella definizione dei seguenti elementi:

- prevalenze di base (*baseline*) nei nati e totali (nati+IVG^a);
- distribuzione in relazione al sesso;
- distribuzione per tipo di evento (nati vivi/nati morti);
- distribuzione in relazione al tipo di manifestazione (isolata, associata o sindromica) con valutazione di eterogeneità tra registri;
- distribuzione per gemellarità;
- distribuzione per peso nei nati, per età gestazionale e per età materna;
- trend del contributo delle IVG al totale delle MCR nel periodo 1992-1999.

Prevalenze di base (*baseline*) nei nati e totali (nati+IVG^a)

Una prima valutazione della distribuzione del fenomeno analizzato ha preso in considerazione la frequenza nei nati e nelle IVG, la prevalenza nei nati e totali (nati+IVG^a) e l'intervallo di confidenza (IC), per ciascuna delle 44 MCR selezionate. Questi dati sono illustrati per ogni registro.

Per il Registro Lombardia (Tabella 5) e il Registro ISMAC della Sicilia orientale (Tabella 6) la non disponibilità dei dati sulle IVG limita l'analisi ai nati. Al contrario i dati relativi a Registro Nord-Est Italia (NEI) (Tabella 7), Registro IMER dell'Emilia Romagna (Tabella 8), Registro Toscana (RTDC) (Tabella 9) e Registro Campania (RCDC) (Tabella 10), che includono le IVG, permettono una prima valutazione dell'impatto di queste nella dimensione del fenomeno. In Appendice B sono riportati gli andamenti delle prevalenze annuali sul totale dei nati + IVG^a.

Tabella 5. Registro Lombardia: frequenza e prevalenza nei nati per 44 MCR (periodo 1997-1999)

MCR	Nati n.	IVG ^a n.	Totale n.	Prevalenza nati x10 ⁴	IC 95%
<i>Anencefalia</i>	4	-	4	0,42	0,11-1,07
<i>Spina bifida</i>	25	-	25	2,61	1,59-3,63
<i>Encefalocele</i>	7	-	7	0,73	0,19-1,27
<i>Arinencefalia</i>	2	-	2	0,21	0,03-0,75
<i>Anoftalmia</i>	1	-	1	0,10	0,00-0,58
<i>Microftalmia</i>	10	-	10	1,04	0,40-1,69
<i>Anotia/Microtia</i>	11	-	11	1,15	0,47-1,83
<i>Trasposizione grossi vasi</i>	23	-	23	2,40	1,42-3,38
<i>Tetralogia di Fallot</i>	20	-	20	2,09	1,17-3,00
<i>Ipoplasia cuore sinistro</i>	3	-	3	0,31	0,06-0,91
<i>Canale atrio-ventricolare</i>	13	-	13	1,36	0,62-2,09
<i>Coartazione aorta</i>	16	-	16	1,67	0,85-2,49
<i>Atresia coane</i>	3	-	3	0,31	0,06-0,91
<i>Associazione CHARGE</i>	0	-	0	0,00	0,00-0,38
<i>Atresia esofagea</i>	38	-	38	3,96	2,70-5,22
<i>Atresia intestino tenue</i>	24	-	24	2,50	1,50-3,51
<i>Atresia ano-rettale</i>	27	-	27	2,82	1,75-3,88
<i>Epispadia</i>	1	-	1	0,10	0,00-0,58

segue

continua

MCR	Nati n.	IVG^a n.	Totale n.	Prevalenza nati x10⁴	IC 95%
<i>Sesso indeterminato</i>	3	-	3	0,31	0,06-0,91
<i>Agenesia renale</i>	24	-	24	2,50	1,50-3,51
<i>Rene policistico</i>	26	-	26	2,71	1,67-3,75
<i>Estrofia vescica</i>	0	-	0	0,00	0,00-0,38
<i>Polidattilia preassiale</i>	7	-	7	0,73	0,19-1,27
<i>Difetti longitudinali arti</i>	2	-	2	0,21	0,03-0,75
<i>Difetti trasversali arti</i>	10	-	10	1,04	0,40-1,69
<i>Artrogriposi</i>	6	-	6	0,63	0,13-1,13
<i>Sindrome di Goldenhar</i>	4	-	4	0,42	0,11-1,07
<i>Osteocondrodisplasia</i>	1	-	1	0,10	0,00-0,58
<i>Acondroplasia</i>	9	-	9	0,94	0,33-1,55
<i>Ernia diaframmatica</i>	22	-	22	2,30	1,34-3,25
<i>Onfalocele</i>	11	-	11	1,15	0,47-1,83
<i>Gastroschisi</i>	6	-	6	0,63	0,13-1,13
<i>Sequenza di Prune Belly</i>	0	-	0	0,00	0,00-0,38
<i>Sindrome di Poland</i>	3	-	3	0,31	0,06-0,91
<i>Sindrome di Down</i>	94	-	94	9,81	7,83-11,79
<i>Trisomia13</i>	4	-	4	0,42	0,11-1,07
<i>Trisomia18</i>	4	-	4	0,42	0,11-1,07
<i>Sindrome di Cornelia de Lange</i>	2	-	2	0,21	0,03-0,75
<i>Sindrome di Beckwith-Wiedemann</i>	2	-	2	0,21	0,03-0,75
<i>Associazione VATER</i>	2	-	2	0,21	0,03-0,75
<i>Sindrome da teratogeni</i>	4	-	4	0,42	0,11-1,07
Totale	474	-	474	49,45	45,01-53,89

Tabella 6. ISMAC: frequenza e prevalenza nei nati per 44 MCR rilevate (periodo 1992-1999)

MCR	Nati n.	IVG^a n.	Totale n.	Prevalenza nati x10⁴	IC 95%
<i>Anencefalia</i>	8	-	8	0,60	0,18-1,02
<i>Spina bifida</i>	39	-	39	2,94	2,02-3,86
<i>Encefalocele</i>	8	-	8	0,60	0,18-1,02
<i>Arinencefalia</i>	0	-	0	0,00	0,00-0,28
<i>Anoftalmia</i>	1	-	1	0,08	0,00-0,42
<i>Microftalmia</i>	5	-	5	0,38	0,12-0,88
<i>Anotia/Microtia</i>	5	-	5	0,38	0,12-0,88
<i>Trasposizione grossi vasi</i>	29	-	29	2,18	1,39-2,98
<i>Tetralogia di Fallot</i>	18	-	18	1,36	0,73-1,98
<i>Ipoplasia cuore sinistro</i>	14	-	14	1,05	0,50-1,61
<i>Canale atrio-ventricolare</i>	32	-	32	2,41	1,57-3,24
<i>Coartazione aorta</i>	22	-	22	1,66	0,96-2,35
<i>Atresia coane</i>	1	-	1	0,08	0,00-0,42
<i>Associazione CHARGE</i>	1	-	1	0,08	0,00-0,42
<i>Atresia esofagea</i>	32	-	32	2,41	1,57-3,24
<i>Atresia intestino tenue</i>	34	-	34	2,56	1,70-3,42
<i>Atresia ano-rettale</i>	38	-	38	2,86	1,95-3,77
<i>Epispadia</i>	2	-	2	0,15	0,02-0,54
<i>Sesso indeterminato</i>	6	-	6	0,45	0,09-0,81
<i>Agenesia renale</i>	12	-	12	0,90	0,39-1,41
<i>Rene policistico</i>	18	-	18	1,36	0,73-1,98
<i>Estrofia vescica</i>	2	-	2	0,15	0,02-0,54

segue

continua

MCR	Nati n.	IVG ^a n.	Totale n.	Prevalenza nati x10 ⁴	IC 95%
<i>Polidattilia preassiale</i>	10	-	10	0,75	0,29-1,22
<i>Difetti intercalari arti</i>	4	-	4	0,30	0,08-0,77
<i>Difetti longitudinali preassiali arti</i>	4	-	4	0,30	0,08-0,77
<i>Difetti longitudinali postassiali arti</i>	1	-	1	0,08	0,00-0,42
<i>Difetti trasversali arti</i>	19	-	19	1,43	0,79-2,07
<i>Artrogriposi</i>	5	-	5	0,38	0,12-0,88
<i>Sindrome di Goldenhar</i>	0	-	0	0,00	0,00-0,28
<i>Osteocondrodisplasia</i>	2	-	2	0,15	0,02-0,54
<i>Acondroplasia</i>	6	-	6	0,45	0,09-0,81
<i>Ernia diaframmatica</i>	20	-	20	1,51	0,85-2,17
<i>Onfalocele</i>	22	-	22	1,66	0,96-2,35
<i>Gastroschisi</i>	11	-	11	0,83	0,34-1,32
<i>Sequenza di Prune Belly</i>	1	-	1	0,08	0,00-0,42
<i>Sindrome di Poland</i>	1	-	1	0,08	0,00-0,42
<i>Sindrome di Down</i>	147	-	147	11,07	9,28-12,86
<i>Trisomia13</i>	1	-	1	0,08	0,00-0,42
<i>Trisomia18</i>	12	-	12	0,90	0,39-1,41
<i>Sindrome di Cornelia de Lange</i>	2	-	2	0,15	0,02-0,54
<i>Sindrome di Beckwith-Wiedemann</i>	2	-	2	0,15	0,02-0,54
<i>Associazione VATER</i>	0	-	0	0,00	0,00-0,28
<i>Sindrome da teratogeni</i>	0	-	0	0,00	0,00-0,28
Totale	597	-	597	44,95	41,35-48,55

Tabella 7. NEI: frequenza e prevalenza nei nati e totale, per 44 MCR rilevate (periodo 1992-1999)

MCR	Nati n.	IVG ^a n.	Totale n.	Prevalenza nati x 10 ⁴	IC 95%	Prevalenza Totale x10 ⁴	IC 95%
<i>Anencefalia</i>	13	81	94	0,31	0,14-0,47	2,22	1,77-2,67
<i>Spina bifida</i>	61	77	138	1,44	1,08-1,81	3,26	2,72-3,81
<i>Encefalocele</i>	9	27	36	0,21	0,07-0,35	0,85	0,57-1,13
<i>Arinencefalia</i>	7	33	40	0,17	0,04-0,29	0,95	0,65-1,24
<i>Anoftalmia</i>	5	5	10	0,12	0,04-0,28	0,24	0,09-0,38
<i>Microftalmia</i>	32	4	36	0,76	0,49-1,02	0,85	0,57-1,13
<i>Anotia/Microtia</i>	76	8	84	1,80	1,39-2,20	1,99	1,56-2,41
<i>Trasp. grossi vasi</i>	49	3	52	1,16	0,83-1,48	1,23	0,90-1,56
<i>Tetralogia di Fallot</i>	91	11	102	2,15	1,71-2,60	2,41	1,94-2,88
<i>Ipoplasi cuore sinistro</i>	37	16	53	0,88	0,59-1,16	1,25	0,92-1,59
<i>Canale atrio-ventricolare</i>	62	28	90	1,47	1,10-1,83	2,13	1,69-2,57
<i>Coartazione aorta</i>	55	2	57	1,30	0,96-1,64	1,35	1,00-1,70
<i>Atresia coane</i>	16	2	18	0,38	0,19-0,56	0,43	0,23-0,62
<i>Associazione CHARGE</i>	8	0	8	0,19	0,06-0,32	0,19	0,06-0,32
<i>Atresia esofagea</i>	102	3	105	2,41	1,94-2,88	2,48	2,01-2,96
<i>Atresia intestino tenue</i>	41	4	45	0,97	0,67-1,27	1,06	0,75-1,38
<i>Atresia ano-rettale</i>	100	25	125	2,37	1,90-2,83	2,96	2,44-3,48
<i>Epispadia</i>	8	0	8	0,19	0,06-0,32	0,19	0,06-0,32
<i>Sesso indeterminato</i>	non rilevato						
<i>Agenesia renale bilaterale</i>	18	18	36	0,43	0,23-0,62	0,85	0,57-1,13
<i>Rene policistico</i>	non rilevato						
<i>Estrofia vescica</i>	8	0	8	0,19	0,06-0,32	0,19	0,06-0,32
<i>Polidattilia preassiale</i>	69	3	72	1,63	1,25-2,02	1,70	1,31-2,10

segue

continua

MCR	Nati n.	IVG ^a n.	Totale n.	Prevalenza nati x 10 ⁴	IC 95%	Prevalenza Totale x10 ⁴	IC 95%
<i>Difetti intercalari arti</i>	22	6	28	0,52	0,30-0,74	0,66	0,42-0,91
<i>Difetti longitudinali arti (preassiali+postassiali)</i>	43	9	52	1,02	0,71-1,32	1,23	0,90-1,56
<i>Difetti trasversali arti</i>	104	22	126	2,46	1,99-2,93	2,98	2,46-3,50
<i>Artrogriposi</i>	7	13	20	0,17	0,04-0,29	0,47	0,27-0,68
<i>Sindrome di Goldenhar</i>	9	0	9	0,21	0,07-0,35	0,21	0,07-0,35
<i>Osteocondrodiplasia</i>	22	27	49	0,52	0,30-0,74	1,16	0,83-1,48
<i>Acondroplasia</i>	14	0	14	0,33	0,16-0,50	0,33	0,16-0,50
<i>Ernia diaframmatica</i>	non rilevato						
<i>Onfalocele</i>	23	42	65	0,54	0,32-0,77	1,54	1,16-1,91
<i>Gastroschisi</i>	5	17	22	0,12	0,04-0,28	0,52	0,30-0,74
<i>Sequenza di Prune Belly</i>	1	12	13	0,02	0,00-0,13	0,31	0,14-0,47
<i>Sindrome di Poland</i>	7	0	7	0,17	0,04-0,29	0,17	0,04-0,29
<i>Sindrome di Down</i>	396	288	684	9,37	8,45-10,29	16,18	14,9-17,39
<i>Trisomia13</i>	15	43	58	0,35	0,18-0,53	1,37	1,02-1,73
<i>Trisomia18</i>	28	84	112	0,66	0,42-0,91	2,65	2,16-3,14
<i>S. di Cornelia de Lange</i>	1	0	1	0,02	0,00-0,13	0,02	0,00-0,13
<i>S. di Beckwith-Wiedemann</i>	1	0	1	0,02	0,00-0,13	0,02	0,00-0,13
<i>Associazione VATER</i>	15	0	15	0,35	0,18-0,53	0,35	0,18-0,53
<i>S. da teratogeni</i>	2	9	11	0,05	0,01-0,17	0,26	0,11-0,41
Totale	1582	922	2504	37,71	35,86-39,56	60,09	57,76-62,42

Tabella 8. IMER: frequenza e prevalenza nei nati e totale, per 44 MCR rilevate (periodi 1992-1999 e 1996-1999)

MCR	Nati n. 92-99	IVG ^a n. 96-99	Totale n. 96-99	Prevalenza nati x10 ⁴ 1992-1999	IC 95%	Prevalenza totale x10 ⁴ 1996-1999	IC 95%
<i>Anencefalia</i>	10	13	19	0,49	0,19-0,79	1,85	1,02-2,68
<i>Spina bifida</i>	41	17	33	2,01	1,39-2,62	3,21	2,12-4,31
<i>Encefalocele</i>	7	3	7	0,34	0,09-0,60	0,68	0,18-1,19
<i>Arinencefalia</i>	12	5	14	0,59	0,25-0,92	1,36	0,65-2,08
<i>Anoftalmia</i>	4	1	3	0,20	0,05-0,50	0,29	0,06-0,85
<i>Microftalmia</i>	20	1	10	0,98	0,55-1,41	0,97	0,37-1,58
<i>Anotia/Microtia</i>	15	1	7	0,73	0,36-1,10	0,68	0,18-1,19
<i>Trasp. grossi vasi</i>	46	2	39	2,25	1,60-2,90	3,80	2,61-4,99
<i>Tetralogia di Fallot</i>	47	7	29	2,30	1,64-2,96	2,82	1,80-3,85
<i>Ipoplasia cuore sinistro</i>	36	7	26	1,76	1,19-2,34	2,53	1,56-3,51
<i>Canale atrioventricolare</i>	66	6	47	3,23	2,45-4,01	4,58	3,27-5,89
<i>Coartazione aorta</i>	49	2	28	2,40	1,73-3,07	2,73	1,72-3,74
<i>Atresia coane</i>	3	0	1	0,15	0,03-0,43	0,10	0,00-0,54
<i>Associazione CHARGE</i>	0	0	0	0,00	0,00-0,18	0,00	0,00-0,18
<i>Atresia esofagea</i>	73	1	33	3,57	2,75-4,39	3,21	2,12-4,31
<i>Atresia intestino tenue</i>	67	1	29	3,28	2,49-4,06	2,82	1,80-3,85
<i>Atresia ano-rettale</i>	55	7	30	2,69	1,98-3,40	2,92	1,88-3,97
<i>Epispadia</i>	1	0	0	0,05	0,00-0,27	0,00	0,00-0,04
<i>Sesso indeterminato</i>	11	0	5	0,54	0,22-0,86	0,49	0,16-1,14
<i>Agenesia renale</i>	71	9	41	3,47	2,66-4,28	3,99	2,77-5,22
<i>Rene policistico</i>	92	12	57	4,50	3,58-5,42	5,55	4,11-6,99
<i>Estrofia vescica</i>	4	0	3	0,20	0,05-0,50	0,29	0,06-0,85
<i>Polidattilia preassiale</i>	67	0	28	3,28	2,49-4,06	2,73	1,72-3,74

segue

continua

MCR	Nati n. 92-99	IVG ^a n. 96-99	Totale n. 96-99	Prevalenza nati x10 ⁴ 1992-1999	IC 95%	Prevalenza totale x10 ⁴ 1996-1999	IC 95%
<i>Difetti intercalari arti</i>	5	0	1	0,24	0,08-0,57	0,10	0,00-0,54
<i>Dif. long. preassiali arti</i>	9	2	5	0,44	0,15-0,73	0,49	0,16-1,14
<i>Dif. long. postassiali arti</i>	14	0	6	0,68	0,33-1,04	0,58	0,12-1,05
<i>Difetti trasversali arti</i>	42	3	23	2,05	1,43-2,68	2,24	1,32-3,16
<i>Artrogirosi</i>	non rilevato						
<i>Sindrome di Goldenhar</i>	11	0	8	0,39	0,12-0,66	0,78	0,24-1,32
<i>Osteocondrodisplasia</i>	non rilevato						
<i>Acondroplasia</i>	7	1	4	0,34	0,09-0,60	0,39	0,11-1,00
<i>Ernia diaframmatica</i>	59	5	30	2,89	2,15-3,62	2,92	1,88-3,97
<i>Onfalocele</i>	29	10	19	1,42	0,90-1,93	1,85	1,02-2,68
<i>Gastroschisi</i>	14	0	5	0,68	0,33-1,04	0,49	0,16-1,14
<i>Sequenza di Prune Belly</i>	3	2	4	0,15	0,03-0,43	0,39	0,11-1,00
<i>S. di Poland</i>	5	0	5	0,24	0,08-0,57	0,49	0,16-1,14
<i>Sindrome di Down</i>	181	67	152	8,85	7,56-10,14	14,81	12,45-17,16
<i>Trisomia13</i>	7	12	14	0,34	0,09-0,60	1,36	0,65-2,08
<i>Trisomia18</i>	10	17	21	0,49	0,19-0,79	2,05	1,17-2,92
<i>S. di Cornelia de Lange</i>	5	0	2	0,24	0,08-0,57	0,19	0,02-0,70
<i>S. di Beckwith-Wiedemann</i>	9	0	6	0,44	0,15-0,73	0,58	0,12-1,05
<i>Associazione VATER</i>	17	0	9	0,83	0,44-1,23	0,88	0,30-1,45
<i>S. da teratogeni</i>	18	5	12	0,88	0,47-1,29	1,17	0,51-1,83
Totale	1242	219	815	60,74	57,37-64,11	79,39	73,96-84,81

Tabella 9. RTDC: frequenza e prevalenza nei nati e totale, per 44 MCR rilevate (periodo 1992-1999)

MCR	Nati n.	IVG ^a n.	Totale n.	Prevalenza nati x10 ⁴	IC 95%	Prevalenza totale x10 ⁴	IC 95%
<i>Anencefalia</i>	6	44	50	0,29	0,06-0,52	2,40	1,73-3,06
<i>Spina bifida</i>	22	39	61	1,05	0,61-1,49	2,92	2,19-3,66
<i>Encefalocele</i>	13	9	22	0,62	0,28-0,96	1,05	0,61-1,49
<i>Arinencefalia</i>	6	9	15	0,29	0,06-0,52	0,72	0,35-1,08
<i>Anoftalmia</i>	1	0	1	0,05	0,00-0,27	0,05	0,00-0,27
<i>Microftalmia</i>	8	0	8	0,38	0,12-0,65	0,38	0,12-0,65
<i>Anotia/Microtia</i>	21	0	21	1,01	0,58-1,44	1,01	0,58-1,44
<i>Trasp. grossi vasi</i>	40	1	41	1,92	1,32-2,51	1,96	1,36-2,57
<i>Tetralogia di Fallot</i>	53	1	54	2,54	1,86-3,22	2,59	1,90-3,28
<i>Ipoplasia cuore sinistro</i>	35	7	42	1,68	1,12-2,23	2,01	1,40-2,62
<i>Canale atrioventricolare</i>	52	1	53	2,49	1,81-3,17	2,54	1,86-3,22
<i>Coartazione aorta</i>	57	0	57	2,73	2,02-3,44	2,73	2,02-3,44
<i>Atresia coane</i>	2	0	2	0,10	0,01-0,35	0,10	0,01-0,35
<i>Associazione CHARGE</i>	1	0	1	0,05	0,00-0,27	0,05	0,00-0,27
<i>Atresia esofagea</i>	39	1	40	1,87	1,28-2,45	1,92	1,32-2,51
<i>Atresia intestino tenue</i>	25	0	25	1,20	0,73-1,67	1,20	0,73-1,67
<i>Atresia ano-rettale</i>	38	4	42	1,82	1,24-2,40	2,01	1,40-2,62
<i>Epispadia</i>	7	0	7	0,34	0,09-0,58	0,34	0,09-0,58
<i>Sesso indeterminato</i>	12	2	14	0,57	0,25-0,90	0,67	0,32-1,02
<i>Agenesia renale</i>	56	8	64	2,68	1,98-3,39	3,07	2,31-3,82
<i>Rene policistico</i>	70	11	81	3,35	2,57-4,14	3,88	3,04-4,73
<i>Estrofia vescica</i>	7	0	7	0,34	0,09-0,58	0,34	0,09-0,58

segue

continua

MCR	Nati n.	IVG ^a n.	Totale n.	Prevalenza nati x10 ⁴	IC 95%	Prevalenza totale x10 ⁴	IC 95%
<i>Polidattilia preassiale</i>	18	1	19	0,86	0,46-1,26	0,91	0,50-1,32
<i>Difetti intercalari arti</i>	5	0	5	0,24	0,08-0,56	0,24	0,08-0,56
<i>Dif. long. preassiali arti</i>	5	1	6	0,24	0,08-0,56	0,29	0,11-0,63
<i>Dif. long. postassiali arti</i>	3	1	4	0,14	0,03-0,42	0,19	0,09-0,49
<i>Difetti trasversali arti</i>	56	7	63	2,68	1,98-3,39	3,02	2,27-3,76
<i>Artrogriposi</i>	10	0	10	0,48	0,18-0,78	0,48	0,18-0,78
<i>Sindrome di Goldenhar</i>	6	0	6	0,29	0,06-0,52	0,29	0,06-0,52
<i>Osteocondrodisplasia</i>	6	5	11	0,29	0,06-0,52	0,53	0,22-0,84
<i>Acondroplasia</i>	6	3	9	0,29	0,06-0,52	0,43	0,20-0,82
<i>Ernia diaframmatica</i>	21	3	24	1,01	0,58-1,44	1,14	0,68-1,60
<i>Onfalocele</i>	18	23	41	0,86	0,46-1,26	1,96	1,36-2,57
<i>Gastroschisi</i>	4	6	10	0,19	0,05-0,49	0,48	0,18-0,78
<i>Sequenza di Prune Belly</i>	5	2	7	0,24	0,08-0,56	0,34	0,09-0,58
<i>Sindrome di Poland</i>	3	0	3	0,14	0,03-0,42	0,14	0,03-0,42
<i>Sindrome di Down</i>	178	156	334	8,53	7,28-9,78	16,00	14,29-17,72
<i>Trisomia13</i>	6	9	15	0,29	0,06-0,52	0,72	0,35-1,08
<i>Trisomia18</i>	15	55	70	0,72	0,35-1,08	3,35	2,57-4,14
<i>S. di Cornelia de Lange</i>	1	0	1	0,05	0,00-0,27	0,05	0,00-0,27
<i>S. di Beckwith-Wiedemann</i>	2	0	2	0,10	0,01-0,35	0,10	0,01-0,35
<i>Associazione VATER</i>	3	0	3	0,14	0,03-0,42	0,14	0,03-0,42
<i>S. da teratogeni</i>	2	0	2	0,10	0,01-0,35	0,10	0,01-0,35
Totale	944	409	1353	45,22	42,35-48,10	64,82	61,33-68,21

Tabella 10. RCDC: frequenza e prevalenza nei nati e totale, per 44 MCR rilevate (periodo 1992-1999)

MCR	Nati n.	IVG ^a n.	Totale n.	Prevalenza nati x10 ⁴	IC 95%	Prevalenza totale x10 ⁴	IC 95%
<i>Anencefalia</i>	26	90	116	0,72	0,44-1,00	3,22	2,64-3,81
<i>Spina bifida</i>	77	52	129	2,14	1,66-2,62	3,58	2,97-4,20
<i>Encefalocele</i>	16	11	27	0,44	0,23-0,66	0,75	0,47-1,03
<i>Arinencefalia</i>	14	21	35	0,39	0,19-0,59	0,97	0,65-1,29
<i>Anoftalmia</i>	13	3	16	0,36	0,16-0,56	0,44	0,23-0,66
<i>Microftalmia</i>	6	2	8	0,17	0,03-0,30	0,22	0,07-0,38
<i>Anotia/Microtia</i>	37	1	38	1,03	0,70-1,36	1,06	0,72-1,39
<i>Trasp. grossi vasi</i>	56	5	61	1,56	1,15-1,96	1,69	1,27-2,12
<i>Tetralogia di Fallot</i>	93	7	100	2,58	2,06-3,11	2,78	2,23-3,32
<i>Ipoplasi cuore sinistro</i>	36	26	62	1,00	0,67-1,33	1,72	1,29-2,15
<i>Can. atrio-ventricolare</i>	46	21	67	1,28	0,91-1,65	1,86	1,42-2,31
<i>Coartazione aorta</i>	56	5	61	1,56	1,15-1,96	1,69	1,27-2,12
<i>Atresia coane</i>	2	0	2	0,06	0,01-0,20	0,06	0,01-0,20
<i>Associazione CHARGE</i>	0	0	0	0,00	0,00-0,10	0	0,00-0,10
<i>Atresia esofagea</i>	81	4	85	2,25	1,76-2,74	2,36	1,86-2,86
<i>Atresia intestino tenue</i>	63	8	71	1,75	1,32-2,18	1,97	1,51-2,43
<i>Atresia ano-rettale</i>	97	13	110	2,70	2,16-3,23	3,06	2,49-3,63
<i>Epispadia</i>	10	0	10	0,28	0,11-0,45	0,28	0,11-0,45
<i>Sesso indeterminato</i>	20	3	23	0,56	0,31-0,80	0,64	0,38-0,90
<i>Agnesia renale</i>	40	34	74	1,11	0,77-1,46	2,06	1,59-2,52

segue

continua

MCR	Nati n.	IVG ^a n.	Totale n.	Prevalenza nati x10 ⁴	IC 95%	Prevalenza totale x10 ⁴	IC 95%
<i>Rene policistico</i>	69	25	94	1,92	1,46-2,37	2,61	2,08-3,14
<i>Estrofia vescica</i>	10	0	10	0,28	0,11-0,45	0,28	0,11-0,45
<i>Polidattilia preassiale</i>	48	0	48	1,33	0,96-1,71	1,33	0,96-1,71
<i>Difetti intercalari arti</i>	14	1	15	0,39	0,19-0,59	0,42	0,21-0,63
<i>Dif. long. preassiali arti</i>	15	9	24	0,42	0,21-0,63	0,67	0,40-0,93
<i>Dif. long. postassiali arti</i>	5	3	8	0,14	0,05-0,32	0,22	0,07-0,38
<i>Difetti trasversali arti</i>	85	3	88	2,36	1,86-2,86	2,45	1,93-2,96
<i>Artrogriposi</i>	19	4	23	0,53	0,29-0,77	0,64	0,38-0,90
<i>Sindrome di Goldenhar</i>	5	0	5	0,14	0,05-0,32	0,14	0,05-0,32
<i>Osteocondrodysplasia</i>	12	18	30	0,33	0,14-0,52	0,83	0,54-1,13
<i>Acondroplasia</i>	11	2	13	0,31	0,13-0,49	0,36	0,16-0,56
<i>Ernia diaframmatica</i>	64	14	78	1,78	1,34-2,21	2,17	1,69-2,65
<i>Onfaloccele</i>	37	37	74	1,03	0,70-1,36	2,06	1,59-2,52
<i>Gastroschisi</i>	11	15	26	0,31	0,13-0,49	0,72	0,44-1,00
<i>Sequenza di Prune Belly</i>	1	5	6	0,03	0,00-0,15	0,17	0,03-0,30
<i>Sindrome di Poland</i>	3	0	3	0,08	0,02-0,24	0,08	0,02-0,24
<i>Sindrome di Down</i>	318	176	494	8,84	7,86-9,81	13,73	12,52-14,94
<i>Trisomia13</i>	11	15	26	0,31	0,13-0,49	0,72	0,44-1,00
<i>Trisomia18</i>	19	45	64	0,53	0,29-0,77	1,78	1,34-2,21
<i>S. di Cornelia de Lange</i>	4	1	5	0,11	0,03-0,28	0,14	0,05-0,32
<i>S. di Beckwith-Wiedemann</i>	6	0	6	0,17	0,03-0,30	0,17	0,03-0,30
<i>Associazione VATER</i>	0	0	0	0,00	0,00-0,10	0	0,00-0,10
<i>S. da teratogeni</i>	12	40	52	0,33	0,14-0,52	1,44	1,05-1,84
Totale	1568	719	2287	44,57	42,39-46,74	64,68	62,06-67,30

Distribuzione in relazione al sesso

L'analisi del rapporto tra generi (Tabella 11) evidenzia un significativo eccesso di maschi sia sul totale delle anomalie (+29%) sia su 24 delle 41 anomalie, mentre eccessi significativi di femmine emergono per quattro anomalie (*arinencefalia*, *CAV* – *canale atri-ventricolare* –, *associazione CHARGE*, *sindrome di Beckwith-Wiedemann*).

Le anomalie con rapporto più sbilanciato sono: *anotia*, *TGV*, *agenesia renale*, *estrofia vescica*, *difetti intercalari arti*, *sindrome di Goldenhar*, tutte con frequenza di maschi almeno doppia di quella delle femmine.

Di particolare interesse è il rapporto sbilanciato a sfavore delle femmine del *CAV* (0,58) che appare peculiare di questa MCR cardiovascolare, poiché si osserva un valore di 0,62 (M/F=66/106) nei casi con *CAV* nell'ambito della *sindrome di Down*, a fronte di 0,53 (M/F=49/92) nei *CAV* non sindromici.

La *sindrome di Down* è invece caratterizzata da un eccesso significativo di maschi del 20%, che aumenta al 28% se vengono esclusi i casi con *CAV* (M/F=990/773=1,28).

Tabella 11. Distribuzione delle MCR per sesso con sex ratio e IC 95%

MCR		M	F	IND.	Non rilevato	Totale	M/F	IC 95%
<i>Anencefalia</i>	n.	110	95	21	69	295	1,16	1,01-1,31
	%	37,29	32,2	7,12	23,39	100		
<i>Spina bifida</i>	n.	207	195	13	35	450	1,06	0,96-1,16
	%	46	43,33	2,89	7,78	100		
<i>Encefalocele</i>	n.	53	47	4	6	110	1,13	0,91-1,35
	%	48,18	42,73	3,64	5,45	100		
<i>Arinencefalia</i>	n.	35	56	6	12	109	0,63	0,45-0,80
	%	32,11	51,38	5,5	11,01	100		
<i>Anoftalmia</i>	n.	19	13	2	0	34	1,46	1,00-1,92
	%	55,88	38,24	5,88	0	100		
<i>Microftalmia</i>	n.	39	48	0	1	88	0,81	0,61-1,01
	%	44,32	54,55	0	1,13	100		
<i>Anotia</i>	n.	29	14	0	1	44	2,07	1,61-2,54
	%	65,91	31,82	0	2,27	100		
<i>Microtia</i>	n.	73	56	2	0	131	1,30	1,10-1,50
	%	55,73	42,75	1,52	0	100		
<i>Trasp. grossi vasi</i>	n.	169	79	0	6	254	2,13	1,94-2,31
	%	66,54	31,1	0	2,36	100		
<i>Tetralogia di Fallot</i>	n.	192	148	2	6	348	1,30	1,17-1,42
	%	55,17	42,53	0,57	1,73	100		
<i>Ipoplasi cuore sinistro</i>	n.	131	74	1	11	217	1,77	1,58-1,96
	%	60,37	34,1	0,46	5,07	100		
<i>Canale atrio-ventricolare</i>	n.	115	198	4	10	327	0,58	0,49-0,67
	%	35,17	60,55	1,22	3,06	100		
<i>Coartazione aorta</i>	n.	158	101	1	4	264	1,56	1,41-1,72
	%	59,85	38,26	0,38	1,51	100		
<i>Atresia coane</i>	n.	14	15	0	0	29	0,93	0,55-1,32
	%	48,28	51,72	0	0	100		
<i>Associazione CHARGE</i>	n.	3	7	0	0	10	0,43	0,00-0,91
	%	30	70	0	0	100		
<i>Atresia esofagea</i>	n.	215	157	1	1	374	1,37	1,25-1,49
	%	57,49	41,98	0,27	0,26	100		
<i>Atresia intestino tenue</i>	n.	136	124	2	5	267	1,10	0,97-1,23
	%	50,94	46,44	0,75	1,87	100		
<i>Atresia ano-rettale</i>	n.	238	149	10	7	404	1,60	1,47-1,73
	%	58,91	36,88	2,48	1,73	100		
<i>Sesso indeterminato</i>	n.	20	19	10	8	57	1,05	0,70-1,40
	%	35,09	33,33	17,54	14,04	100		
<i>Agenesia renale</i>	n.	200	71	9	10	290	2,82	2,61-3,02
	%	68,97	24,48	3,1	3,45	100		
<i>Rene policistico</i>	n.	193	120	1	9	323	1,61	1,46-1,75
	%	59,75	37,15	0,31	2,79	100		
<i>Estrofia vescica</i>	n.	24	7	0	0	31	3,43	2,71-4,15
	%	77,42	22,58	0	0	100		
<i>Polidattilia preassiale</i>	n.	142	81	0	0	223	1,75	1,57-1,93
	%	63,68	36,32	0	0	100		
<i>Difetti intercalari arti</i>	n.	36	17	2	2	57	2,12	1,92-2,32
	%	63,16	29,82	3,51	3,51	100		
<i>Difetti longitudinali arti</i>	n.	69	51	2	4	126	1,35	1,14-1,57
	%	54,76	40,48	1,59	3,17	100		

M: Maschi; F: Femmine; IND.: sesso indeterminato

segue

continua

MCR		M	F	IND.	Non rilevato	Totale	M/F	IC 95%
<i>Difetti trasversali arti</i>	n.	182	160	5	4	351	1,14	1,02-1,25
	%	51,85	45,58	1,42	1,15	100		
<i>Artrogriposi</i>	n.	34	27	1	2	64	1,26	0,96-1,56
	%	53,13	42,19	1,56	3,12	100		
<i>Sindrome di Goldenhar</i>	n.	25	10	0	0	35	2,50	1,93-3,07
	%	71,43	28,57	0	0	100		
<i>Osteocondrodisplasia</i>	n.	43	38	1	11	93	1,13	0,89-1,38
	%	46,24	40,86	1,08	11,82	100		
<i>Acondroplasia</i>	n.	38	21	0	0	59	1,81	1,44-2,18
	%	64,41	35,59	0	0	100		
<i>Ernia diaframmatica</i>	n.	120	82	0	6	208	1,46	1,29-1,64
	%	57,69	39,42	0	2,89	100		
<i>Onfalocele</i>	n.	127	85	10	30	252	1,49	1,32-1,66
	%	50,4	33,73	3,97	11,9	100		
<i>Gastroschisi</i>	n.	44	34	4	7	89	1,29	1,03-1,56
	%	49,44	38,2	4,49	7,87	100		
<i>Sindrome di Poland</i>	n.	14	8	0	0	22	1,75	1,13-2,37
	%	63,64	36,36	0	0	100		
<i>Sindrome di Down</i>	n.	1038	866	20	77	2001	1,20	1,15-1,25
	%	51,87	43,28	1	3,85	100		
<i>Trisomia13</i>	n.	61	48	6	8	123	1,27	1,05-1,49
	%	49,59	39,02	4,88	6,51	100		
<i>Trisomia18</i>	n.	126	116	12	35	289	1,09	0,95-1,22
	%	43,6	40,14	4,15	12,11	100		
<i>S. di Cornelia de Lange</i>	n.	6	10	0	0	16	0,60	0,17-1,03
	%	37,5	62,5	0	0	100		
<i>S. Beckwith-Wiedemann</i>	n.	8	14	0	0	22	0,57	0,22-0,92
	%	36,36	63,64	0	0	100		
<i>Associazione VATER</i>	n.	20	17	0	0	37	1,18	0,80-1,56
	%	54,05	45,95	0	0	100		
<i>S. da teratogeni</i>	n.	32	26	4	30	92	1,23	0,93-1,54
	%	34,78	28,26	4,35	32,61	100		
Totale	n.	4538	3504	156	417	8615	1,29	1,27-1,31
	%	52,67	40,67	1,81	4,85	100		

M: Maschi; F: Femmine; Ind: sesso indeterminato

Distribuzione per tipo di evento

Sul complesso delle MCR si osserva una percentuale pari al 2,37 di nati morti sui nati totali: nati vivi (NV) + nati morti (NM) (Tabella 12).

Nel dettaglio si osservano alcune MCR caratterizzate da una percentuale di natimortalità maggiore del 5% (*anencefalia, anoftalmia, artrogriposi, osteocondrodisplasia, onfalocele, gastroschisi, trisomia 13, trisomia 18*) e altre caratterizzate da una percentuale di natimortalità minore del 1% (*microftalmia, TGV, tetralogia di Fallot, ipoplasia cuore sinistro, CAV, coartazione aorta, atresia coane, associazione CHARGE, epispadia, sesso indeterminato, estrofia vescica, polidattilia preassiale, sindrome di Goldenhar, ernia diaframmatica, sequenza di Prune Belly, sindrome di Poland, sindrome di Cornelia de Lange, sindrome di Beckwith-Wiedemann, associazione VATER, sindrome da teratogeni*).

Tabella 12. Distribuzione dei casi di MCR per tipo di evento

MCR		NV	NM	IVG^a	Totale	% NM/Totale nati
<i>Anencefalia</i>	n.	42	25	228	295	37,31
	%	14,24	8,47	77,29	100	
<i>Spina bifida</i>	n.	259	6	185	450	2,26
	%	57,55	1,33	41,12	100	
<i>Encefalocele</i>	n.	59	1	50	110	1,67
	%	53,64	0,91	45,45	100	
<i>Arinencefalia</i>	n.	39	2	68	109	4,88
	%	35,78	1,84	62,38	100	
<i>Anoftalmia</i>	n.	23	2	9	34	8,00
	%	67,65	5,88	26,47	100	
<i>Microftalmia</i>	n.	81	0	7	88	0,00
	%	92,05	0	7,95	100	
<i>Anotia</i>	n.	38	1	5	44	2,56
	%	86,36	2,27	11,37	100	
<i>Microtia</i>	n.	124	2	5	131	1,59
	%	94,66	1,53	3,81	100	
<i>Trasposizione grossi vasi</i>	n.	242	1	11	254	0,41
	%	95,28	0,39	4,33	100	
<i>Tetralogia di Fallot</i>	n.	321	1	26	348	0,31
	%	92,24	0,29	7,47	100	
<i>Ipoplasia cuore sinistro</i>	n.	160	1	56	217	0,62
	%	73,73	0,46	25,81	100	
<i>Canale atrio-ventricolare</i>	n.	270	1	56	327	0,37
	%	82,57	0,31	17,12	100	
<i>Coartazione aorta</i>	n.	255	0	9	264	0,00
	%	96,59	0	3,41	100	
<i>Atresia coane</i>	n.	27	0	2	29	0,00
	%	93,1	0	6,9	100	
<i>Associazione CHARGE</i>	n.	10	0	0	10	0,00
	%	100	0	0	100	
<i>Atresia esofagea</i>	n.	361	4	9	374	1,10
	%	96,52	1,07	2,41	100	
<i>Atresia intestino tenue</i>	n.	247	7	13	267	2,76
	%	92,51	2,62	4,87	100	
<i>Atresia ano-rettale</i>	n.	350	5	49	404	1,41
	%	86,63	1,24	12,13	100	
<i>Epispadia</i>	n.	29	0	0	29	0,00
	%	100	0	0	100	
<i>Sesso indeterminato</i>	n.	52	0	5	57	0,00
	%	91,23	0	8,77	100	
<i>Agenesia renale</i>	n.	214	7	69	290	3,17
	%	73,79	2,41	23,8	100	
<i>Rene policistico</i>	n.	270	5	48	323	1,82
	%	83,59	1,55	14,86	100	
<i>Estrofia vescica</i>	n.	31	0	0	31	0,00
	%	100	0	0	100	
<i>Polidattilia preassiale</i>	n.	219	0	4	223	0,00
	%	98,21	0	1,79	100	
<i>Difetti intercalari arti</i>	n.	49	1	7	57	2,00
	%	85,96	1,76	12,28	100	
<i>Difetti longitudinali arti</i>	n.	98	3	25	126	2,97
	%	77,78	2,38	19,84	100	

 NV: Nati Vivi; NM: Nati Morti; IVG^a:casi nelle IVG; % NM/Totale nati: natimortalità

segue

continua

MCR		NV	NM	IVG ^a	Totale	% NM/Totale nati
<i>Difetti trasversali arti</i>	n.	310	6	35	351	1,90
	%	88,31	1,71	9,98	100	
<i>Artrogriposi</i>	n.	39	8	17	64	17,02
	%	60,94	12,5	26,56	100	
<i>Sindrome di Goldenhar</i>	n.	35	0	0	35	0,00
	%	100	0	0	100	
<i>Osteocondrodisplasia</i>	n.	37	6	50	93	13,95
	%	39,78	6,45	53,77	100	
<i>Acondroplasia</i>	n.	51	2	6	59	3,77
	%	86,44	3,39	10,17	100	
<i>Ernia diaframmatica</i>	n.	185	1	22	208	0,54
	%	88,94	0,48	10,58	100	
<i>Onfalocele</i>	n.	127	13	112	252	9,29
	%	50,4	5,16	44,44	100	
<i>Gastroschisi</i>	n.	47	4	38	89	7,84
	%	52,81	4,49	42,7	100	
<i>Sequenza di Prune Belly</i>	n.	11	0	21	32	0,00
	%	34,38	0	65,62	100	
<i>Sindrome di Poland</i>	n.	22	0	0	22	0,00
	%	100	0	0	100	
<i>Sindrome di Down</i>	n.	1294	20	687	2001	1,52
	%	64,67	1	34,33	100	
<i>Trisomia13</i>	n.	38	6	79	123	13,64
	%	30,89	4,88	64,23	100	
<i>Trisomia18</i>	n.	78	10	201	289	11,36
	%	26,99	3,46	69,55	100	
<i>S. di Cornelia de Lange</i>	n.	15	0	1	16	0,00
	%	93,75	0	6,25	100	
<i>S. di Beckwith-Wiedemann</i>	n.	22	0	0	22	0,00
	%	100	0	0	100	
<i>Associazione VATER</i>	n.	37	0	0	37	0,00
	%	100	0	0	100	
<i>Sindrome da teratogeni</i>	n.	38	0	54	92	0,00
	%	41,3	0	58,7	100	
Totale	n.	6256	151	2269	8676	2,37
	%	72,09	1,75	26,16	100	

NV: Nati Vivi; NM: Nati Morti; IVG^a:casi nelle IVG; % NM/Totale nati: natimortalità

Distribuzione in relazione al tipo di manifestazione

Nella Tabella 13 si notano le disomogeneità tra Registri testate utilizzando la statistica chiquadro per quanto riguarda la classificazione delle MCR in Isolate (I), Associate (A), Sindromiche (S). Le motivazioni per le disomogeneità tra Registri in alcune delle MCR sono riconducibili ai seguenti motivi:

- differenze tra Registri della prevalenza totale;
- diverso peso delle IVG^a tra i Registri;
- diversità diagnostiche tra i Registri;
- diversità di classificazione tra Registri (esempio *difetti degli arti*).

Nell'Appendice A sono riportati i dati relativi alla distribuzione delle MCR in relazione al tipo di manifestazione (I/A/S) in riferimento sia al totale che ai singoli Registri.

Tabella 13. Distribuzione MCR per associazione con informazione su eterogeneità tra Registri

MCR nei Nati e nelle IVG ^a	Associazione				Capacità diagnostica A/(I+A) %	Eterogeneità tra	
	I	A	S	Totale		NEI, RTDC, RCDC 1992-1999	NEI, IMER, RTDC, RCDC 1996-1999
<i>Anencefalia</i>	n. 257	28	10	295	9,82	sì	sì
	% 87,12	9,49	3,39	100			
<i>Spina bifida</i>	n. 345	79	26	450	18,63	sì	no
	% 76,67	17,56	5,77	100			
<i>Encefalocele</i>	n. 73	21	16	110	22,34	sì	no
	% 66,36	19,09	14,55	100			
<i>Arinencefalia</i>	n. 41	17	51	109	29,31	sì	sì
	% 37,61	15,6	46,79	100			
<i>Anoftalmia</i>	n. 12	15	7	34	55,56	no	no
	% 35,29	44,12	20,59	100			
<i>Microftalmia</i>	n. 34	26	28	88	43,33	sì	sì
	% 38,64	29,55	31,81	100			
<i>Anotia</i>	n. 26	12	6	44	31,58	no	no
	% 59,09	27,27	13,64	100			
<i>Microtia</i>	n. 72	28	31	131	28,00	no	no
	% 54,96	21,37	23,67	100			
<i>Trasp. grossi vasi</i>	n. 217	28	9	254	11,43	no	no
	% 85,43	11,02	3,55	100			
<i>Tetralogia di Fallot</i>	n. 262	42	44	348	13,82	sì	no
	% 75,29	12,07	12,64	100			
<i>Ipoplasia cuore sinistro</i>	n. 163	21	33	217	11,41	no	no
	% 75,12	9,68	15,2	100			
<i>Canale atrio-ventricolare</i>	n. 88	36	203	327	29,03	sì	no
	% 26,91	11,01	62,08	100			
<i>Coartazione aorta</i>	n. 209	36	19	264	14,69	no	no
	% 79,17	13,64	7,19	100			
<i>Atresia coane</i>	n. 6	11	12	29	64,71	sì	no
	% 20,69	37,93	41,38	100			
<i>Associazione CHARGE</i>	n. 0	0	10	10			
	% 0	0	100	100			
<i>Atresia esofagea</i>	n. 230	91	53	374	28,35	sì	sì
	% 61,5	24,33	14,17	100			
<i>Atresia intestino tenue</i>	n. 173	42	52	267	19,53	sì	no
	% 64,79	15,73	19,48	100			
<i>Atresia ano-rettale</i>	n. 195	144	65	404	42,48	sì	sì
	% 48,27	35,64	16,09	100			
<i>Epispadia</i>	n. 22	6	1	29	21,43	no	no
	% 75,86	20,69	3,45	100			
<i>Sesso indeterminato</i>	n. 29	16	12	57	35,56	no	no
	% 50,88	28,07	21,05	100			
<i>Agenesia renale</i>	n. 168	84	38	290	33,33	no	sì
	% 57,93	28,97	13,1	100			
<i>Rene policistico</i>	n. 235	58	30	323	19,80	no	no
	% 72,76	17,96	9,28	100			
<i>Estrofia vescica</i>	n. 18	7	6	31	28,00	sì	sì
	% 58,06	22,58	19,36	100			

Capacità diagnostica: % di forme associate sul totale delle forme isolate + associate che è stata calcolata escludendo le forme sindromiche. Eterogeneità: test chiquadro per differenze tra Registri (sì: differenze significative al 95%, no: differenze non significative).

segue

continua

MCR nei Nati e nelle IVG ^a		Associazione				Capacità diagnostica A/(I+A) %	Eterogeneità tra	
		I	A	S	Totale		NEI, RTDC, RCDC 1992-1999	NEI, IMER, RTDC, RCDC 1996-1999
<i>Polidattilia preassiale</i>	n.	180	28	15	223	13,46	sì	no
	%	80,72	12,56	6,72	100			
<i>Difetti intercalari arti</i>	n.	33	16	8	57	32,65	no	no
	%	57,89	28,07	14,04	100			
<i>Difetti longitudinali arti</i>	n.	57	39	30	126	40,63	sì	no
	%	45,25	30,95	23,80	100			
<i>Difetti trasversali arti</i>	n.	255	63	33	351	19,81	sì	sì
	%	72,65	17,95	9,4	100			
<i>Artrogriposi</i>	n.	7	13	44	64	65,00	sì	sì
	%	10,94	20,31	68,75	100			
<i>Sindrome di Goldenhar</i>	n.	0	0	35	35			
	%	0	0	100	100			
<i>Osteocondrodisplasia</i>	n.	0	0	93	93			
	%	0	0	100	100			
<i>Acondroplasia</i>	n.	0	0	59	59			
	%	0	0	100	100			
<i>Ernia diaframmatica</i>	n.	148	50	10	208	25,25	no	no
	%	71,15	24,04	4,81	100			
<i>Onfalocoele</i>	n.	131	68	53	252	34,17	no	no
	%	51,98	26,98	21,04	100			
<i>Gastroschisi</i>	n.	60	20	9	89	25,00	no	no
	%	67,42	22,47	10,11	100			
<i>Sequenza di Prune Belly</i>	n.	5	7	20	32	58,33	sì	sì
	%	15,63	21,88	62,49	100			
<i>Sindrome di Poland</i>	n.	0	0	22	22			
	%	0	0	100	100			
<i>Sindrome di Down</i>	n.	0	0	2001	2001			
	%	0	0	100	100			
<i>Trisomia13</i>	n.	0	0	123	123			
	%	0	0	100	100			
<i>Trisomia18</i>	n.	0	0	289	289			
	%	0	0	100	100			
<i>S. di Cornelia de Lange</i>	n.	0	0	16	16			
	%	0	0	100	100			
<i>S. di Beckwith-Wiedemann</i>	n.	0	0	22	22			
	%	0	0	100	100			
<i>Associazione VATER</i>	n.	0	0	37	37			
	%	0	0	100	100			
<i>S. da teratogeni</i>	n.	0	0	92	92			
	%	0	0	100	100			

Capacità diagnostica: % di forme associate sul totale delle forme isolate + associate che è stata calcolata escludendo le forme sindromiche. Eterogeneità: test chiquadro per differenze tra Registri (sì: differenze significative al 95%, no: differenze non significative).

Distribuzione per gemellarità

Dalla Tabella 14 si nota che, la percentuale di parti multipli sul totale delle MCR è 3,23, ma alcune MCR hanno una gemellarità maggiore del 5% (*anencefalia, encefalocoele, anotia, microtia, atresia intestino tenue, sesso indeterminato, rene policistico, difetti trasversali degli arti, sindrome*

di Goldenhar, sequenza di Prune Belly, sindrome di Cornelia de Lange, associazione VATER) a fronte di altre con percentuale di nascite multiple minore del 2% (CAV, atresia coane, associazione CHARGE, polidattilia preassiale, osteocondrodiplosia, sindrome di Poland, sindrome di Down, trisomia 13, trisomia 18, sindrome di Beckwith-Wiedemann, sindrome da teratogeni).

Tabella 14. Distribuzione delle MCR per gemellarità

MCR		Parti			
		singoli	multipli	non rilevati	totale
Anencefalia	n.	198	21	76	295
	%	67,12	7,12	25,76	100
Spina bifida	n.	358	10	82	450
	%	79,56	2,22	18,22	100
Encefalocele	n.	78	6	26	110
	%	70,91	5,45	23,64	100
Arinencefalia	n.	76	3	30	109
	%	69,72	2,75	27,53	100
Anoftalmia	n.	29	1	4	34
	%	85,29	2,94	11,77	100
Microftalmia	n.	80	3	5	88
	%	90,91	3,41	5,68	100
Anotia	n.	38	3	3	44
	%	86,36	6,82	6,82	100
Microtia	n.	119	8	4	131
	%	90,84	6,11	3,05	100
Trasp. grossi vasi	n.	235	12	7	254
	%	92,52	4,72	2,76	100
Tetralogia di Fallot	n.	314	12	22	348
	%	90,23	3,45	6,32	100
Ipoplasi cuore sinistro	n.	187	6	24	217
	%	86,18	2,76	11,06	100
Canale atrio-ventricolare	n.	295	4	28	327
	%	90,21	1,22	8,57	100
Coartazione aorta	n.	248	8	8	264
	%	93,94	3,03	3,03	100
Atresia coane	n.	27	0	2	29
	%	93,1	0	6,9	100
Associazione CHARGE	n.	10	0	0	10
	%	100	0	0	100
Atresia esofagea	n.	359	12	3	374
	%	95,99	3,21	0,8	100
Atresia intestino tenue	n.	249	14	4	267
	%	93,26	5,24	1,5	100
Atresia ano-rettale	n.	361	17	26	404
	%	89,36	4,21	6,43	100
Epispadia	n.	28	1	0	29
	%	96,55	3,45	0	100
Sesso indeterminato	n.	53	4	0	57
	%	92,98	7,02	0	100
Agenesia renale	n.	261	11	18	290
	%	90	3,79	6,21	100
Rene policistico	n.	304	17	2	323
	%	94,12	5,26	0,62	100
Estrofia vescica	n.	30	1	0	31
	%	96,77	3,23	0	100

segue

continua

MCR		Parti			
		singoli	multipli	non rilevati	totale
<i>Polidattilia preassiale</i>	n.	217	3	3	223
	%	97,31	1,35	1,34	100
<i>Difetti intercalari arti</i>	n.	47	2	8	57
	%	82,46	3,51	14,03	100
<i>Difetti longitudinali arti</i>	n.	113	5	8	126
	%	89,68	3,97	6,35	100
<i>Difetti trasversali arti</i>	n.	310	19	22	351
	%	88,32	5,41	6,27	100
<i>Artrogriposi</i>	n.	49	2	13	64
	%	76,56	3,13	20,31	100
<i>Sindrome di Goldenhar</i>	n.	32	3	0	35
	%	91,43	8,57	0	100
<i>Osteocondrodisplasia</i>	n.	67	0	26	93
	%	72,04	0	27,96	100
<i>Acondroplasia</i>	n.	56	2	1	59
	%	94,92	3,39	1,69	100
<i>Ernia diaframmatica</i>	n.	198	9	1	208
	%	95,19	4,33	0,48	100
<i>Onfalocele</i>	n.	201	11	40	252
	%	79,76	4,37	15,87	100
<i>Gastroschisi</i>	n.	71	3	15	89
	%	79,78	3,37	16,85	100
<i>Sequenza di Prune Belly</i>	n.	15	4	13	32
	%	46,88	12,5	40,62	100
<i>Sindrome di Poland</i>	n.	22	0	0	22
	%	100	0	0	100
<i>Sindrome di Down</i>	n.	1696	34	271	2001
	%	84,76	1,7	13,54	100
<i>Trisomia13</i>	n.	84	1	38	123
	%	68,29	0,81	30,9	100
<i>Trisomia18</i>	n.	212	4	73	289
	%	73,36	1,38	25,26	100
<i>Sindrome di Cornelia de Lange</i>	n.	15	1	0	16
	%	93,75	6,25	0	100
<i>Sindrome di Beckwith-Wiedemann</i>	n.	22	0	0	22
	%	100	0	0	100
<i>Associazione VATER</i>	n.	35	2	0	37
	%	94,59	5,41	0	100
<i>Sindrome da teratogeni</i>	n.	81	1	10	92
	%	88,04	1,09	10,87	100
Totale	n.	7480	280	916	8676
	%	86,21	3,23	10,56	100

Distribuzione per peso nei nati, età gestazionale ed età materna

Dalla Tabella 15 si evince che nel periodo gestazionale che va dalla 34^a alla 36^a settimana il peso in grammi dei casi alla nascita supera in media i 2500 g per *spina bifida*, *microftalmia*, *trasposizione grossi vasi*, *polidattilia preassiale*, *sindrome di Down* e *sindrome di Beckwith-Wiedemann*.

Tabella 15. Peso medio, età gestazione media, età materna media per MCR

MCR	Peso (in grammi) dei casi alla nascita per EG								EG dei casi nati		Età madre casi totali	
	<34 sett.		34-36 sett.		37-38 sett.		Ø39 sett.		σ	DS	σ	DS
	σ	DS	σ	DS	σ	DS	σ	DS				
<i>Anencefalia</i>	896,6	436,0	1669,6	892,5	2592,9	767,1	2244,6	903,2	35,9	4,3	29,3	5,3
<i>Spina bifida</i>	1430,0	533,1	2596,2	630,6	2932,9	482,3	2967,1	620,8	37,7	2,5	29,4	5,5
<i>Encefalocele</i>	1626,7	870,2	2386,7	408,4	3051,8	487,6	3014,6	862,5	38,1	3,0	29,9	5,1
<i>Arinencefalia</i>	1380,0	521,6	1965,6	704,8	2848,8	409,1	2955,8	770,3	35,7	3,3	30,9	6,0
<i>Anoftalmia</i>	1360,0		2423,3	637,9	2978,9	478,1	3292,2	560,9	37,7	2,4	31,0	5,1
<i>Microftalmia</i>	1423,3	617,1	2674,0	392,2	2340,1	624,6	3201,6	541,2	38,2	3,1	30,6	5,7
<i>Anotia</i>	1740,0	56,6	2453,3	863,2	2645,0	743,8	3059,0	406,2	38,6	3,2	29,8	5,6
<i>Microtia</i>	1130,0	458,1	2048,4	676,9	2939,3	579,6	3208,5	519,3	38,4	2,8	30,4	4,7
<i>Trasp. grossi vasi</i>	1606,7	911,2	2758,3	706,5	2842,4	500,4	3260,3	544,4	38,6	2,4	29,9	5,5
<i>Tetralogia di Fallot</i>	1484,4	428,4	2419,1	422,4	2805,4	647,1	3096,2	568,4	38,4	2,6	29,9	5,8
<i>Ipoplasi cuore sin.</i>	1572,0	415,5	2443,8	468,1	2860,0	608,0	3180,6	518,8	38,7	2,2	29,8	5,4
<i>Can. atrioventricolare</i>	1672,0	608,1	2402,4	558,0	2848,7	541,6	2987,6	678,7	38,1	2,4	31,5	6,0
<i>Coartazione aorta</i>	1918,6	708,4	2248,4	453,6	2949,6	673,3	3249,2	677,5	38,5	2,2	29,5	5,3
<i>Atresia coane</i>	1285,8	501,1	2153,3	482,9	2852,5	485,0	3021,7	427,7	36,8	3,6	28,6	4,5
<i>Ass. CHARGE</i>	1360,0	777,8	2430,0	84,9	2700,0	357,9	2401,7	500,0	35,8	3,6	30,2	4,1
<i>Atresia esofagea</i>	1472,8	480,8	2035,5	403,3	2531,0	458,3	3051,9	508,5	37,4	3,2	30,5	5,4
<i>Atresia intest. tenue</i>	1752,0	617,6	2375,3	445,4	2788,3	509,6	2983,4	574,7	36,4	2,8	29,6	6,4
<i>Atresia ano-rettale</i>	1381,1	521,3	2169,8	556,1	2635,3	569,1	3202,0	559,1	38,1	2,9	29,9	5,2
<i>Epispadia</i>			2380,0		3284,0	249,1	3534,9	408,7	39,5	1,8	28,6	4,7
<i>Sesso indeterminato</i>	2283,8	800,4	2261,1	808,2	2588,0	351,3	3011,0	542,3	36,8	3,3	29,0	4,6
<i>Agenesia renale</i>	1410,0	490,1	2269,2	550,9	2734,8	497,0	3163,3	546,4	37,9	3,3	29,1	5,1
<i>Rene policistico</i>	1641,5	610,2	2484,7	548,1	3118,4	528,8	3184,0	766,4	38,0	2,6	30,0	5,6
<i>Estrofia vescica</i>	1650,0		2400,0		3262,0	520,1	3342,3	451,0	39,1	2,0	29,7	4,9
<i>Polidattilia preassiale</i>	1093,3	312,4	2530,7	614,2	3031,1	402,3	3349,9	470,8	38,8	2,4	28,8	5,7
<i>Difetti intercalari arti</i>	2300,0	424,3	1887,5	667,8	2524,0	609,7	3000,4	871,6	38,7	2,3	28,6	4,6
<i>Dif. Longitudinali arti</i>	1509,1	507,2	2114,2	624,9	2604,5	721,1	3076,1	379,2	38,0	3,1	30,9	5,3
<i>Difetti trasversali arti</i>	1233,8	638,7	2365,3	738,8	2832,9	563,2	3235,6	489,8	38,4	2,8	29,8	4,9
<i>Artrogriposi</i>	1231,4	242,0	1964,4	802,4	2883,6	479,3	2962,9	385,1	37,1	3,8	30,0	5,6
<i>S. di Goldenhar</i>	880,0		1666,0	674,2	2465,0	608,8	3200,0	474,8	37,8	2,5	31,6	4,8
<i>Osteocondroplasia</i>	1572,5	444,7	2492,0	889,1	2775,0	355,2	3001,8	696,5	37,3	3,7	30,4	4,9
<i>Acondroplasia</i>	1675,0	997,0	2415,8	353,2	3120,4	322,2	3120,5	565,5	38,2	2,4	30,6	5,7
<i>Ernia diaframmatica</i>	1620,4	287,0	2283,7	592,2	2844,4	569,7	3089,3	501,2	37,9	2,5	29,3	5,6
<i>Onfalocele</i>	1393,8	421,7	2258,2	587,2	2949,8	811,6	2983,1	796,2	37,1	3,3	30,7	5,9
<i>Gastroschisi</i>	1276,7	693,3	2335,0	387,5	2430,6	564,3	2228,5	803,7	35,9	3,0	27,2	6,1
<i>Sequenza Prune Belly</i>	900,0		2465,0	176,8	3305,0	417,2	2792,5	602,4	37,3	3,7	29,2	4,5
<i>Sindrome di Poland</i>					3025,7	463,0	3300,0	204,9	39,3	1,5	30,3	4,8
<i>Sindrome di Down</i>	1517,3	677,8	2507,1	500,3	2894,2	450,3	3041,9	550,2	37,6	2,6	33,7	6,0
<i>Trisomia13</i>	1236,7	349,3	1896,0	585,2	2780,0	509,6	2651,1	607,4	36,8	2,6	32,7	5,5
<i>Trisomia18</i>	794,0	306,6	1358,0	318,7	1742,0	327,4	2194,4	500,0	36,9	4,4	34,6	6,5
<i>S. Cornelia de Lange</i>	1100,0		1821,3	249,5	1790,0	355,1	2653,3	962,5	37,4	2,6	30,7	4,0
<i>S. Beck.-Wiedemann</i>	2706,5	923,4	3090,0	890,3	3688,9	719,3	3465,0	493,7	37,1	2,7	29,7	5,5
<i>Assoc. VATER</i>	1140,0	815,0	2203,4	464,9	2379,0	401,8	3073,2	389,9	36,8	2,9	30,1	5,6
<i>S. da teratogeni</i>	1140,0	155,6	2314,5	589,6	2775,0	899,0	2799,7	728,6	37,5	2,8	27,2	5,3

EG: Età gestazionale; σ: media; DS: Deviazione Standard.

Nell'intervallo che va dalla 37^a alla 38^a settimana vengono in media superati i 2500 g in tutte le malformazioni tranne che in *sindrome di Goldenhar*, *gastroschisi*, *trisomia18*, *sindrome di Cornelia de Lange*, *associazione VATER*.

L'età materna in media superiore ai 31 anni si rileva per il *canale atrio-ventricolare*, *sindrome di Goldenhar*, *sindrome di Down*, *trisomia13* e *trisomia18*.

Trend del contributo delle IVG^a al totale delle MCR nel periodo 1992-1999

Dalla Tabella 16 si nota un trend crescente delle IVG^a sia sui singoli Registri, sia sul totale dei Registri; da ciò si evince un trend crescente della capacità diagnostica prenatale dei vari Registri.

Tabella 16. Contributo delle IVG^a al totale delle MCR in quattro Registri (NEI, IMER, RTDC, RCDC)

Anno	Registri												Totale Registri		
	NEI			IMER			RTDC			RCDC			Prev. Nati x10 ⁴	Prev. Totale x10 ⁴	% IVG ^a
	Prev. Nati x10 ⁴	Prev. Totale x10 ⁴	% IVG ^a	Prev. Nati x10 ⁴	Prev. Totale x10 ⁴	% IVG ^a	Prev. Nati x10 ⁴	Prev. Totale x10 ⁴	% IVG ^a	Prev. Nati x10 ⁴	Prev. Totale x10 ⁴	% IVG ^a			
1992	37,7	54,2	30,4	67,5	67,5	0	48,3	62,8	23	42,6	52,6	19	46,4	57,8	19,7
1993	46,8	66,2	29,2	67,7	67,7	0	51,5	66,3	22,2	49	64,1	23,6	52	65,9	21,1
1994	41,3	62,3	33,8	59,5	59,5	0	47,8	67	28,6	47,4	64,5	26,5	47,5	63,3	24,9
1995	39,8	64,1	37,9	59,6	59,6	0	44,8	62,7	28,5	45,1	68,7	34,4	45,8	64,4	28,9
1996	35,1	60,6	42,2	57,1	73,8	22,5	43,8	69,5	36,9	48,4	71,4	32,1	44,5	67,6	34,2
1997	34	58,5	41,9	54,1	71	23,9	37,8	66,6	43,3	42,6	65,4	34,8	40,9	64,2	36,3
1998	35,5	57,1	37,8	61,6	89,8	31,4	36,2	63,1	42,6	37,4	57,6	35	39,8	62,8	36,5
1999	30,7	51,7	40,6	60,8	87,1	30,1	37,3	60,9	38,8	37,7	62,7	39,9	38,8	62,3	37,8
Totale	37,4	59,2	36,8	60,7	71,4	15	43,4	64,8	33,1	43,6	63,5	31,4	44,3	63,6	30,3

ANALISI DELLE PREVALENZE CON MODELLI DI POISSON PER TASSI E STATISTICA RAPPORTO DI VEROSIMIGLIANZA

Scopi, materiali e metodi

Le differenze tra Registri, tra anni e l'interazione Registri-anni sono state analizzate mediante modelli lineari generalizzati (18), con distribuzione poissoniana della variabile dipendente, e testate mediante Statistica Rapporto di Verosimiglianza (*SRV*) (19). L'analisi statistica è stata effettuata con STATA 7 (20).

Per ciascuna MCR selezionata vengono presentate le analisi:

1. del periodo 1992-1999 per 5 Registri (escluso il Registro della Lombardia per mancanza di dati sul periodo) per i casi rilevati alla nascita, e per 3 Registri (NEI, RTDC, RCDC) per i casi totali (nati+ IVG^a);
2. del periodo 1996-1999 per 4 Registri (NEI, IMER, RTDC, RCDC), per i casi totali.

Le analisi sui nati malformati e sui casi totali sono presentate per le seguenti finalità:

1. valutare l'impatto delle IVG^a e, indirettamente, della diagnosi prenatale, nei vari Registri e nel complesso dei Registri;
2. identificare andamenti nel tempo, nello spazio e disomogeneità spazio-temporali di particolare interesse;
3. pervenire a stime valide della prevalenza di MCR selezionate per le quali sia verificata una omogeneità spaziale e spazio-temporale nei Registri italiani.

In accordo con tali obiettivi, saranno presentate tabelle con la prevalenza media osservata nel complesso dei Registri, e relativi limiti di confidenza, corredata dall'informazione sulla eterogeneità o omogeneità tra Registri. Per le MCR per le quali è risultata una omogeneità tra Registri saranno presentati i grafici dell'andamento temporale della prevalenza annuale (21).

Costruzione del test di ipotesi mediante modello di Poisson

Lo scopo principale del procedimento consiste nel testare se per una data MCR esiste una differenza significativa tra le prevalenze osservate dai vari Registri e se esiste una differenza significativa tra le prevalenze dei vari anni; quindi per testare queste ipotesi si farà ricorso a diversi modelli di Poisson. Inizialmente, per ogni MCR oggetto di studio (variabile conteggio aleatoria) si ipotizza un modello di Poisson con due fattori principali (anno e Registro) e l'interazione tra i 2 fattori; quindi per ogni MCR è supposto un modello saturo:

$$\log(E(\text{malformazione}_{ij})) = \log(\text{natitot}_{ij}) + \alpha_1 \text{registro}_i + \alpha_2 \text{Anno}_j + \alpha_3 \text{registro}_i * \text{Anno}_j \quad [1]$$

dove $i | 1, \dots, I$ (I =numero di Registri coinvolti) e $j | 1, \dots, J$ (J =numero di anni).

Il modello ipotizzato è quello con il miglior adattamento ai dati.

Il secondo stadio dell'analisi consiste nel supporre un modello ridotto per ogni MCR oggetto di studio. Il modello di Poisson ridotto è il seguente:

$$\log(E(\text{malformazione}_{ij})) | \log(\text{natitot}_{ij}) \sim 2 \nu 2 \text{ registro}_i \sim 2 \text{ Anno}_j \quad [2],$$

cioè un modello senza l'interazione tra i 2 fattori.

Dopo di che, si calcola la *SRV* tra i due modelli ipotizzati per testare se le $(I-1) \times (J-1)$ interazioni tra Registri e anni siano contemporaneamente uguali a 0. Se l'ipotesi nulla non è respinta allora l'interazione non è significativa, e quindi si va a testare se ci sono differenze:

– tra anni:

$$(H_0 : \text{Anno}_1 | \dots | \text{Anno}_j | \dots | \text{Anno}_J),$$

– tra Registri:

$$(H_0 : \text{registro}_1 | \dots | \text{registro}_i | \dots | \text{registro}_J)$$

mediante *SRV*, supponendo rispettivamente i seguenti modelli ridotti rispetto alla [2]:

$$\begin{aligned} & \log(E(\text{malformazione}_{ij})) | \log(\text{natitot}_{ij}) \sim 2 \nu 2 \text{ registro}_i, \\ & \log(E(\text{malformazione}_{ij})) | \log(\text{natitot}_{ij}) \sim 2 \nu 2 \text{ Anno}_j; \end{aligned}$$

altrimenti non si può eliminare l'interazione dal modello [1], e quindi si testerà l'effetto del fattore anno aggiustato per l'interazione e l'effetto del fattore Registro aggiustato per l'interazione mediante *SRV*, ipotizzando rispettivamente i modelli ridotti che seguono:

$$\begin{aligned} & \log(E(\text{malformazione}_{ij})) | \log(\text{natitot}_{ij}) \sim 2 \nu 2 \text{ registro}_i \sim 2 \text{ registro}_i * \text{Anno}_j, \\ & \log(E(\text{malformazione}_{ij})) | \log(\text{natitot}_{ij}) \sim 2 \nu 2 \text{ Anno}_j \sim 2 \text{ registro}_i * \text{Anno}_j. \end{aligned}$$

Risultati dell'applicazione della *SRV* sulle MCR selezionate per la valutazione di differenze tra Registri, tra anni e tra Registri-anni

La statistica *SRV* è stata utilizzata per ognuna delle MCR oggetto di studio attraverso l'analisi del periodo:

1. 1992-1999 per 5 Registri (NEI, IMER, RTDC, RCDC, ISMAC) con i casi rilevati alla nascita;
2. 1992-1999 per 3 Registri (NEI, RTDC, RCDC) con i casi totali (nati+ IVG^a);
3. 1996-1999 per 4 (NEI, IMER, RTDC, RCDC) Registri con i casi totali (nati+ IVG^a).

I risultati della *SRV* per le tre analisi sono riportati nella Tabella 17. Nelle colonne del test *SRV* sono riportate le significatività utilizzando i simboli *, **, ***, che rispettivamente indicano una significatività al 95%, al 99% e al 99,9%.

Tabella 17. Risultati della SRV per differenze per tre tipi di analisi delle prevalenze tra Registri, tra anni e tra Registri-anni

MCR	Registri NEI,IMER,RTDC,RCDC, ISMALC 1992-1999			Registri NEI,RTDC,RCDC 1992-1999			Registri NEI,IMER,RTDC,RCDC 1996-1999		
	tra Registri	tra anni	tra Reg. e anni	tra Registri	tra anni	tra Reg. e anni	tra Registri	tra anni	tra Reg. e anni
Anencefalia	*			*					
Spina bifida	***	**							*
Encefalocele	**	**	**						
Arinencefalia	**								
Anoftalmia	*			*					
Microftalmia	***			***			**		
Anotia / Microtia				***			**		
Trasposizione Grossi vasi			***				***		
Tetralogia di Fallot	*		**			**	**		**
Ipoplasia cuore sinistro	**			*	*	**	**		
Canale atrio-ventricolare	***						***		
Coartazione aorta	***			***			***		
Atresia coane	*			***				*	
Associazione CHARGE	**			**					
Atresia esofagea	***								
Atresia intestino tenue	***	*		**			***		
Atresia ano-rettale				*					
Epispadia									
Sesso indeterminato									
Agenesia renale	***						***		
Rene policistico	***			**			**		
Estrofia vescica						*			
Polidattilia preassiale	***			*			**		
Difetti intercalari arti				*					
Difetti longitudinali arti	***								
Difetti trasversali arti									
Artrogriposi	*								
Sindrome di Goldenhar	**						*		
Osteocondrodisplasia				*					
Acondroplasia									*
Ernia diaframmatica	***			**			*		
Onfalocele	***	*							
Gastroschisi	***								
Sequenza di Prune Belly									
Sindrome di Poland							**		
Sindrome di Down		*		*					
Trisomia 13				**					
Trisomia 18				***			**		
S. di Cornelia de Lange									
S. di Beckwith-Wiedemann	**						***		
Associazione VATER	***			***			***		
Sindromi da teratogeni	***			***	**		***	*	

*, **, ***: rispettivamente indicano una significatività al 95%, al 99% e al 99,9%.

La Tabella 18 elenca le MCR per le quali l'inclusione delle IVG^a determina una perdita di eterogeneità tra Registri, tra anni e tra Registri-anni.

Tabella 18. MCR per le quali l'inclusione delle IVG^a determina una perdita di eterogeneità tra Registri, tra anni e tra Registri-anni

Perdita di eterogeneità con l'inclusione delle IVG ^a		
tra Registri	tra anni	tra Registri-anni
<i>Spina bifida</i>	<i>Spina bifida</i>	<i>Encefalocele</i>
<i>Encefalocele</i>	<i>Encefalocele</i>	<i>Trasposizione grossi vasi</i>
<i>Canale atrio ventricolare</i>	<i>Atresia intestino tenue</i>	
<i>Atresia esofagea</i>	<i>Onfalocele</i>	
<i>Arinencefalia</i>	<i>Sindrome di Down</i>	
<i>Agenesia renale</i>		
<i>Difetti longitudinali degli arti</i>		
<i>Onfalocele</i>		
<i>Artrogriposi</i>		
<i>Gastroschisi</i>		
<i>Sindrome di Goldenhar</i>		
<i>Sindrome di Beckwith-Wiedemann</i>		

Nella Tabella 19 sono rappresentate le prevalenze alla nascita calcolate sul totale dei Registri e nella Tabella 20 le prevalenze totali calcolate su 3 (NEI, RTDC e RCDC) dei 6 Registri; inoltre, nelle due tabelle è rappresentata l'informazione sull'eterogeneità delle prevalenze tra Registri e Registri-anni, testate con *SRV*. Nella Tabella 20 è riportata anche l'informazione sulla perdita di eterogeneità (simbolo +)/omogeneità (simbolo -) con l'inclusione delle IVG^a. Le Tabelle 19 e 20 forniscono il punto di riferimento per una stima nazionale della prevalenza delle MCR che risultano omogenee.

Dalla Tabella 19 si osserva che, considerando i soli nati, le MCR con eterogeneità non significativa tra Registri (o Registri-anni) sono risultate 15 (*anotia/microtia, atresia ano-rettale, epispadia, sesso indeterminato, estrofia vescica, difetti trasversali e intercalari degli arti, osteocondrodiplosia, acondroplasia, sequenza di Prune Belly, sindrome di Poland, sindrome di Down, trisomia 13, trisomia 18, sindrome di Cornelia de Lange*).

Dalla Tabella 20 si osserva che, considerando il totale dei nati e IVG^a, le MCR con eterogeneità non significativa tra Registri (o Registri-anni) sono risultate 20 (*spina bifida, encefalocele, arinencefalia, trasposizione grossi vasi, canale atrio-ventricolare, atresia esofagea, epispadia, sesso indeterminato, agenesia renale, difetti longitudinali e trasversali degli arti, artrogriposi, sindrome di Goldenhar, acondroplasia, onfalocele, gastroschisi, sequenza di Prune Belly, sindrome di Poland, sindrome di Cornelia de Lange, sindrome di Beckwith-Wiedemann*). Per ognuna di queste è fornito il grafico della prevalenza annuale (Figure B1-B20 dell'Appendice B). Alcune condizioni (*associazione CHARGE, sindrome di Goldenhar, osteocondrodiplosia, sequenza di Prune Belly, sindrome di Poland, sindrome di Cornelia de Lange, associazione VATER, sindrome da teratogeni*) sono di difficile valutazione a causa della problematicità di diagnosi nella prima settimana di vita, con estrema variabilità nella capacità diagnostica tra registri ma anche entro Registri. Per i difetti degli arti (*intercalari, longitudinali, trasversali*) sono invece da segnalare problemi di classificazione e codifica. Tuttavia per 6 delle 10 condizioni sopra elencate (*sindrome di Goldenhar, sequenza di Prune Belly, sindrome di Poland, sindrome di Cornelia de Lange, difetti longitudinali e trasversali degli arti*) è comunque emersa una distribuzione omogenea.

Inoltre, dalla Tabella 20 si nota che l'inclusione delle IVG^a determina una omogenizzazione per 13 MCR risultate eterogenee nei nati a fronte di 8 MCR che passano da una condizione di omogeneità ad una di eterogeneità.

Tabella 19. Frequenza e prevalenza nei nati, MCR rilevate dal totale dei Registri nel periodo 1992-1999

MCR	n. Nati	Prevalenza nati x10 ⁴	IC 95%	Eterogeneità	Proporzione
<i>Anencefalia</i>	67	0,47	0,36-0,58	sì	1:21277
<i>Spina bifida</i>	265	1,86	1,64-2,08	sì	1:5377
<i>Encefalocele</i>	60	0,42	0,31-0,53	sì	1:23810
<i>Arinencefalia</i>	41	0,29	0,20-0,38	sì	1:34483
<i>Anoftalmia</i>	25	0,18	0,11-0,24	sì	1:55556
<i>Microftalmia</i>	81	0,57	0,44-0,69	sì	1:17544
<i>Anotia / Microtia</i>	165	1,16	0,98-1,34	no	1:8621
<i>Trasp. grossi vasi</i>	243	1,71	1,49-1,92	sì	1:5848
<i>Tetralogia di Fallot</i>	322	2,26	2,01-2,51	sì	1:4425
<i>Ipoplasia cuore sinistro</i>	161	1,13	0,95-1,30	sì	1:8850
<i>Canale atrio-ventricolare</i>	271	1,90	1,68-2,13	sì	1:5264
<i>Coartazione aorta</i>	255	1,79	1,57-2,01	sì	1:5587
<i>Atresia coane</i>	27	0,19	0,12-0,26	sì	1:52632
<i>Associazione CHARGE *</i>	10	0,07	0,03-0,11	sì	1:142858
<i>Atresia esofagea</i>	365	2,56	2,30-2,83	sì	1:3907
<i>Atresia intestino tenue</i>	254	1,78	1,56-2,00	sì	1:5618
<i>Atresia ano-rettale</i>	355	2,49	2,23-2,75	no	1:4017
<i>Epispadia</i>	29	0,20	0,13-0,28	no	1:50000
<i>Sesso indeterminato</i>	52	0,52	0,38-0,66	no	1:19231
<i>Agenesia renale</i>	221	1,55	1,35-1,76	sì	1:6452
<i>Rene policistico</i>	275	2,75	2,42-3,07	sì	1:3637
<i>Estrofia vescica</i>	31	0,22	0,14-0,29	no	1:45455
<i>Polidattilia preassiale</i>	219	1,54	1,33-1,74	sì	1:6494
<i>Difetti intercalari arti</i>	50	0,35	0,25-0,45	no	1:28572
<i>Difetti longitudinali arti</i>	101	0,71	0,57-0,85	sì	1:14085
<i>Difetti trasversali arti</i>	316	2,22	1,97-2,46	no	1:4505
<i>Artrogriposi</i>	47	0,39	0,28-0,50	sì	1:25642
<i>Sindrome di Goldenhar</i>	35	0,25	0,16-0,33	sì	1:40000
<i>Osteocondrodisplasia</i>	43	0,35	0,25-0,46	no	1:28572
<i>Acondroplasia</i>	53	0,37	0,27-0,47	no	1:27028
<i>Ernia diaframmatica</i>	186	1,86	1,59-2,12	sì	1:5377
<i>Onfalocele</i>	140	0,98	0,82-1,15	sì	1:10205
<i>Gastroschisi</i>	51	0,36	0,26-0,46	sì	1:27778
<i>Sequenza di Prune Belly *</i>	11	0,08	0,03-0,12	no	1:125000
<i>Sindrome di Poland *</i>	22	0,15	0,09-0,22	no	1:66667
<i>Sindrome di Down</i>	1314	9,22	8,73-9,72	no	1:1085
<i>Trisomia13</i>	44	0,31	0,22-0,40	no	1:32259
<i>Trisomia18</i>	88	0,62	0,49-0,75	no	1:16130
<i>S. di Cornelia de Lange *</i>	15	0,11	0,05-0,16	no	1:90910
<i>S. di Beckwith-Wiedemann *</i>	22	0,15	0,09-0,22	sì	1:66667
<i>Associazione VATER *</i>	37	0,26	0,18-0,34	sì	1:38462
<i>S. da teratogeni</i>	38	0,27	0,18-0,35	sì	1:37038
Totale	6407	44,98	43,88-46,08		1:222

Eterogeneità: eterogeneità tra Registri o Registri-anni testate con SRV

*: Malformazioni congenite particolarmente rare, e al contempo soggette a rilevanti differenze tra Registri in termini di diagnosi/notifica, riportate a scopo indicativo

Proporzione: 1 caso su x nati

Tabella 20. Frequenza e prevalenza nei nati e nelle IVG^a, MCR rilevate dai 3 Registri (NEI, RTDC e RCDC) nel periodo 1992-1999

MCR	Nati n.	IVG ^a n.	Totale n.	Prev. Totale x10 ⁴	IC 95%	IVG ^a %	Eterog.	Prop.	Perdita eterog. con IVG ^a
Anencefalia	45	215	260	2,62	2,30-2,94	82,69	sì	1:3817	
Spina bifida	160	168	328	3,31	2,95-3,67	51,22	no	1:3022	+
Encefalocele	38	47	85	0,86	0,68-1,04	55,29	no	1:11628	+
Arinencefalia	27	63	90	0,91	0,72-1,10	70,00	no	1:10990	+
Anoftalmia	19	8	27	0,27	0,17-0,38	29,63	sì	1:37038	
Microftalmia	46	6	52	0,52	0,38-0,67	11,54	sì	1:19231	
Anotia / Microtia	134	9	143	1,44	1,21-1,68	6,29	sì	1:6945	-
Trasp. grossi vasi	145	9	154	1,55	1,31-1,80	5,84	no	1:6452	+
Tetralogia di Fallot	237	19	256	2,58	2,27-2,90	7,42	sì	1:3876	
Ipoplasi cuore sinistro	108	49	157	1,58	1,34-1,83	31,21	sì	1:6330	
Can. atrio-ventricolare	160	50	210	2,12	1,83-2,40	23,81	no	1:4717	+
Coartazione aorta	168	7	175	1,77	1,50-2,03	4,00	sì	1:5650	
Atresia coane	20	2	22	0,22	0,13-0,31	9,09	sì	1:45455	
Associazione CHARGE	9	0	9	0,09	0,03-0,15	0,00	sì	1:111112	
Atresia esofagea	222	8	230	2,32	2,02-2,62	3,48	no	1:4311	+
Atresia intestino tenue	129	12	141	1,42	1,19-1,66	8,51	sì	1:7043	
Atresia ano-rettale	235	42	277	2,79	2,47-3,12	15,16	sì	1:3585	-
Epispadia	25	0	25	0,25	0,15-0,35	0,00	no	1:40000	
Sesso indeterminato	32	5	37	0,65	0,44-0,86	13,51	no	1:15385	
Agenesia renale	114	60	174	1,76	1,49-2,02	34,48	no	1:5682	+
Rene policistico	139	36	175	3,08	2,62-3,53	20,57	sì	1:3247	
Estrofia vescica	25	0	25	0,25	0,15-0,35	0,00	sì	1:40000	-
Polidattilia preassiale	135	4	139	1,40	1,17-1,64	2,88	sì	1:7143	
Difetti intercalari arti	41	7	48	0,48	0,35-0,62	14,58	sì	1:20834	-
Difetti longitudinali arti	71	23	94	0,95	0,76-1,14	24,47	no	1:10527	+
Difetti trasversali arti	245	32	277	2,79	2,47-3,12	11,55	no	1:3585	
Artrogriposi	36	17	53	0,53	0,39-0,68	32,08	no	1:18868	+
Sindrome di Goldenhar	20	0	20	0,20	0,11-0,29	0,00	no	1:50000	+
Osteocondrodisplasia	40	50	90	0,91	0,72-1,10	55,56	sì	1:10990	-
Acondroplasia	31	5	36	0,36	0,24-0,48	13,89	no	1:27778	
Ernia diaframmatica	85	17	102	1,79	1,45-2,14	16,67	sì	1:5587	
Onfalocele	78	102	180	1,82	1,55-2,08	56,67	no	1:5495	+
Gastroschisi	20	38	58	0,59	0,43-0,74	65,52	no	1:16950	+
Sequenza di Prune Belly	7	19	26	0,26	0,16-0,36	73,08	no	1:38462	
Sindrome di Poland	13	0	13	0,13	0,06-0,20	0,00	no	1:76924	
Sindrome di Down	892	620	1512	15,25	14,48-16,02	41,01	sì	1:656	-
Trisomia13	32	67	99	1,00	0,80-1,20	67,68	sì	1:10000	-
Trisomia18	62	184	246	2,48	2,17-2,79	74,80	sì	1:4033	-
S. di Cornelia de Lange	6	1	7	0,07	0,02-0,12	14,29	no	1:142858	
S. di Beckwith-Wiedemann	9	0	9	0,09	0,03-0,15	0,00	no	1:111112	+
Associazione VATER	18	0	18	0,18	0,10-0,27	0,00	sì	1:55556	
S. da teratogeni	16	49	65	0,66	0,50-0,82	75,38	sì	1:15152	
Totale	4094	2050	6144	61,98	60,43-63,52	33,37		1:161	

Perdita di eterog. con IVG^a: informazione sulla perdita di eterogeneità (simbolo +)/omogeneità (simbolo -) con l'inclusione delle IVG^a.

Eterog.: eterogeneità tra Registri o Registri-anni testate con SRV.

Prop.: 1 caso su x nati

In Tabella 21 è riportato un sommario delle MCR che hanno prevalenze alla nascita e/o totali omogenee tra i diversi Registri. Essendo queste MCR omogenee, la proporzione (1 caso su x nati), presente in Tabella 21, è utilizzabile come stima a livello nazionale.

Tabella 21. Malformazioni con prevalenze alla nascita e/o totali omogenee tra i Registri

Omogeneità				
alla nascita		nei nati+IVG ^a		sia nei nati che sul totale dei casi (nati+IVG ^a)
MCR	Proporzione	MCR	Proporzione	
<i>Anotia Microtia</i>	1:8621	<i>Spina bifida</i>	1:3022	<i>Epispadia</i>
<i>Atresia ano-rettale</i>	1:4017	<i>Encefalocele</i>	1:11628	<i>Sesso indeterminato</i>
<i>Epispadia</i>	1:50000	<i>Arinencefalia</i>	1:10990	<i>Dif. trasversali arti</i>
<i>Sesso indeterminato</i>	1:19231	<i>Trasp. Grossi Vasi</i>	1:6452	<i>Acondroplasia</i>
<i>Estrofia vescica</i>	1:45455	<i>Can. atrio-ventricolare</i>	1:4717	<i>Sequenza Prune Belly</i>
<i>Difetti intercalari arti</i>	1:28572	<i>Atresia esofagea</i>	1:4311	<i>Sindrome di Poland</i>
<i>Difetti trasversali arti</i>	1:4505	<i>Epispadia</i>	1:40000	<i>S. di Cornelia de Lange</i>
<i>Osteocondrodisplasia</i>	1:28572	<i>Sesso indeterminato</i>	1:15385	
<i>Acondroplasia</i>	1:27028	<i>Agenesia renale</i>	1:5682	
<i>Sequenza Prune Belly</i>	1:125000	<i>Difetti longitudinali arti</i>	1:10527	
<i>Sindrome di Poland</i>	1:66667	<i>Difetti trasversali arti</i>	1:3585	
<i>Sindrome di Down</i>	1:1085	<i>Artrogriposi</i>	1:18868	
<i>Trisomia13</i>	1:32259	<i>Sindrome di Goldenhar</i>	1:50000	
<i>Trisomia18</i>	1:16130	<i>Acondroplasia</i>	1:27778	
<i>S. di Cornelia de Lange</i>	1:90910	<i>Onfalocele</i>	1:5495	
		<i>Gastroschisi</i>	1:16950	
		<i>Sequenza Prune Belly</i>	1:38462	
		<i>Sindrome di Poland</i>	1:76924	
		<i>S. di Cornelia de Lange</i>	1:142858	
		<i>S. Beckwith-Wiedemann</i>	1:111112	

Commenti dei risultati dell'applicazione della SRV per la valutazione di differenze tra Registri, tra anni e tra Registri-anni

Nelle Figure C1-C42 dell'Appendice C sono rappresentate graficamente le prevalenze totali e alla nascita, con i rispettivi intervalli di confidenza, delle MCR oggetto di studio per tutti i Registri. Da notare che, per il Registro Lombardia, la prevalenza alla nascita è calcolata sul periodo 1997-1999 e per il Registro IMER la prevalenza totale è calcolata sul periodo 1996-1999; da ciò deriva che, queste misure non sono confrontabili con le prevalenze riferite agli altri Registri (calcolate sul periodo 1992-1999). Inoltre, per il Registro IMER è da notare la possibile riduzione della prevalenza totale rispetto alla prevalenza alla nascita a causa dei diversi periodi di riferimento presi in considerazione per calcolare i due tipi di prevalenza. Nella Tabella 22 sono contenute le condizioni di omogeneità o eterogeneità delle MCR tra Registri, tra anni o Registri-anni e i motivi per cui sussistono queste condizioni. Le note sintetiche, riportate in corrispondenza di ogni MCR, sono state formulate in base alle Figure riportate nell'Appendice C e alla Tabella 17.

Tabella 22. Condizione di omogeneità o eterogeneità delle MCR tra Registri o Registri-anni

Condizione	MCR	Note
Omogeneità sia nei nati che nel totale dei casi (nati+ IVG^a)	<i>Epispadia</i>	MCR importante che necessita di essere distinta dalle <i>ipospadie</i> .
	<i>Sesso indeterminato</i>	Nessuna segnalazione.
	<i>Difetti trasversali arti</i>	Esistenza di problemi di classificazione/selezione tra forme diverse.
	<i>Acondroplasia</i>	Nessuna segnalazione.
	<i>Seq. di Prune Belly</i>	Nessuna segnalazione.
	<i>Sindrome di Poland</i>	Nessuna segnalazione.
	<i>Sindrome di Cornelia de Lange</i>	Nessuna segnalazione.
Eterogeneità sia nei nati sia nel totale dei casi (nati+ IVG^a)	<i>Anencefalia</i>	Il Registro RCDC ha una prevalenza totale più alta rispetto al resto dei Registri. Considerando l'analisi per i nati+ IVG ^a , per 4 Registri nel periodo 96-99 si ha una perdita di eterogeneità.
	<i>Anoftalmia</i>	Considerando l'analisi per i nati+ IVG ^a , per 4 Registri nel periodo 1996-1999 si ha una perdita di eterogeneità.
	<i>Microftalmia</i>	Si nota una sottostima della prevalenza sia totale che nei nati del Registro RCDC che provoca eterogeneità. Inoltre è presente un trend decrescente Nord-Sud (analisi casi totali) dovuto verosimilmente a maggiore attenzione diagnostica. Le forme di <i>microftalmia</i> sono a probabile eziopatogenesi simile alla <i>anoftalmia</i> , infatti considerando le due MCR insieme si perde l'eterogeneità sia nei nati che nei nati+ IVG ^a .
	<i>Tetralogia di Fallot</i>	Prevalenza nei nati del Registro ISMAC più bassa rispetto agli altri RDC.
	<i>Ipoplasia cuore sinistro</i>	Prevalenza totale e nei soli nati più elevata nel RTDC e IMER per una capacità diagnostica maggiore. Nel Registro IMER è anche da considerare un effetto di distorsione a causa di rilevazione di casistica non residente.
	<i>Coartazione aorta</i>	Prevalenza totale e nei soli nati più elevata nei Registri RTDC e IMER per una capacità diagnostica maggiore e anche per una capacità di recupero dei casi gravi diagnosticati da parte dei servizi di cardiocirurgia.
	<i>Atresia coane</i>	Nessuna segnalazione.
	<i>Associazione CHARGE</i>	Nessuna segnalazione.
	<i>Atresia intestino tenue</i>	Si nota un trend crescente Nord-Sud (analisi casi totali) con discontinuità se si esclude il registro IMER che mostra da diversi anni un eccesso di MCR, ascrivibile in parte ai casi sindromici. Da notare che, anche eliminando i casi non residenti in Emilia Romagna, il Registro IMER presenta prevalenze elevate e quindi tale dato merita ulteriori approfondimenti.
	<i>Rene policistico</i>	Prevalenza, sia nei nati che totale, più elevata nei Registri RTDC e IMER. Inoltre è presente un trend decrescente Nord-Sud (analisi casi totali periodo 96-99) dovuto verosimilmente a maggiore attenzione diagnostica. Questa MCR è un indicatore di maggiore capacità diagnostica pre e neonatale mediante ecografia.

segue

continua

Condizione	MCR	Note
Eterogeneità sia nei nati sia nel totale dei casi (nati+ IVG^a) <i>(continua)</i>	<i>Polidattilia preassiale</i>	Prevalenza, sia nei nati che totale, più elevata nel Registro IMER dovuta quasi certamente a inclusione di casi di <i>polidattilia postassiale</i> a causa di impossibilità di separazione per mancanza di sesta cifra nel codice ICD-IX da loro usato.
	<i>Ernia diaframmatica</i>	Il Registro RTDC presenta una prevalenza, sia nei soli nati che totale, più bassa rispetto al resto dei Registri, a fronte dell'IMER che presenta prevalenze più elevate.
	<i>Associazione VATER</i> <i>S. da teratogeni</i>	I Registri IMER e NEI presentano prevalenze più elevate perché essi hanno centri specializzati in casi sindromici. I Registri IMER e RCDC hanno prevalenze totali più elevate. Inoltre nell'IMER è elevata anche la prevalenza alla nascita.
Da eterogeneità a omogeneità con l'aggiunta delle IVG^a	<i>Encefalocele</i>	Nessuna segnalazione.
	<i>Spina bifida</i>	Si nota una disomogeneità delle prevalenze nei nati dovuta a valori elevati in ISMAC e RCDC, e bassi in RTDC.
	<i>Arinencefalia</i>	Nessuna segnalazione.
	<i>Trasposizione grossi vasi</i>	Il Registro IMER presenta una prevalenza totale più elevata perché, verificando anche la distribuzione dei casi in Isolati/Associati/Sindromici, emerge che la quota di DP e IVG ^a è soprattutto sulle isolate e quindi indica una maggiore capacità diagnostica prenatale nell'ultimo periodo. Nel Registro IMER è anche da considerare un effetto di distorsione a causa di rilevazione di casistica non residente.
	<i>Can. atrio-ventricolare</i>	Stesso commento della <i>trasposizione grossi vasi</i> .
	<i>Atresia esofagea</i>	Prevalenza nei nati più elevata in IMER dovuta ad un effetto di distorsione a causa di rilevazione di casistica non residente e al fatto che, il 19% dei casi residenti sono associati con <i>associazione VATER</i> .
	<i>Agenesia renale</i>	Prevalenza, sia nei nati che totale, più alta nel Registro IMER e più bassa nel Registro NEI (dovuto alla rilevazione delle sole agenesie renali bilaterali). Inoltre è presente un trend decrescente Nord-Sud (analisi casi totali nel periodo 1996-1999 senza Registro NEI) dovuto verosimilmente a maggiore attenzione diagnostica. Da notare che le <i>agenesie renali monolaterali e bilaterali</i> sono eziopatogeneticamente diverse; dunque diventa interessante anche una analisi separata.
	<i>Difetti longitudinali arti</i>	Stesso commento dei <i>difetti trasversali degli arti</i> .
	<i>Artrogriposi</i>	L'eterogeneità tra le prevalenze nei nati è dovuta al Registro NEI che presenta un valore più basso rispetto agli altri Registri.
	<i>Sindrome di Goldenhar</i>	L'eterogeneità tra le prevalenze nei nati è dovuta al Registro ISMAC che non presenta alcun caso.
	<i>Onfalocele</i>	Prevalenza nei nati più bassa nel Registro NEI.
	<i>Gastroschisi</i>	Stesso commento della MCR <i>onfalocele</i> .
<i>Sindrome di Beckwith-Wiedemann</i>	Prevalenza, nei nati e sul totale dei casi, più elevata in IMER per maggiore capacità diagnostica.	

segue

continua

Condizione	MCR	Note
Da omogeneità a eterogeneità con l'aggiunta delle IVG^a	<i>Anotia / Microtia</i>	Prevalenza, sia nei nati che totale, più elevata nel Registro NEI (dovuta ad una particolare attenzione diagnostica e di notificazione) e più bassa in ISMAC (dovuta ad una sottostima dei casi).
	<i>Atresia ano-rettale</i>	Prevalenza nei nati elevata in ISMAC e Lombardia, e prevalenza, sia totale che nei nati, bassa in RTDC.
	<i>Estrofia vescicale</i>	Nessuna segnalazione.
	<i>Difetti intercalari arti</i>	Prevalenza totale più bassa nel Registro IMER.
	<i>Osteocondrodisplasia</i>	Prevalenza totale più alta nel Registro NEI.
	<i>Sindrome di Down</i>	Prevalenza totale più bassa nel RCDC dovuta ad un numero minore di diagnosi prenatali. Da notare che sarebbero necessari tassi standardizzati per classi di età materna.
	<i>Trisomia 13</i>	Omogeneità tra le prevalenze nei nati. Prevalenza totale più elevata in IMER e NEI per maggiori capacità nelle diagnosi prenatali.
	<i>Trisomia 18</i>	Componente alla nascita omogenea tra Registri, mentre esistono differenze rilevanti nelle IVG ^a per le diagnosi prenatali. Da notare che esiste una differenza significativa fra la prevalenza totale del Registro RTDC (più elevata) e del RCDC (più bassa).

APPLICAZIONE DELL'ANALISI DELLE CORRISPONDENZE SUI DATI DI 18 MCR SELEZIONATE

Scopo dell'analisi delle corrispondenze (22) è quello di analizzare più variabili simultaneamente, evidenziando le eventuali dipendenze fra esse e di rappresentare graficamente la variabilità complessiva sulla base di poche componenti (assi).

Nel nostro caso si è interessati ad evidenziare l'esistenza di *pattern* di Registri e MCR in relazione al peso differenziale delle IVG^a.

Criterio di selezione dei casi

L'analisi è basata sui dati di 4 Registri delle malformazioni congenite (NEI, IMER, RTDC, RCDC) relativi alle MCR rilevate nei nati e nelle IVG^a nel periodo 1996-1999. Le MCR oggetto di studio suddivise per stato (eterogeneità/omogeneità, prima e dopo l'inclusione delle IVG^a nelle analisi delle prevalenze delle MCR) sono elencate in Tabella 23 e presentano le MCR con percentuali di IVG^a maggiore del 10%.

Tabella 23. MCR selezionate con percentuali di IVG^a > del 10%

Passaggio di stato da analisi casi nati ad analisi casi totali	MCR	Numero identificativo MCR	IVG ^a		Totale
			n.	(%)	
Omogeneità - Omogeneità	Stato 1 <i>Difetti trasversali degli arti</i>	11	23	(13,37)	172
Eterogeneità - Eterogeneità	Stato 2 <i>Anencefalia</i>	1	115	(79,86)	144
	<i>Ipoplasia cuore sinistro</i>	5	43	(39,09)	110
	<i>Rene policistico</i>	9	40	(24,84)	161
	<i>Ernia diaframmatica</i>	13	26	(26,8)	97
Omogeneità - Eterogeneità	Stato 3 <i>Atresia ano-rettale</i>	7	32	(17,78)	180
	<i>Osteocondrodiplasia</i>	12	24	(60)	40
	<i>Sindrome di Down</i>	16	466	(49,16)	948
	<i>Trisomia 13</i>	17	50	(74,63)	67
	<i>Trisomia 18</i>	18	130	(79,27)	164
Eterogeneità - Omogeneità	Stato 4 <i>Spina bifida</i>	2	110	(53,66)	205
	<i>Encefalocele</i>	3	33	(60)	55
	<i>Arinencefalia</i>	4	45	(65,22)	69
	<i>Canale atrio-ventricolare</i>	6	41	(25,62)	160
	<i>Agnesia renale</i>	8	43	(30,28)	142
	<i>Difetti longitudinali degli arti</i>	10	17	(27,42)	62
	<i>Onfalocele</i>	14	74	(64,91)	114
	<i>Gastroschisi</i>	15	21	(60)	35

Per ogni soggetto malformato il dataset include le variabili, utilizzate nell'analisi delle corrispondenze, riportate in Tabella 24.

Tabella 24. Variabili utilizzate nell'analisi delle corrispondenze

Variabili	Descrizione variabili
<i>Registri</i>	Indica il Registro di appartenenza
IVG ^a	Indica se la MCR è scoperta nelle IVG (1) o alla nascita (0)
<i>PesIVG</i>	Indica la percentuale di IVG ^a per i diversi Registri: 1 = bassa percentuale, 2 = alta percentuale
<i>MCR</i>	Indica la MCR di interesse
<i>Stato</i>	Indica se esiste eterogeneità/omogeneità nell'analisi delle prevalenze tra i Registri per le MCR selezionate prima e dopo l'inclusione delle IVG ^a . Possibili stati: 1.OMOG.-OMOG., 2. ETER.-ETER., 3. OMOG.-ETER., 4. ETER.-OMOG.

I Registri NEI e RTDC hanno una alta percentuale di IVG^a (*pesivg*=2), invece i Registri RCDC e IMER hanno una bassa percentuale (*pesivg*=1). Ogni caso del dataset è stato pesato in base a:

- percentuale di IVG^a del Registro cui appartiene;
- stato di appartenenza (variabile *stato*) della MCR in questione.

Risultati ottenuti tramite l'analisi delle corrispondenze multiple

L'analisi statistica è stata effettuata con STATA 7.

La Figura 1 mette in evidenza 4 *pattern* di particolare importanza:

- **pattern A:** raggruppamento delle MCR dello stato 3 (OMOG-ETER) che presentano una alta percentuale di IVG^a soprattutto nei Registri NEI e RTDC;
- **pattern B:** raggruppamento delle MCR dello stato 4 (ETER-OMOG) che presentano una medio-bassa percentuale di IVG^a;
- **pattern C:** raggruppamento dei Registri IMER e RCDC con il difetto *anencefalia*;
- **pattern D:** raggruppamento delle MCR eterogenee (stato 2) sia nei nati che sul totale dei casi;
- **pattern E:** raggruppamento delle MCR omogenee (stato 1) sia nei nati che sul totale dei casi.

Inoltre gli assi della Figura 1 forniscono le seguenti informazioni:

€ l'asse x fornisce informazioni su:

- capacità di rilevazione delle IVG^a (nel complesso delle MCR) dei Registri (all'aumentare di x diminuisce la percentuale di IVG^a rilevate);
- eterogeneità/omogeneità delle prevalenze nei nati delle MCR (x⁺: MCR omogenee, x⁻: MCR eterogenee).

€ l'asse y fornisce informazioni sulla percentuale di IVG^a rilevate sul totale dei casi di MCR (all'interno di ogni *pattern*, al diminuire del valore della y, aumenta la percentuale di IVG imputabili alla specifica MCR).

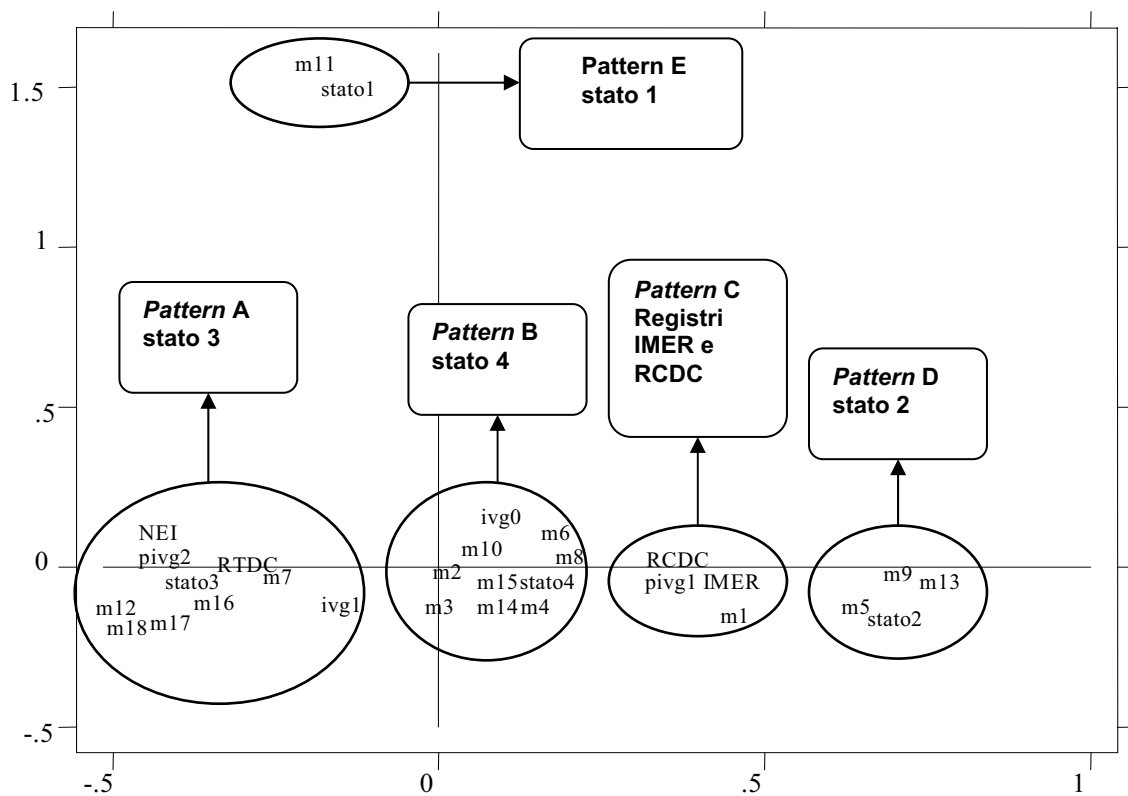


Figura 1. Rappresentazione grafica dei risultati dell'analisi delle corrispondenze

Commenti ai risultati ottenuti

Per il *pattern A*, l'osservazione di omogeneità tra Registri alla nascita è da attribuire ad un effetto di selezione differenziale dovuto a diverse quote di IVG^a rilevate.

Per il *pattern B*, il contributo delle IVG^a determina una omogeneizzazione del quadro eterogeneo osservato alla nascita.

Per il *pattern C*, in termini di stato è parte del *pattern D*, ma viene separato a causa della peculiarità dell'elevato peso delle IVG^a in malformazioni congenite estremamente rare.

Per il *pattern D*, l'eterogeneità tra Registri non sembra influenzata dalla componente di IVG^a e chiama in causa caratteristiche differenti delle aree di rilevazione (genetica, ambiente).

Per il *pattern E*, le anomalie omogenee alla nascita e sul totale sono, nella presente analisi, rappresentate dai soli *difetti trasversali degli arti*.

APPLICAZIONE DEL TEST DI OMOGENEITÀ, TEST DI LINEARITÀ E TEST DEL TREND

Per ogni Registro e per il totale dei Registri è stato analizzato l'andamento temporale delle prevalenze (23-24), sia totali (nati+ IVG^a) che nei nati mediante grafici e test θ^2 sull'omogeneità, sulla linearità e sul trend.

I tre tipi di test sono stati applicati all'analisi:

- dei casi alla nascita su 5 Registri (NEI, IMER, RTDC, RCDC e ISMAC) nel periodo 1992-1999;
- dei casi totali su 3 Registri (NEI, RTDC e RCDC) nel periodo 1992-1999;
- dei casi totali su 4 Registri (NEI, IMER, RTDC e RCDC) nel periodo 1996-1999.

In questo contesto i test θ^2 sono utilizzati per valutare l'evoluzione temporale della prevalenza delle MCR e permettono non solamente di individuare eventuali trend, ma anche possibili fluttuazioni nel tempo. Prima di entrare nell'applicazione del metodo è utile vedere come ordinare i dati a disposizione.

Costruzione del dataset

Per ogni MCR oggetto di studio e per ciascun Registro, e per il totale dei Registri, le nascite N_i che si verificano nella popolazione sorvegliata nel periodo x_i , con x_i che rappresenta l' i -esimo anno, possono essere collocate in una tabella di contingenza $2 \times k$ (nel nostro caso k (numero anni)=8) e suddivise per numero di casi con MCR in oggetto (n_i) e numero di nati normali (N_i 4 n_i) della MCR in ognuno degli 8 intervalli di tempo.

Risultati dell'analisi temporale con grafici e test θ^2 per omogeneità, linearità e trend delle prevalenze

Per ogni MCR, per ogni Registro e per il totale dei Registri è stato utilizzato il comando Stata *ptrend* (25) che fornisce i test θ^2 per l'analisi temporale delle prevalenze.

In Appendice D sono riportati, per ogni Registro, i grafici dell'andamento temporale delle prevalenze, sia nei nati (Figure D1-D42) che totale (Figure D43-D84), delle 44 MCR di interesse.

Inoltre ad ogni grafico è associata una tabella contenente i risultati della procedura *ptrend*. Per esporre in maniera ancora più sintetica i risultati dei test, ogni test viene caratterizzato da una lettera (*O*: Omogeneità, *L*: Linearità, *T*: Trend) affiancato da uno dei simboli *, **, *** o ns a seconda che l'ipotesi nulla sia rifiutata ad un livello di significatività del 95%, del 99%, del 99,9% o non sia rifiutata.

Commenti ai risultati dell'analisi temporale delle prevalenze

In Tabella 25 è contenuto un sommario dei risultati delle analisi dell'omogeneità e dell'andamento temporale dei Registri e del loro totale.

Tabella 25. Sommario dei risultati delle analisi dell'omogeneità e dell'andamento temporale dei Registri e del loro totale

MCR	Nati				Nati + IVG ^a			
	Registri		Totale Registri		Registri		Totale Registri	
	O	T	O	T	O	T	O	T
<i>Spina bifida</i>	RCDC (*)	RCDC T- (*) ISMAC T- (*)	(**)	T- (**)	NEI (*)	RCDC T- (*)	(*)	
<i>Encefalocele</i>	RCDC (*)							
<i>Arinencefalia</i>	NEI (*)					RCDC T+ (*)		
<i>Trasposizione grossi vasi</i>	IMER (***)	IMER T+ (*)		T+ (*)		IMER T+ (*)		
<i>Ipoplasia cuore sinistro</i>						RCDC T+ (**)		
<i>Atresia coane</i>								T+ (*) ('96-'99)
<i>Atresia esofago</i>						NEI T- (**)		T- (*)
<i>Atresia intestino tenue</i>		NEI T- (**) IMER T- (*)		T- (***)		NEI T- (**)		T- (*)
<i>Sesso indeter.</i>	RTDC (*)	ISMAC T- (*)			RTDC (*)			
<i>Difetti trasv. arti</i>	RTDC (*)	RTDC T- (**)				RTDC T- (*)		T- (*) ('96-'99)
<i>Artrogriposi</i>	ISMAC (*)	RTDC T- (*)	(*)			RTDC T- (*)		
<i>Onfalocele</i>		NEI T- (**) IMER T- (**) RTDC T- (*)	(***)	T- (***)				
<i>Gastroschisi</i>				T- (*)				
<i>S. di Poland</i>	IMER(*)	IMER T+ (*) RCDC T- (*)				RCDC T- (*)		
<i>S. di Down</i>	NEI (**)	NEI T- (**) RTDC T- (*) RCDC T- (**)	(***)	T- (***)		RTDC T+ (*)		
<i>S. teratogeni</i>	RCDC (**)							

O = disomogeneità tra tassi annuali; T = trend temporale (T- decrescente; T+ crescente) / * p<0,05 **p<0,01 ***p<0,001

L'analisi dei nati evidenzia trend temporali significativi in alcuni Registri per 9 MCR, ma solo per alcune esiste una concordanza per 2 o più Registri (*spina bifida*, *atresia intestino tenue*, *onfalocele*, *sindrome di Down*). Sul totale dei Registri sono 6 le MCR con trend significativo (crescente per *trasposizione grossi vasi* e decrescente per *spina bifida*, *atresia intestino tenue*, *onfalocele*, *gastroschisi* e *sindrome di Down*). Da segnalare la discordanza tra andamenti per la

sindrome di Poland, per la quale si osserva un trend in crescita in IMER e un trend in diminuzione nel RCDC.

Di un certo interesse sono anche alcune disomogeneità tra tassi annuali, non sempre corrispondenti a trend lineari (esempio nel RCDC per *l'encefalocele e la sindrome da teratogeni*, e nel NEI per *l'arinencefalia*), mentre sul totale dei Registri si osserva eterogeneità per tre delle MCR per le quali emerge un trend significativo (*spina bifida, onfalocele, sindrome di Down*) e per *l'artrogriposi*.

L'inclusione dei casi diagnosticati nelle interruzioni volontarie di gravidanza stabilizza l'andamento temporale per diverse MCR, sia analizzando i singoli Registri sia il loro totale. Per alcune MCR si osserva invece una situazione in controtendenza e segnatamente per il difetto *arinencefalia e cuore sinistro ipoplastico* (T+ nel RCDC) e *atresia esofagea* (T- nel NEI).

Sul totale dei Registri è rilevante osservare che 5 su 6 trend emersi per i nati perdono la significatività statistica (*spina bifida, trasposizione grossi vasi, onfalocele, sindrome di Poland, sindrome di Down*) rimanendo solo un trend decrescente per *l'atresia dell'intestino tenue*, principalmente imputabile al decremento nel NEI, al quale si aggiunge un trend analogo per *l'atresia esofagea*. Di minor significato sono invece il trend crescente per *l'atresia delle coane* e decrescente per i *difetti trasversali degli arti*, che emergono solo analizzando il periodo 96-99 relativo a 4 Registri.

In generale, i risultati delle analisi del trend, oltre a dare spunti per l'effettuazione di approfondimenti in alcuni Registri, mettono in risalto l'importanza della rilevazione e registrazione delle IVG^a al fine di conoscenza di una quota di casistica che, per talune anomalie, si presenta come assolutamente necessaria a fini di sorveglianza epidemiologica.

ANALISI SPAZIALE: APPLICAZIONE DEL MODELLO BAYESIANO GERARCHICO DI CONVOLUZIONE GAUSSIANA PER LA MAPPATURA DELLE MCR

Scopi, materiale e metodi

L'analisi spaziale mediante la mappatura dei rischi relativi delle MCR è stata effettuata utilizzando: il Rapporto Standardizzato di Morbosità (*SMR*) e il modello bayesiano gerarchico di convoluzione gaussiana che, a differenza del *SMR*, tiene conto dell'informazione relativa alla distribuzione nello spazio del fenomeno e fornisce stime dei rischi relativi più stabili. I metodi sono stati applicati ai soli dati del Registro RTDC per mostrare, semplicemente, le potenzialità del modello bayesiano gerarchico di convoluzione gaussiana.

In questo paragrafo vedremo la differenza tra i due approcci.

A titolo esemplificativo sono state considerate 4 anomalie congenite caratterizzate da diversa frequenza, diverso impatto della diagnosi prenatale e del ricorso all'IVG^a e diversa eziopatogenesi, per quanto essa sia conosciuta:

1. *sindrome di Down*;
2. *difetti conotruncali (trasposizione grossi vasi, tetralogia di Fallot)*;
3. *difetti degli arti*;
4. *rene policistico*.

Queste MCR sono sorvegliate in ogni Comune di residenza della madre appartenente alla Regione Toscana nel periodo 1992-1999. I denominatori (*N*) sono formati da tutti i nati della Regione Toscana suddivisi per Comune di residenza della madre nel periodo 1992-1999. Ogni Comune è codificato mediante codice ISTAT a 5 cifre (26). L'analisi statistica è stata effettuata con i pacchetti applicativi, *Excel* (utilizzato per calcolare gli *SMR*), *Winbugs* (27) (utilizzato per stimare i rischi relativi mediante il metodo bayesiano gerarchico di convoluzione gaussiana) e *Sas 6.12* (28) (utilizzato per costruire le mappe di morbosità).

Per ciascuna MCR selezionata vengono presentate le analisi del periodo 1992-1999:

- per i casi rilevati alla nascita;
- per i casi totali (nati+ IVG^a).

Le analisi sui nati malformati e sui casi totali sono presentate in particolare per le seguenti finalità:

- a) pervenire a stime stabili dei rischi relativi delle MCR selezionate;
- b) identificare andamenti o disomogeneità spaziali di particolare interesse;
- c) valutare l'impatto delle IVG^a e, indirettamente, della diagnosi prenatale.

In accordo con tali obiettivi, saranno presentate tabelle con i rischi relativi stimati su ogni Comune di residenza della madre, corredate dall'informazione sulla eterogeneità o omogeneità tra i Comuni mediante mappe.

Calcolo dei casi attesi

Per ogni MCR e per ogni Comune è stato calcolato il numero atteso di casi malformati, che serviranno sia nel calcolo degli *SMR* sia nella “mappatura” dei rischi relativi tramite il modello bayesiano gerarchico, utilizzando la formula

$$E(O_i) | PN_i$$

con $i | 1, \dots, I$ dove I rappresenta il numero totale di Comuni toscani (287)

e $P | \frac{\sum_{i=1}^I O_i}{\sum_{i=1}^I N_i}$ è il tasso generale specifico della Regione.

Rapporto standardizzato di morbosità (*SMR*)

Calcolo degli *SMR*

La stima degli *SMR* è facilmente calcolabile tramite la seguente formula:

$$SMR_i | \frac{O_i}{E_i}.$$

Per esempio le stime *SMR* per la *sindrome di Down* sono riportate nelle Figure 2 e 3.

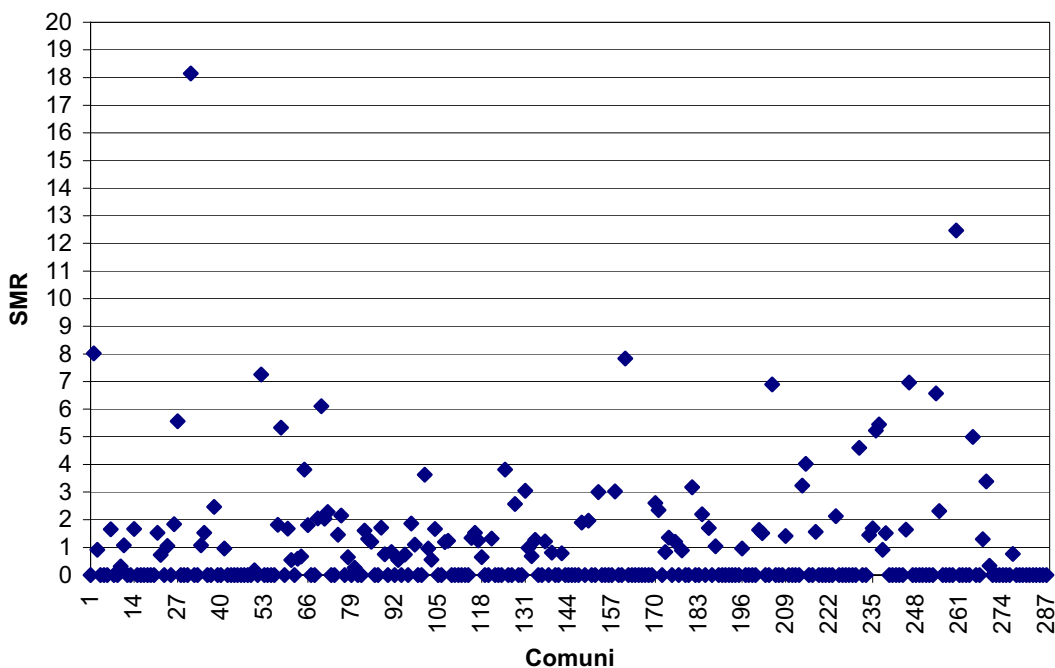


Figura 2. Rappresentazione grafica delle stime dei rischi relativi ottenute tramite *SMR* per la *sindrome di Down* (nati + IVG)

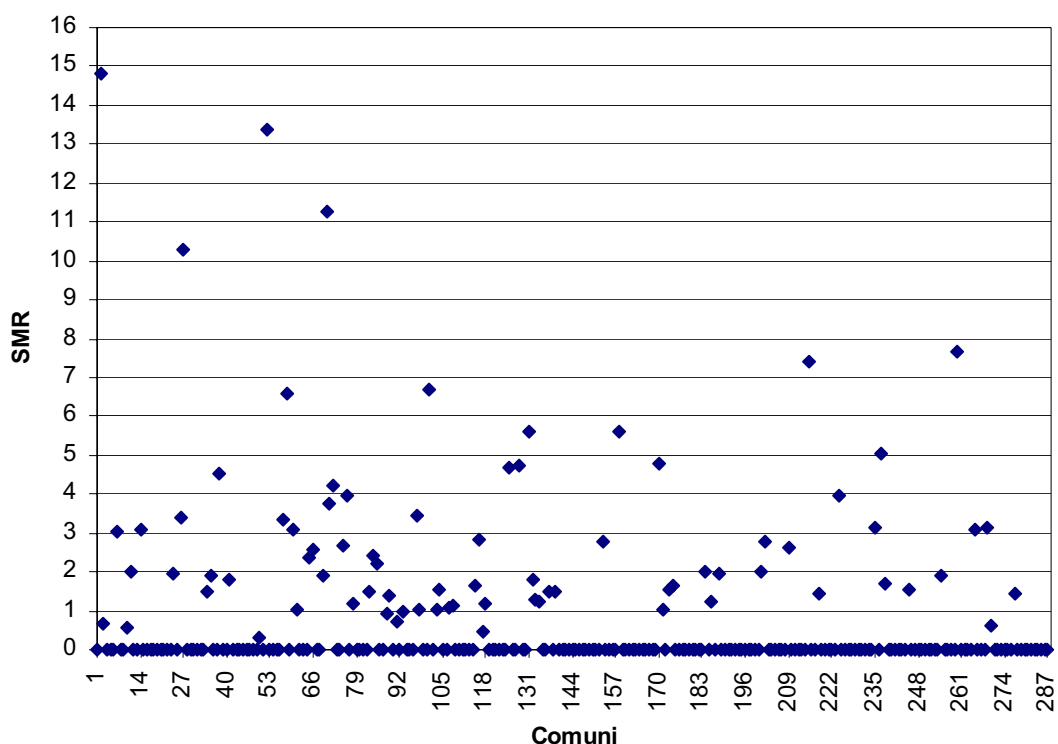


Figura 3. Rappresentazione grafica delle stime dei rischi relativi ottenute tramite *SMR* per la *sindrome di Down* (nati)

Commenti ai risultati ottenuti tramite *SMR*

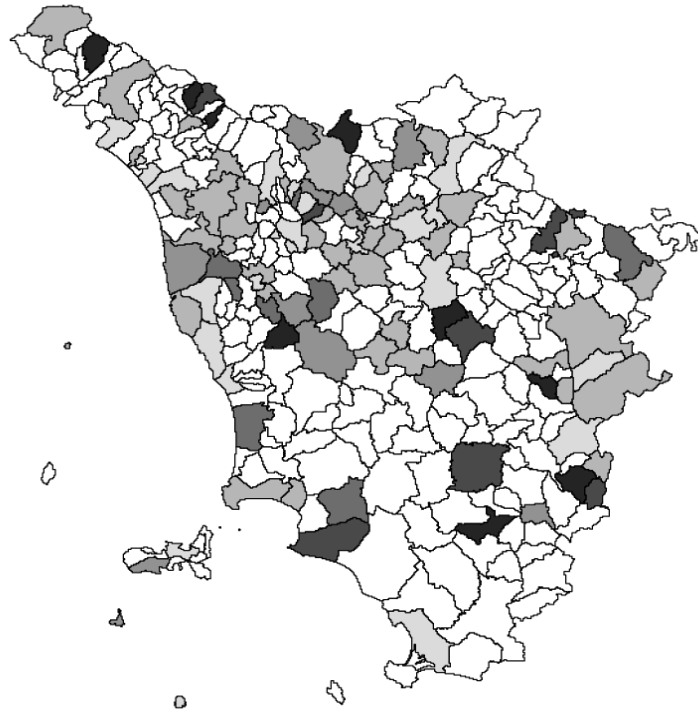
Tali stime, essendo l'analisi condotta su aree scarsamente popolate, sono fortemente instabili:

- il numero di eventi attesi è basso,
- un caso osservato in più o in meno dà origine a stime dei rischi relativi molto diverse.

In tal senso, essendo l'analisi condotta su aree di piccole dimensioni, quindi su aree anche scarsamente popolate, si ha una elevata variabilità delle stime a causa di una eterogeneità nei livelli individuali di rischio.

La Figura 4, che riporta le stime dei rischi relativi ottenute tramite l'indice *SMR*, tende ad essere dominata dalle stime più instabili; è pertanto difficilmente interpretabile da un punto di vista epidemiologico.

A: Nati + IVG^a



B: Nati

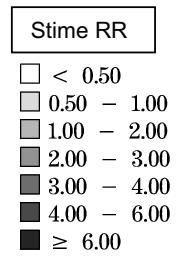
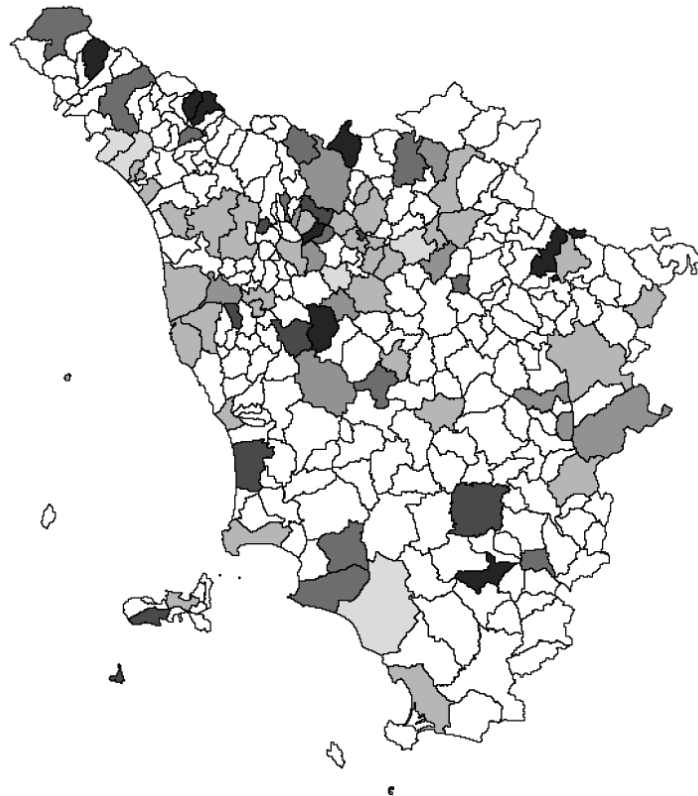


Figura 4. Stime dei rischi relativi dei casi di *sindrome di Down* nei nati e nelle IVG^a (A), e nei nati (B) tramite SMR

Il modello bayesiano gerarchico di convoluzione gaussiana

Nell'applicazione si utilizzerà un modello bayesiano gerarchico di convoluzione gaussiana per i rischi relativi; nel modello è presente la componente v_i con distribuzione normale che rappresenta la parte di eterogeneità non strutturata spazialmente e la componente u_i con distribuzione normale che rappresenta la parte di eterogeneità strutturata spazialmente. I logaritmi dei rischi relativi di ogni Comune sono $x_i | \log(\chi_i) | v_i, 2 u_i, 2 \sigma$.

Per completare il modello adottato bisogna infine scegliere una distribuzione a priori sia per l'iperparametro ζ_v che per ζ_u , ma da un punto di vista computazionale (*Winbugs* lavora sulla precisione e non sulle varianze) è conveniente specificare le distribuzioni sulle precisioni ϑ_v e ϑ_u (inverse della varianze ζ_v e ζ_u); per la nostra analisi si sono scelte delle distribuzioni a priori gamma non informative improprie cioè: $\vartheta_v \sim \text{gamma}(a | 0,001, b | 0,001)$ e $\vartheta_u \sim \text{gamma}(a | 0,001, b | 0,001)$. Queste distribuzioni hanno medie vicino allo 0 e varianze molto alte (*varianza=10*), cioè la distribuzione non si addensa vicino alla media ipotizzata. Si è scelto di lavorare con distribuzioni non informative perché la conoscenza sulla struttura spaziale delle MCR è scarsa.

Rappresentazione grafica del modello adottato

Il modello con le componenti di eterogeneità e di clustering è rappresentato in Figura 5.

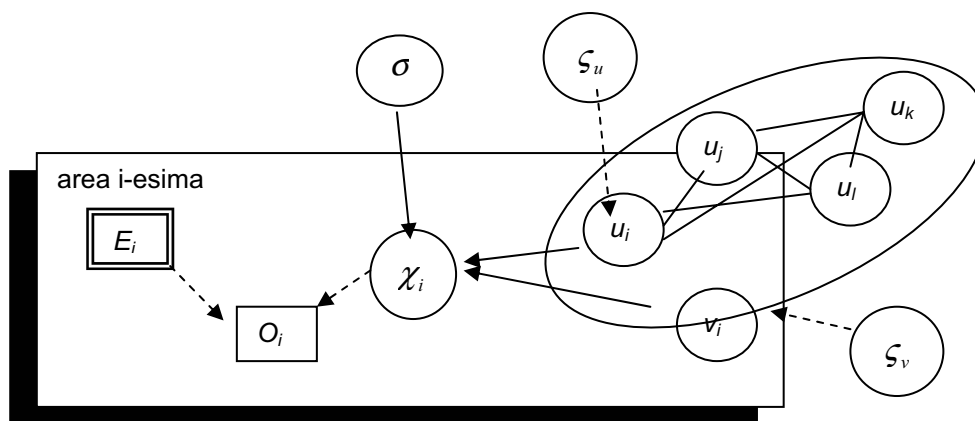


Figura 5. Rappresentazione grafica del modello con componenti di eterogeneità e clustering

I nodi sono di tre tipi:

1. *costanti* (quadrati con bordo doppio): rappresentano le quantità fissate;
2. *stocastici*: variabili casuali alle quali è assegnata una distribuzione a priori, indicati con dei cerchi (per i parametri incogniti) o con dei rettangoli (se sono dati osservati);
3. *deterministici*: funzioni logiche di altri nodi.

Le connessioni sono di tre tipi:

1. la freccia continua rappresenta una funzione logica;
2. la freccia tratteggiata rappresenta una dipendenza stocastica;
3. una linea senza direzione rappresenta un legame biunivoco. Questa è presente quando due aree sono contigue.

Per ogni area i sono presenti:

- O_i che sono i casi osservati (variabile casuale osservata);
- E_i che sono i casi attesi (grandezza fissata);
- χ_i che è il rischio relativo (grandezza stocastica incognita);
- v_i, u_i che sono le componenti di eterogeneità e di clustering (grandezze stocastiche incognite). Da notare che u_j, u_k, u_l sono i parametri delle aree adiacenti all'area i -esima;
- al di fuori dell'area i -esima sono presenti sia le varianze extra-poissoniane delle componenti u_i, v_i che sono rispettivamente ζ_u, ζ_v (variabili stocastiche incognite), sia il rischio relativo medio σ (variabile stocastica incognita).

Risultati dell'applicazione del modello di convoluzione gaussiana sui casi totali e alla nascita di quattro MCR selezionate

Sindrome di Down

I risultati ottenuti per l'analisi sul totale dei casi sono riportati in Tabella 26.

Tabella 26. Statistiche delle varianze extrapoissoniane

nodo	media	DS	2,5%	mediana	97,5%	n. campione
ζ_v	0,1794	0,08048	0,05437	0,1694	0,3632	5001
ζ_u	0,01	0,01	0,0006	0,006	0,06	5001

Il rapporto tra ζ_u e ζ_v è minore di \bar{w} (numero medio di aree adiacenti) e perciò esiste una dominanza della eterogeneità non strutturata spazialmente (29).

Le distribuzioni di Kernel (30-31) sono rappresentate in Figura 6.

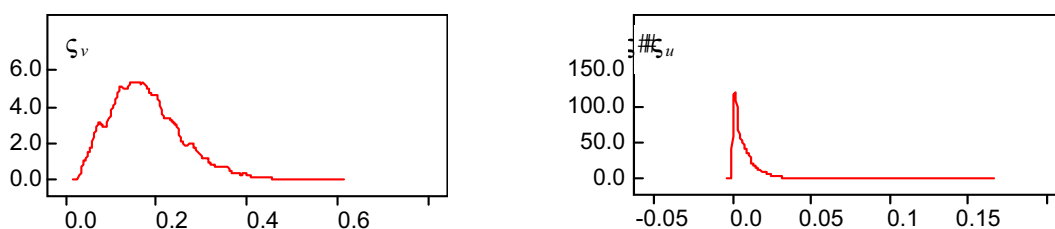


Figura 6. Distribuzioni di Kernel per le varianze extrapoissoniane

I rischi relativi stimati sono rappresentati nella Figura 7 (32).

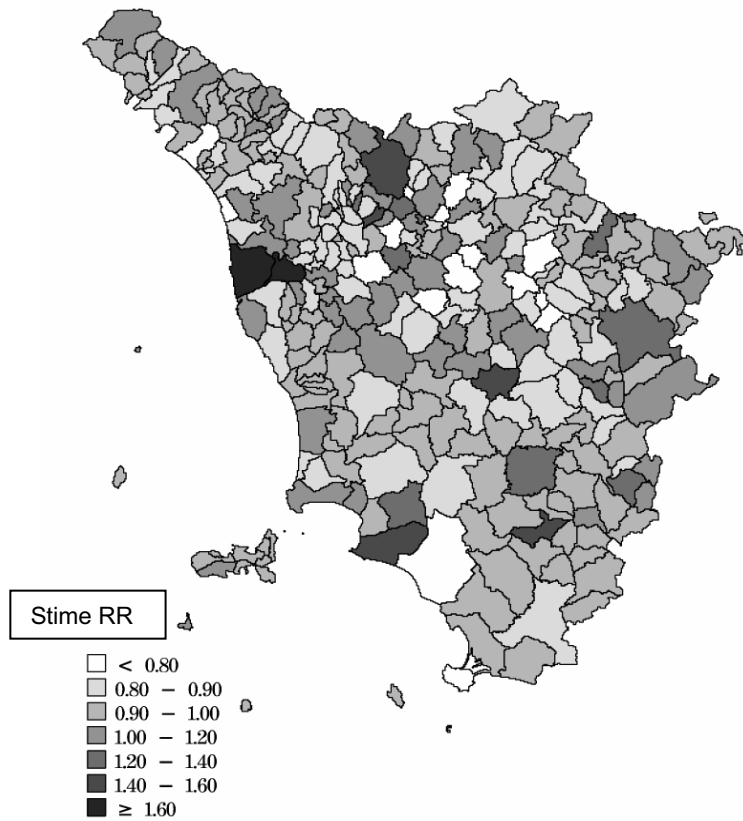


Figura 7. Stima bayesiana dei rischi relativi dei casi totali di *sindrome di Down*

I risultati ottenuti per l'analisi sui casi alla nascita sono i seguenti:

Tabella 27. Statistiche delle varianze extrapoissoniane

nodo	media	ds	2,5%	mediana	97,5%	n. campione
ζ_v	0,01162	0,02602	2,407E-4	0,00231	0,09544	5001
ζ_u	0,02506	0,04062	8,911E-4	0,01203	0,1412	5001

Il rapporto tra ζ_u e ζ_v è minore di \bar{w} e perciò esiste una dominanza della eterogeneità non strutturata spazialmente. Le distribuzioni di Kernel sono rappresentate in Figura 8.

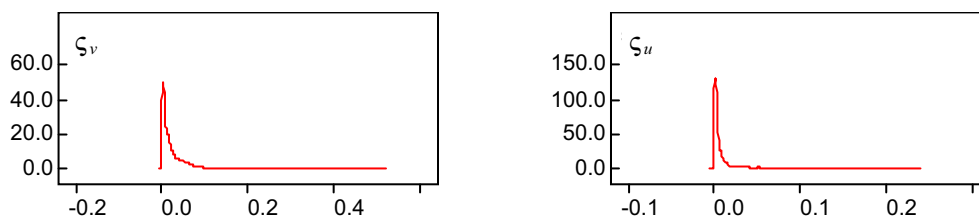


Figura 8. Distribuzioni di Kernel per le varianze extrapoissoniane

I rischi relativi stimati sono rappresentati nella Figura 9.

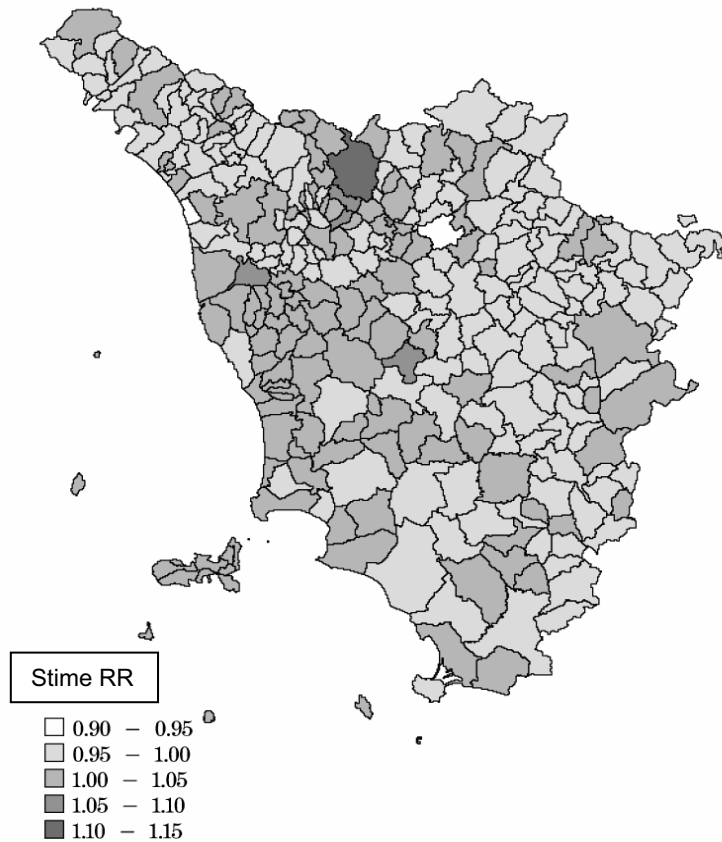


Figura 9. Stima bayesiana dei rischi relativi dei casi alla nascita di *sindrome di Down*

Difetti conotruncali (trasposizione grossi vasi, tetralogia di Fallot)

I risultati ottenuti per l'analisi sul totale dei casi sono riportati in Tabella 28.

Tabella 28. Statistiche delle varianze extrapoissoniane

nodo	media	DS	2,5%	mediana	97,5%	n. campione
ζ_v	0,04959	0,07823	0,0024	0,02317	0,2344	4001
ζ_u	0,03684	0,0663	0,00150	0,01577	0,1893	4001

Il rapporto tra ζ_u e ζ_v è minore di \bar{w} e perciò esiste una dominanza della eterogeneità non strutturata spazialmente. Le distribuzioni di Kernel sono rappresentate in Figura 10.

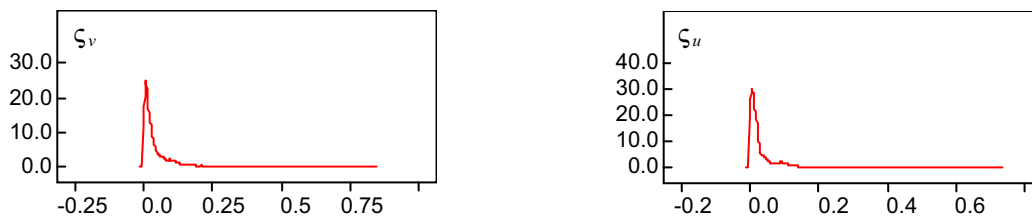


Figura 10. Distribuzioni di Kernel per le varianze extrapoissoniane

I rischi relativi stimati sono rappresentati nella Figura 11.

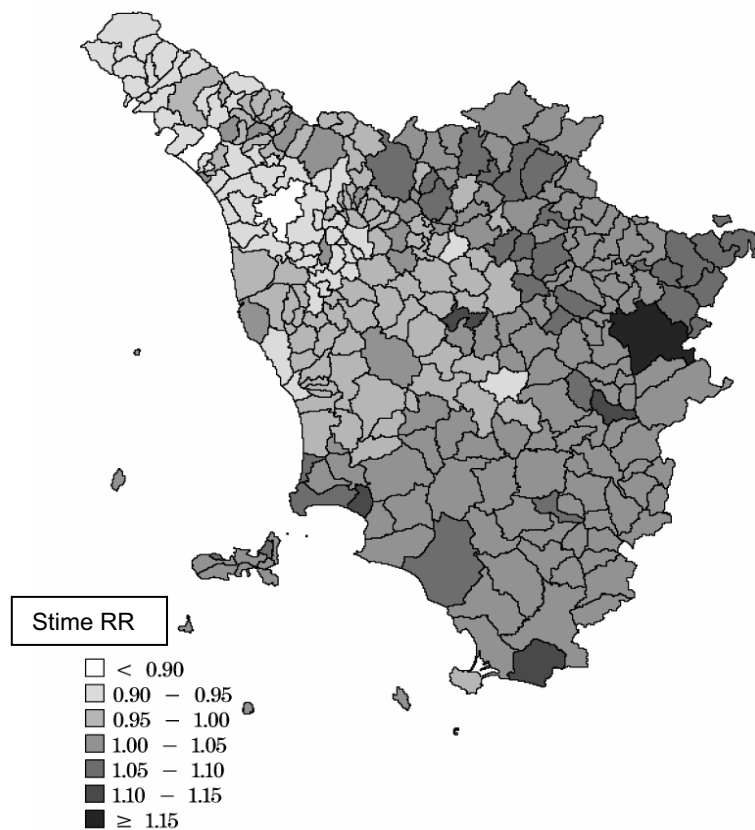


Figura 11. Stima bayesiana dei rischi relativi dei casi totali con difetti conottroncali

I risultati ottenuti per l'analisi sui casi alla nascita sono riportati in Tabella 29.

Tabella 29. Statistiche delle varianze extrapoissoniane

nodo	media	DS	2,5%	mediana	97,5%	n. campione
ζ_v	0,01997	0,03271	6,562E-4	0,008147	0,1323	6000
ζ_u	0,02391	0,03943	0,00129	0,01068	0,1094	6000

Il rapporto tra ζ_u e ζ_v è minore di \bar{w} e perciò esiste una dominanza della eterogeneità non strutturata spazialmente. Le distribuzioni di Kernel sono rappresentate in Figura 12.

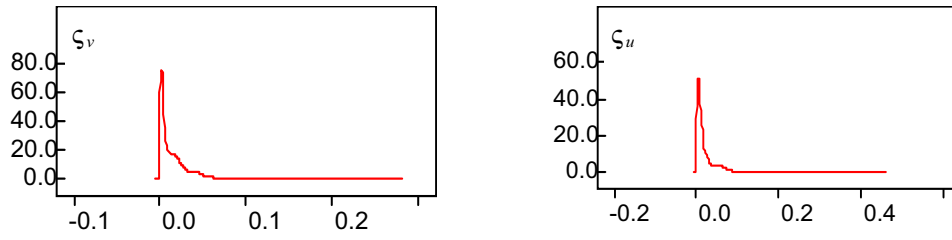


Figura 12. Distribuzioni di Kernel per le varianze extrapoissoniane

I rischi relativi stimati sono rappresentati nella Figura 13.

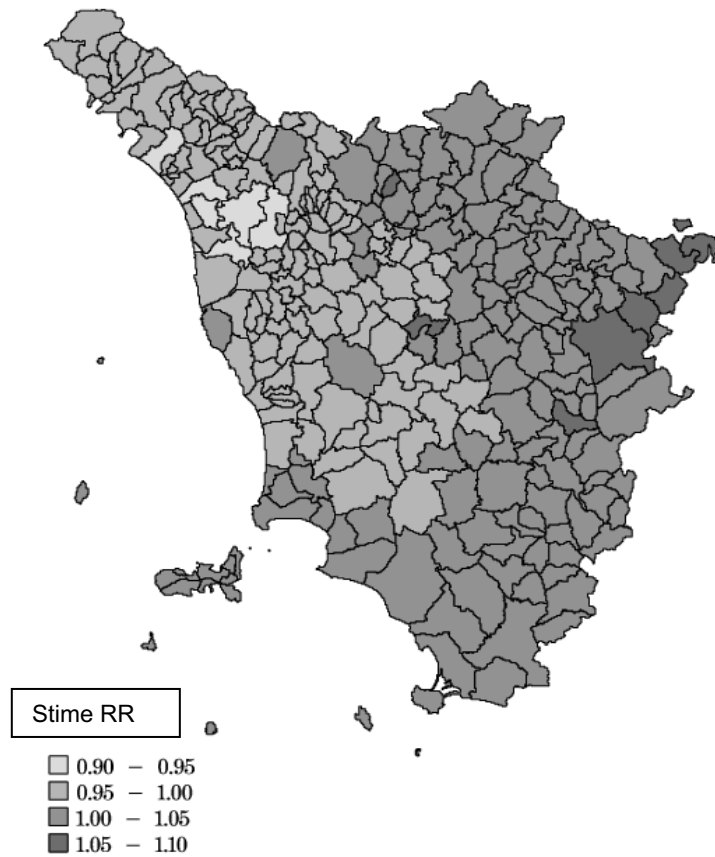


Figura 13. Stima bayesiana dei rischi relativi dei casi alla nascita di difetti conotroncali

Difetti degli arti

I risultati ottenuti per l'analisi sul totale dei casi sono riportati in Tabella 30.

Tabella 30. Statistiche delle varianze extrapoissoniane

nodo	media	DS	2,5%	mediana	97,5%	n. campione
ζ_v	0,06253	0,09588	6,28E-4	0,01836	0,3313	5000
ζ_u	0,0147	0,0334	4,07E-4	0,00313	0,1375	5000

Il rapporto tra ζ_u e ζ_v è minore di \bar{w} e perciò esiste una dominanza della eterogeneità non strutturata spazialmente. Le distribuzioni di Kernel sono rappresentate in Figura 14.

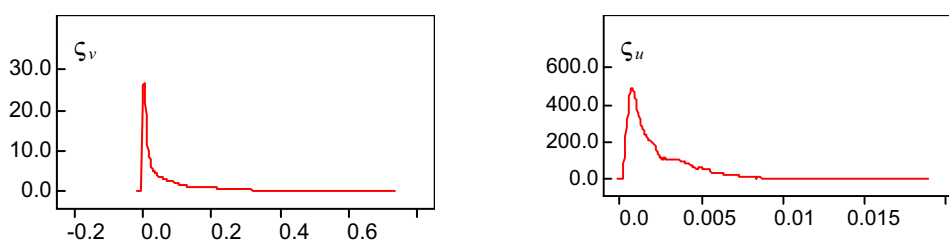


Figura 14. Distribuzioni di Kernel per le varianze extrapoissoniane

I rischi relativi stimati sono rappresentati nella Figura 15.

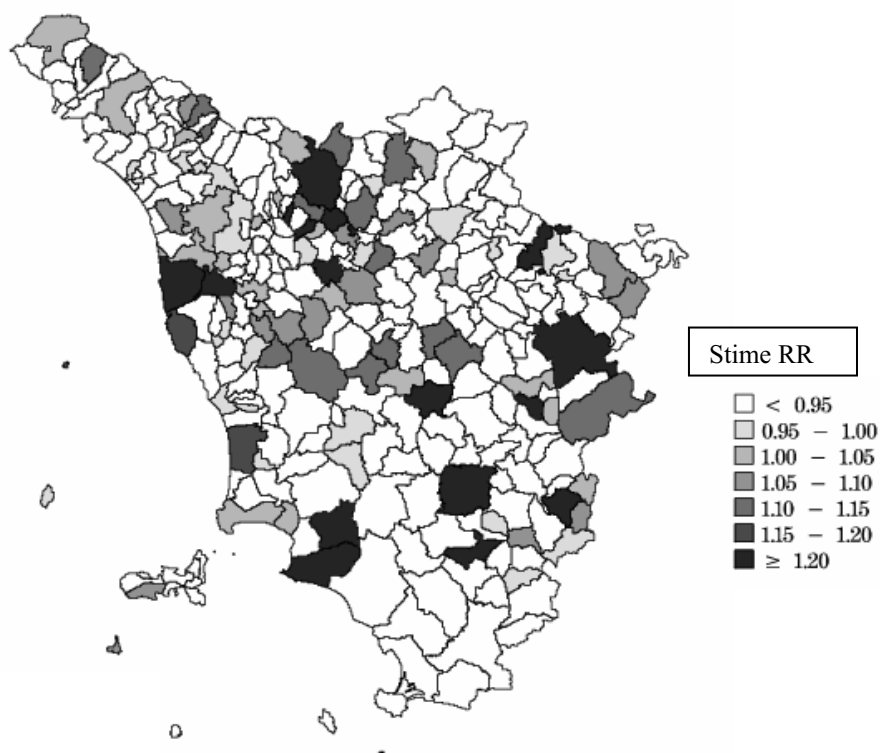


Figura 15. Stima bayesiana dei rischi relativi dei casi totali con difetti degli arti

I risultati ottenuti per l'analisi sui casi alla nascita sono riportati in Tabella 31.

Tabella 31. Statistiche delle varianze extrapoissoniane

nodo	media	ds	2,5%	mediana	97,5%	n. campione
ζ_v	0,0694	0,1275	0,002	0,02445	0,4859	5001
ζ_u	0,01713	0,04327	6,86E-4	0,00511	0,1294	5001

Il rapporto tra ζ_u e ζ_v è minore di \bar{w} e perciò esiste una dominanza della eterogeneità non strutturata spazialmente. Le distribuzioni di Kernel sono rappresentate in Figura 16.

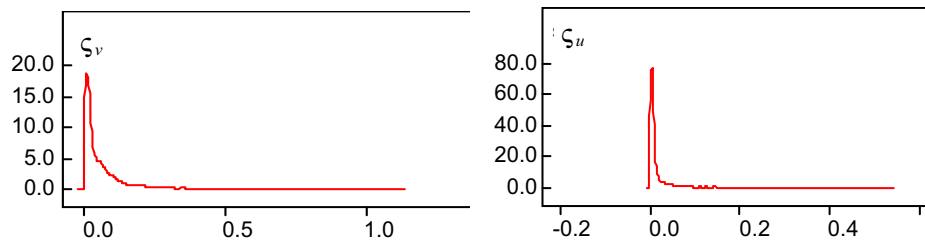


Figura 16. Distribuzioni di Kernel per le varianze extrapoissoniane

I rischi relativi stimati sono rappresentati nella Figura 17.

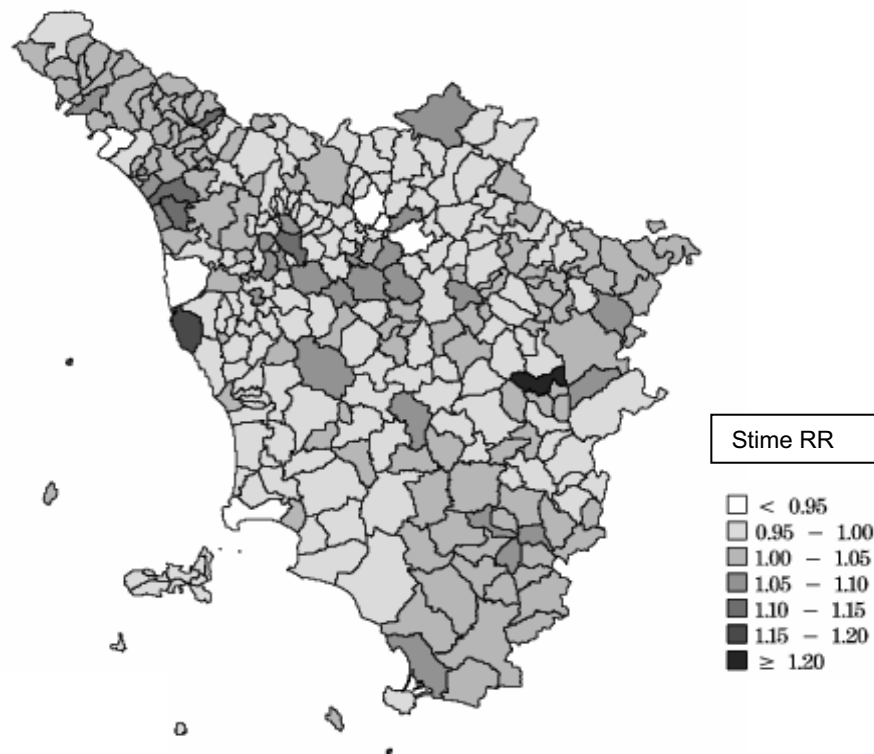


Figura 17. Stima bayesiana dei rischi relativi dei casi alla nascita dei difetti degli arti

Rene policistico

I risultati ottenuti per l'analisi sul totale dei casi sono riportati in Tabella 32.

Tabella 32. Statistiche delle varianze extrapoissoniane

nodo	media	DS	2,5%	mediana	97,5%	n. campione
ζ_v	0,6228	0,1965	0,3128	0,5981	1,084	5001
ζ_u	0,01718	0,0411	4,12E-4	0,00334	0,1464	5001

Il rapporto tra ζ_u e ζ_v è minore di \bar{w} e perciò esiste una dominanza della eterogeneità non strutturata spazialmente. Le distribuzioni di Kernel sono rappresentate in Figura 18.

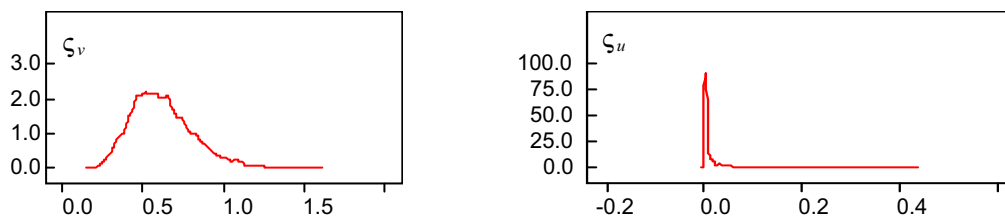


Figura 18. Distribuzioni di Kernel per le varianze extrapoissoniane

I rischi relativi stimati sono rappresentati nella Figura 19.

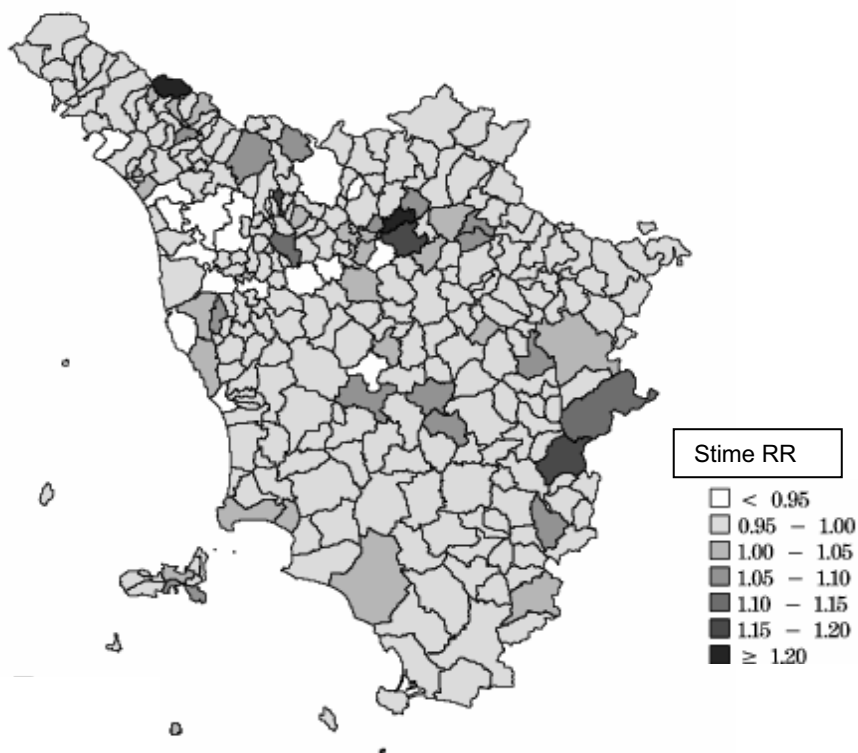


Figura 19. Stima bayesiana dei rischi relativi dei casi totali con difetto rene policistico

I risultati ottenuti per l'analisi sui casi alla nascita sono riportati in Tabella 33.

Tabella 33. Statistiche delle varianze extrapoissoniane

nodo	media	DS	2,5%	mediana	97,5%	n. campione
ζ_v	0,03171	0,05179	0,00123	0,00856	0,2074	5000
ζ_u	0,01205	0,01403	0,00111	0,0075	0,05211	5000

Il rapporto tra ζ_u e ζ_v è minore di \bar{w} e perciò esiste una dominanza della eterogeneità non strutturata spazialmente. Le distribuzioni di Kernel sono rappresentate in Figura 20.

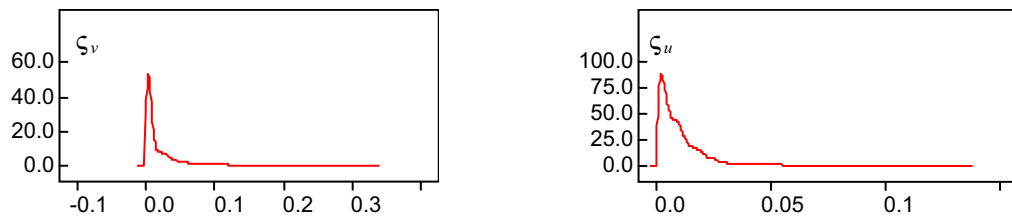


Figura 20. Distribuzioni di Kernel per le varianze extrapoissoniane

I rischi relativi stimati sono rappresentati nella Figura 21.

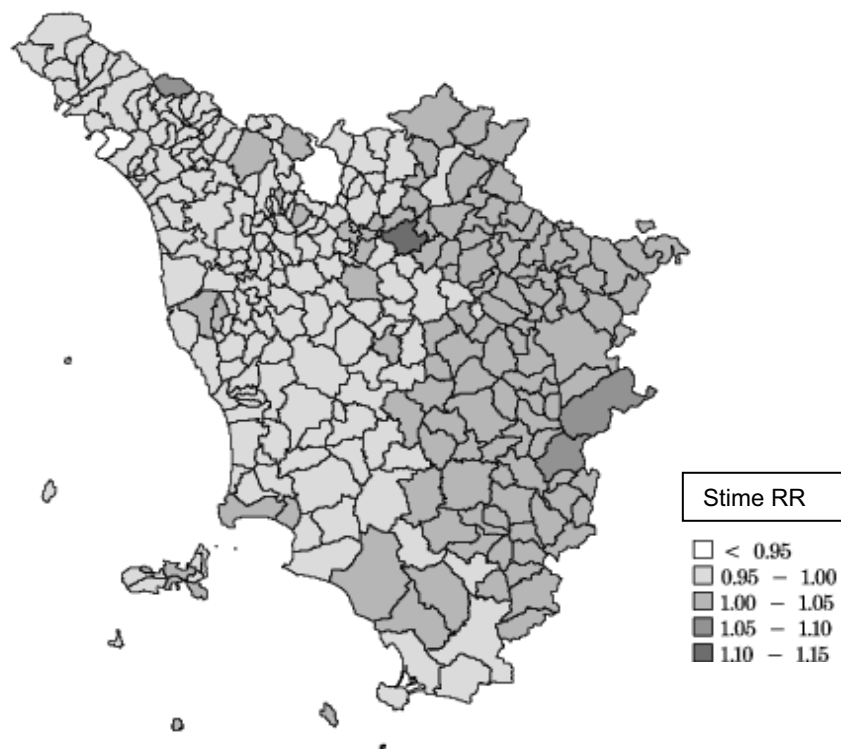


Figura 21. Stima bayesiana dei rischi relativi dei casi alla nascita del difetto rene policistico

Commenti ai risultati ottenuti

In questo paragrafo si confronteranno i risultati ottenuti tramite SMR e modello bayesiano gerarchico; inoltre si commenteranno le disomogeneità spaziali evidenziate per le MCR oggetto di studio e infine si discuteranno le differenze ottenute tra l'analisi dei casi totali e l'analisi dei soli nati, quindi si valuterà l'impatto delle IVG^a sul territorio.

Confronto tra le stime dei rischi relativi ottenute tramite SMR e modello bayesiano gerarchico

Il confronto tra la Figura 4A e la Figura 7 – entrambe riferite al difetto *sindrome di Down* nell'analisi dei casi totali (nati + IVG^a) – permette di apprezzare i vantaggi delle stime bayesiane dovuti sostanzialmente alla presenza di un “lisciamento” delle stime dei rischi relativi cioè viene filtrata la variabilità casuale poissoniana (presente nella Figura 4A degli SMR e che è massima nelle aree con poche osservazioni dove sono presenti spesso valori elevati di rischio) e viene considerata solo la variabilità extrapoissoniana che è quella di interesse. Infatti nella Figura 4A il range dei valori stimati dei rischi relativi è (0, 10), invece nella Figura 7 è (0,6, 1,8). Per esempio nel Comune di Sambuca Pistoiese la stima del rischio relativo tramite SMR è 7,5, invece la stima tramite modello bayesiano gerarchico è 1,1.

Identificazione di andamenti o disomogeneità spaziali di interesse e valutazione dell'impatto delle IVG^a

L'analisi spaziale mediante modello bayesiano gerarchico di convoluzione gaussiana su base comunale è stata effettuata a scopo esplorativo.

Di seguito sono presenti i commenti sui risultati ottenuti per ogni MCR oggetto di studio.

I risultati conseguiti per i nati con *sindrome di Down* mostrano una sostanziale omogeneità della distribuzione territoriale senza andamenti o *pattern* particolari, con un unico Comune, Pistoia, caratterizzato da una stima del rischio relativo modestamente più elevato. L'aggiunta dei casi di IVG^a aumenta la eterogeneità territoriale e fa emergere alcune aree comunali con sbilanciamenti più pronunciati dei rischi relativi stimati. Tra i Comuni maggiori risulta di particolare interesse l'eccesso nell'area Pisa-Cascina, verosimilmente ascrivibile ad una più stringente copertura della registrazione, senza poter escludere che vi sia anche un maggior ricorso all'IVG^a, a fronte del basso valore del Comune di Grosseto, che fornisce una indicazione per verifiche sulla copertura della registrazione.

L'analisi dei *difetti conotroncali* mostra una distribuzione abbastanza omogenea sia per i nati che per i casi totali, seppure, specie includendo le IVG^a, sia visibile un modesto trend Nord-Sud e sia degno di nota un valore di rischio relativo più elevato nel Comune di Arezzo.

La situazione relativa ai *difetti degli arti* risulta pressochè omogenea considerando i nati e appare a macchia di leopardo allorchè si includono le IVG^a, senza tuttavia mettere in risalto *pattern* di aggregati di più Comuni.

I risultati del *rene policistico* mostrano una pari omogeneità sia per i nati sia per il totale dei casi, con due eccessi più rilevanti in due piccoli Comuni (Sillano e Sesto Fiorentino), di difficile spiegazione e comunque degni di nota.

CONCLUSIONI GENERALI

I risultati ottenuti mediante l'analisi di Poisson per tassi e Statistica Rapporto Verosimiglianza fanno emergere le seguenti considerazioni:

- ≠ Per alcune MCR oggetto di studio sono emerse differenze significative tra le prevalenze osservate dai vari Registri riconducibili sostanzialmente alle seguenti cause:
 - diversità di codifica delle MCR nei Registri
 - diversa capacità diagnostica pre e neonatale dei Registri
 - presenza di centri specializzati in casi sindromici nel territorio di sorveglianza di alcuni Registri.

- ≠ Alcune MCR passano da una condizione di eterogeneità (nell'analisi dei soli nati) ad una condizione di omogeneità (nell'analisi dei casi totali); quindi con l'aggiunta delle IVG^a alcune eterogeneità scompaiono. Da ciò si evidenzia l'importanza della rilevazione delle IVG^a e di conseguenza delle diagnosi prenatali.

- ≠ Alcune MCR presentano prevalenze nei nati e totali omogenee tra i Registri; per queste sono di notevole importanza le prevalenze calcolate sul totale dei Registri perché sono utilizzabili come stime della prevalenza a livello nazionale.

I risultati dell'analisi del trend, oltre a fornire spunti per l'effettuazione di approfondimenti in alcuni Registri (dove sono risultati trend positivi o negativi), mettono in risalto l'importanza della rilevazione delle IVG^a per la conoscenza di una quota di casistica che, per talune MCR, si presenta assolutamente necessaria a fini di sorveglianza epidemiologica; infatti l'inclusione delle IVG^a stabilizza l'andamento temporale per diverse MCR, sia analizzando i singoli Registri che il totale dei Registri.

L'analisi spaziale mediante modello bayesiano gerarchico di convoluzione gaussiana su base comunale nella Regione Toscana è stata effettuata a scopo esplorativo al fine di evidenziare e valutare:

- ≠ i vantaggi del modello bayesiano rispetto a quello classico (*SMR*) che sono dovuti sostanzialmente alla stabilità delle stime dei rischi relativi;
- ≠ andamenti caratteristici ovvero aggregazioni di Comuni con tratto particolare (*pattern*);
- ≠ il contributo differenziale della diagnosi prenatale seguita da IVG^a; in tutte le MCR oggetto di studio, l'aggiunta delle IVG^a aumenta l'eterogeneità spaziale e fa emergere alcune aree comunali con rischi relativi particolarmente superiori all'unità. Questi eccessi, nella maggior parte dei casi, sono ascrivibili ad una elevata copertura della registrazione delle IVG^a.

BIBLIOGRAFIA

1. Gruppo di Lavoro per le Malformazioni Congenite. *Documento per un sistema nazionale di registrazione dei difetti congeniti*. Roma: Ministero della Sanità; 1998.
2. Mastroiacovo P, Dallapiccola B, Andria G, Camera G, Lungarotti BS. *Difetti congeniti e sindromi malformative*. Milano: McGraw-Hill; 1990.
3. Flynt JW, Hay S. International Clearinghouse for Birth Defect Monitoring System. *Contributions to Epidemiology and Biostatistics* 1979;1:44-52.
4. International Clearinghouse for Birth Defect Monitoring System. *Annual report 2000 with data 1998*. Roma: International Centre of Birth Defect; 2000.
5. Weatherall JAC. *EUROCAT Report 1: Registration of congenital abnormalities and multiple births*. Brussels: Catholic University of Louvain, Department of Epidemiology; 1981.
6. Weatherall JAC. *The beginning of EUROCAT*. Brussels: Catholic University of Louvain, Department of Epidemiology; 1985.
7. A EUROCAT Working Group. *Eurocat report 7: 15 years of surveillance of congenital anomalies in Europe 1980-1994*. Brussels: Scientific Institute of Public Health - Louis Pasteur; 1997.
8. Meli P, Spagnolo A, Gruppo dei Registri italiani sulle malformazioni congenite. *Sorveglianza delle malformazioni congenite in Italia (1986-1990). Revisione e standardizzazione delle metodologie di rilevamento e risultati dell'esperienza collaborativi con i Registri italiani*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 1993. (Rapporti ISTISAN 93/39).
9. Bianchi F, Mastroiacovo PP. Epidemiologia descrittiva dei difetti congeniti alla nascita in Italia. *Epidemiologia e Prevenzione* 1991;48-49:94-103.
10. Agresti A. *An introduction to categorical data analysis*. New York: J. Wiley & Sons; 1995.
11. Armitage P. Test for linear trend in proportions and frequencies. *Biometrics* 1955;11:375-86.
12. Benzecri JP, et al. *Analyse des correspondances : exposé élémentaire in pratique de l'analyse des données*. Paris: Dunod; 1980.
13. Breslow N, Day N. *Statistical methods in cancer research. Vol. II. The design and analysis of cohort study*. Lyon: IARC; 1987.
14. Besag J, York J, Mollié A. Bayesian image restoration, with application in spatial statistics. *Annals of the Institute of Statistical Mathematics* 1991;48(1):1-59.
15. The British Paediatric Association. *BPACD: British Paediatric Association Classification of Diseases*. London: The British Paediatric Association; 1979.
16. Istituto Centrale di Statistica. *Classificazioni delle malattie traumatismi e cause di morte, IX revisione*. Roma: Abete grafica; 1984.
17. Registro Toscano Difetti Congeniti. *Manuale d'istruzioni*. Firenze: Dipartimento Sicurezza Sociale, Regione Toscana; 1992.
18. McCullagh P, Nelder JA. *Generalized linear model. 2nd ed*. London: Chapman & Hall; 1989.
19. Dobson AJ. *An introduction to generalized linear model*. London: Chapman & Hall; 1991.
20. STATA Corporation. *STATA Reference Manual Release 7. Volume 1-5*. College Station, Texas: Stata press; 2001.
21. STATA Corporation. *STATA Graphics Manual Release 7*. College Station, Texas: Stata press; 2001.

22. Clausen SE. Applied correspondence analysis: an introduction. *Sage university papers; Quantitative Applications in the Social Sciences* 1998;121.
23. Chatfield C. *The analysis of time series: an introduction; Fifth edition*. Suffolk: St Edmundsbury Press Ltd; 1996.
24. Armitage P, Berry G. *Metodi statistici per la ricerca in medicina*. 1^a ed. italiana a cura di Bolzan M. Milano: McGraw-Hill; 1996.
25. Sribney W, STATA Corporation. A comparison of different tests for trend. *STATA FAQ Statistics*. Haward; 1996. Disponibile all'indirizzo: www.stata.com/support/faqs/stat/trend.html. Ulktime consultazione: 12/12/2002.
26. Disponibile all'indirizzo: <http://www.istat.it/metadati/comuni/index.html>; ultima consultazione 22/03/02.
27. Spiegelhalter DJ, Thomas A, Best NG, Gilks WR. *BUGS: Bayesian inference Using Gibbs Sampling, Version 0.5 (version ii)*; 1996. Disponibile all'indirizzo: <http://www.mrc-bsu.cam.ac.uk/bugs/documentation/contents.shtml>; ultima consultazione 22/03/02.
28. SAS Institute Inc. *SAS/GRAPH User's Guide*. Version 6. Cary, NC: SAS Institute; 1990.
29. Molliè A. Bayesian mapping of disease. In: Gilks WR, Richardson S (Ed.). *Markov chain Monte Carlo in practice*. London: Chapman & Hall; 1996.
30. Silverman BW. *Density estimation for statistics and data analysis*. London: Chapman & Hall; 1986.
31. Tapia RA, Thompson R. *Nonparametric probability density estimation*. Baltimore: Johns Hopkins University Press; 1978.
32. Smans M, Estève J. Pratical approaches to disease mapping. In: Elliot P (Ed.). *Geographical and environmental epidemiology*. Oxford: Oxford University press; 1996.
33. Jekel JF, Elmore JG, Katz LD. *Epidemiologia, biostatistica e medicina preventiva*. Napoli: EdiSES; 1996.
34. Previtera A. *Elementi di biostatistica*. Vol. I. Sarzana: Santini; 1976.
35. Azzalini A. *Inferenza statistica: un'introduzione basata sul concetto di verosimiglianza*. Berlino: Springer-Verlag; 1992.
36. Snedecor GW, Cochran WG. *Statistical methods, eighth edition*, Iowa State University Press; 1989.
37. Pace LE, Salvan S. *Introduzione alla statistica - II. Inferenza, verosimiglianza, modelli*. Padova: Cedam; 2001.
38. Grassi M. *Statistica in medicina: un approccio basato sulla verosimiglianza*. Milano: McGraw-Hill; 1994.
39. Hornbeck RW. *Numerical methods*. New York: Quantum Publishers, Inc.; 1975.
40. Bernardinelli L, Montomoli C, Ghislandi M, Pascutto C. Analisi Bayesiana di studi ecologici. *Epidemiologia e Prevenzione* 1995;19:175-89.
41. Walter SD. The ecologic method in the study of environmental health. I. Overview of the methods. *Environmental Health Perspectives* 1991;94:61-5.
42. Ripley BD. *Spatial statistics*. U.S.A.: Wiley & Sons; 1981.
43. Gilks WR, Richardson S. *Markov chain Monte Carlo in practice*. London: Chapman & Hall; 1996.
44. Haining R. *Spatial data analysis in the social and environmental sciences*. Cambridge: Cambridge University Press; 1990.

45. Cressie N. *Statistics for spatial data*. New York: Wiley; 1991.
46. Upton GJG, Fingleton B. *Spatial data analysis by example*. New York: Wiley & Sons; 1985.
47. Lawson AB. *Statistical methods in spatial epidemiology*. Chichester: Wiley, J. & Sons, LTD.; 2001.
48. Lawson A, Biggeri A, Böhning D, Lesaffre E, Viel JF, Bertolini R. *Disease mapping and risk assessment for public health*. New York: Wiley J. & Sons, LTD.; 1999.
49. Breslow NE. Extra-Poisson variation in Log-Linear Models. *Applied Statistics* 1984;33:38-44.
50. Breslow NE, Clayton DG. Approximate inference in generalized linear mixed model. *Journal of the American Statistical Association* 1993;88:9-25.
51. Bernardinelli L, Clayton DG, Monopoli C. Bayesian estimate of disease maps: how important are priors? *Statistics in Medicine* 1995;14:2411-31.
52. Gilks WR, Wild P. Adaptive rejection sampling for Gibbs Sampling. *Applied Statistics* 1992;41:337-48.
53. Geman S, Geman D. Stochastic relaxation, Gibbs distributions and the Bayesian restoration of images. *I.E.E.E. Trans. pattern analysis machine intelligence* 1984;6:721-41.
54. Edwards JH. The recognition and estimation of cyclic trends. *Annals of Human Genetics* 1961;25:83-6.

APPENDICE A
Distribuzione delle MCR per tipo di manifestazione
(isolata, associata, sindromica) per ogni RDC

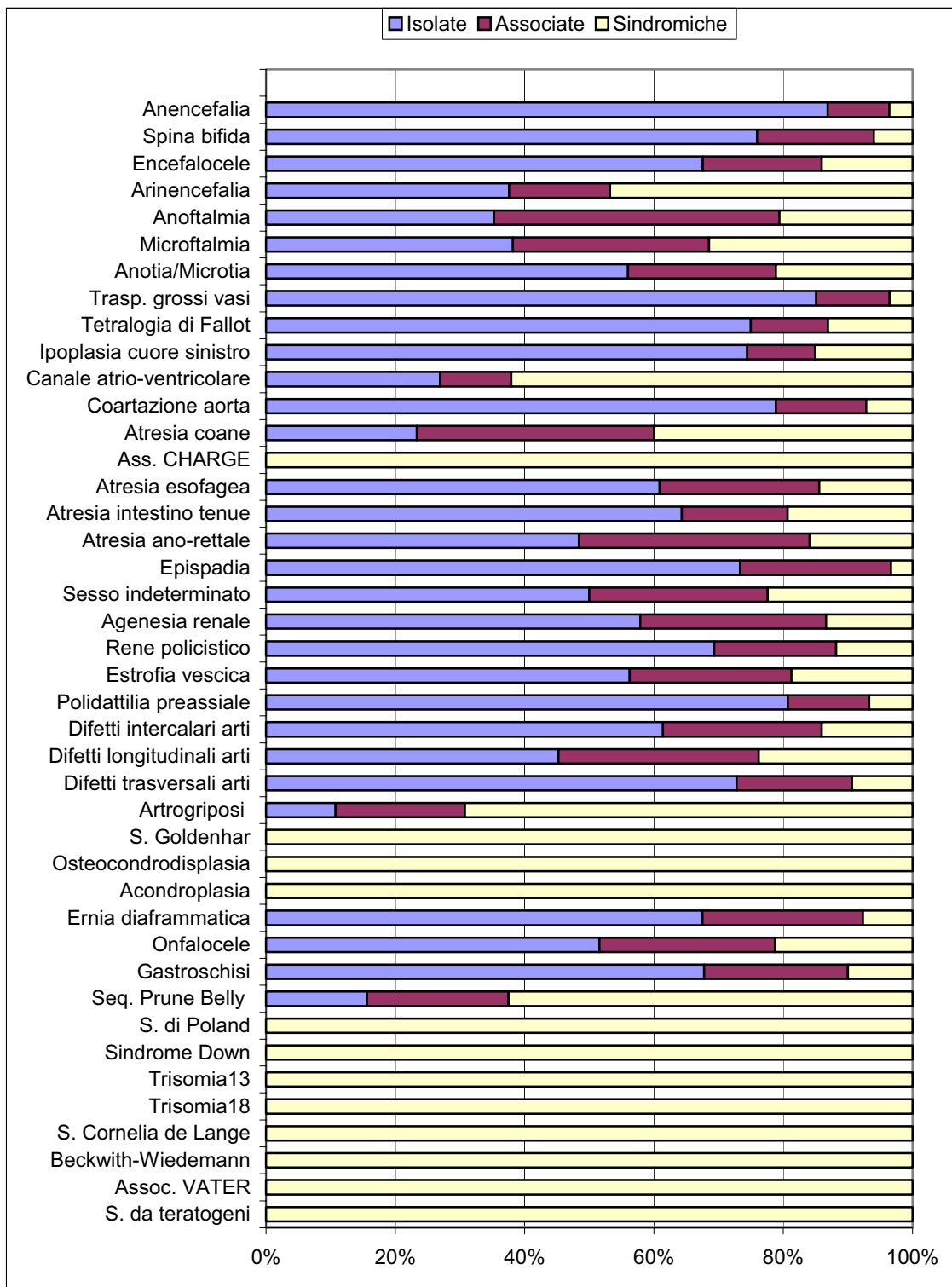


Figura A1. Totale RDC: distribuzione delle MCR in I/A/S

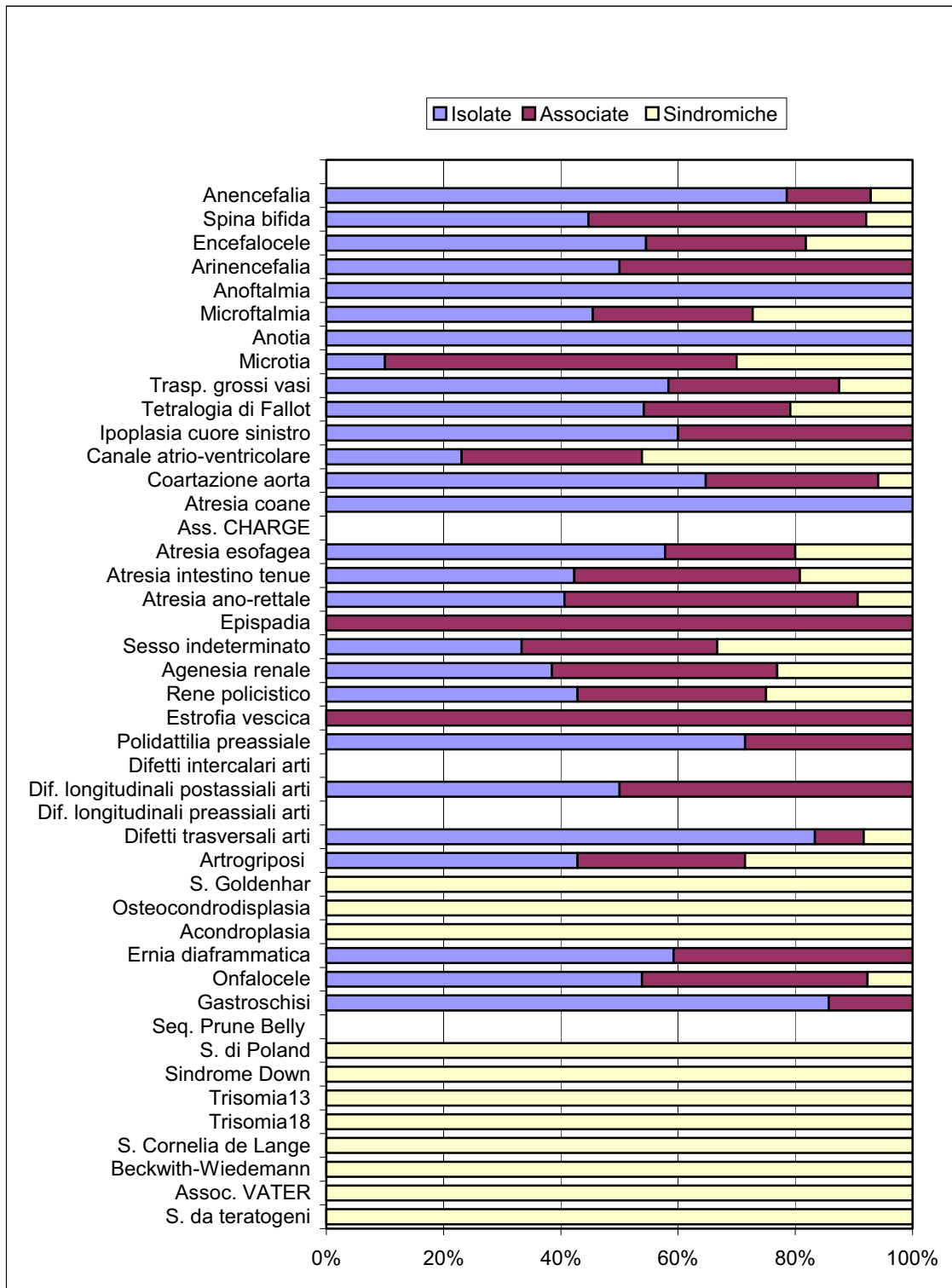


Figura A2. Registro Lombardia: distribuzione delle MCR in I/A/S (nati)

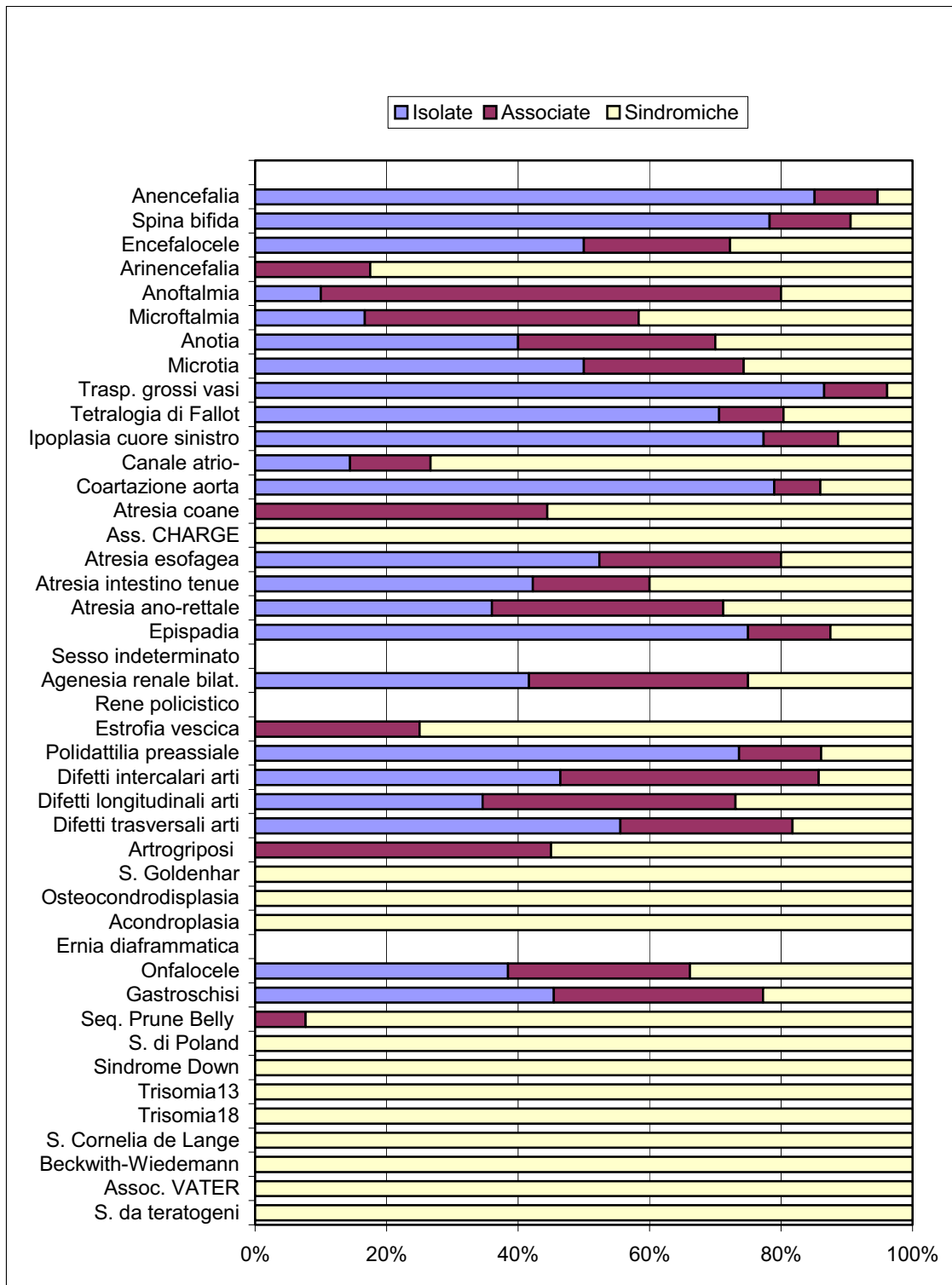


Figura A3. NEI: distribuzione delle MCR in I/A/S (nati +IVG)

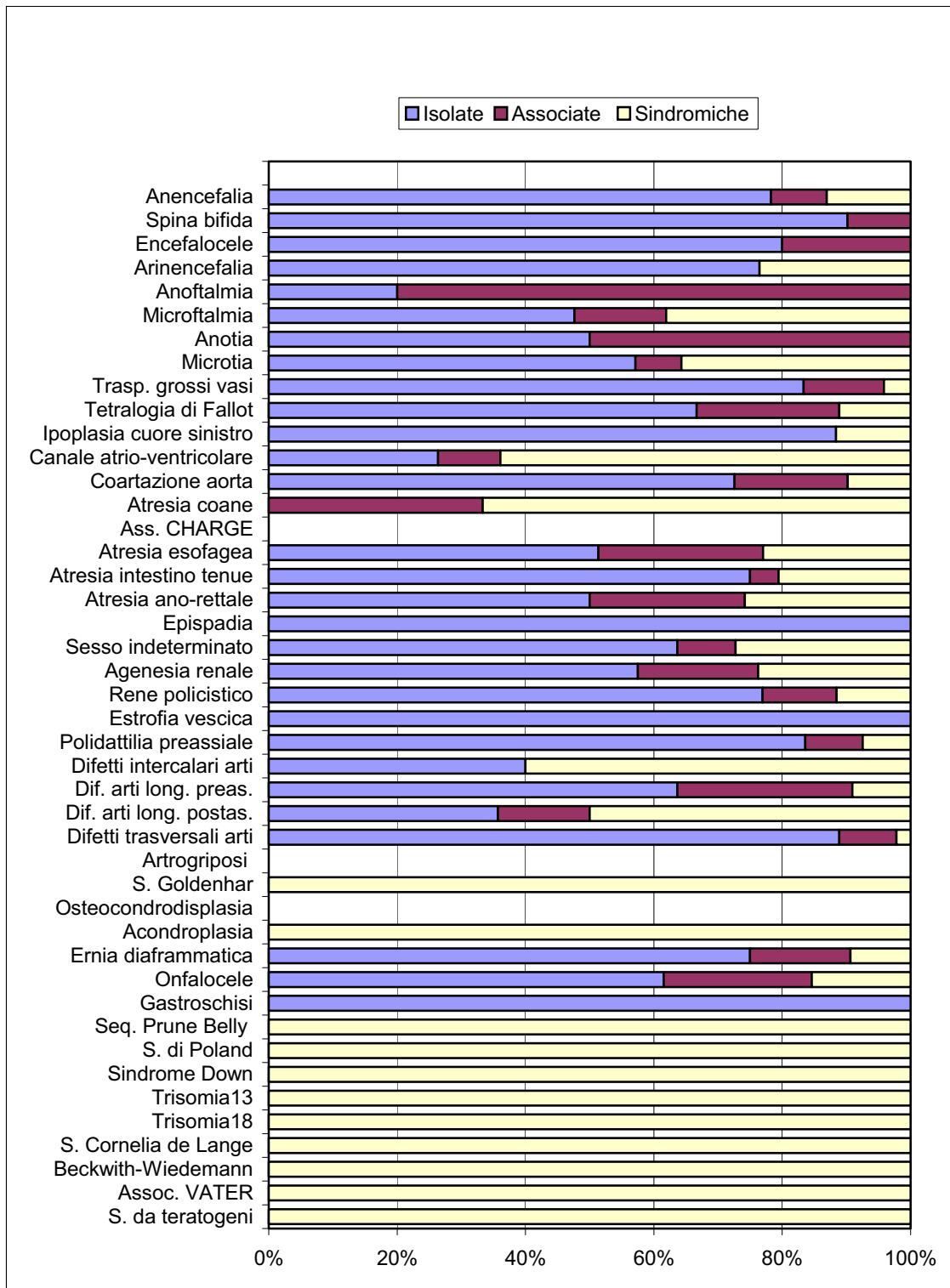


Figura A4. IMER: distribuzione delle MCR in I/A/S (nati+IVG)

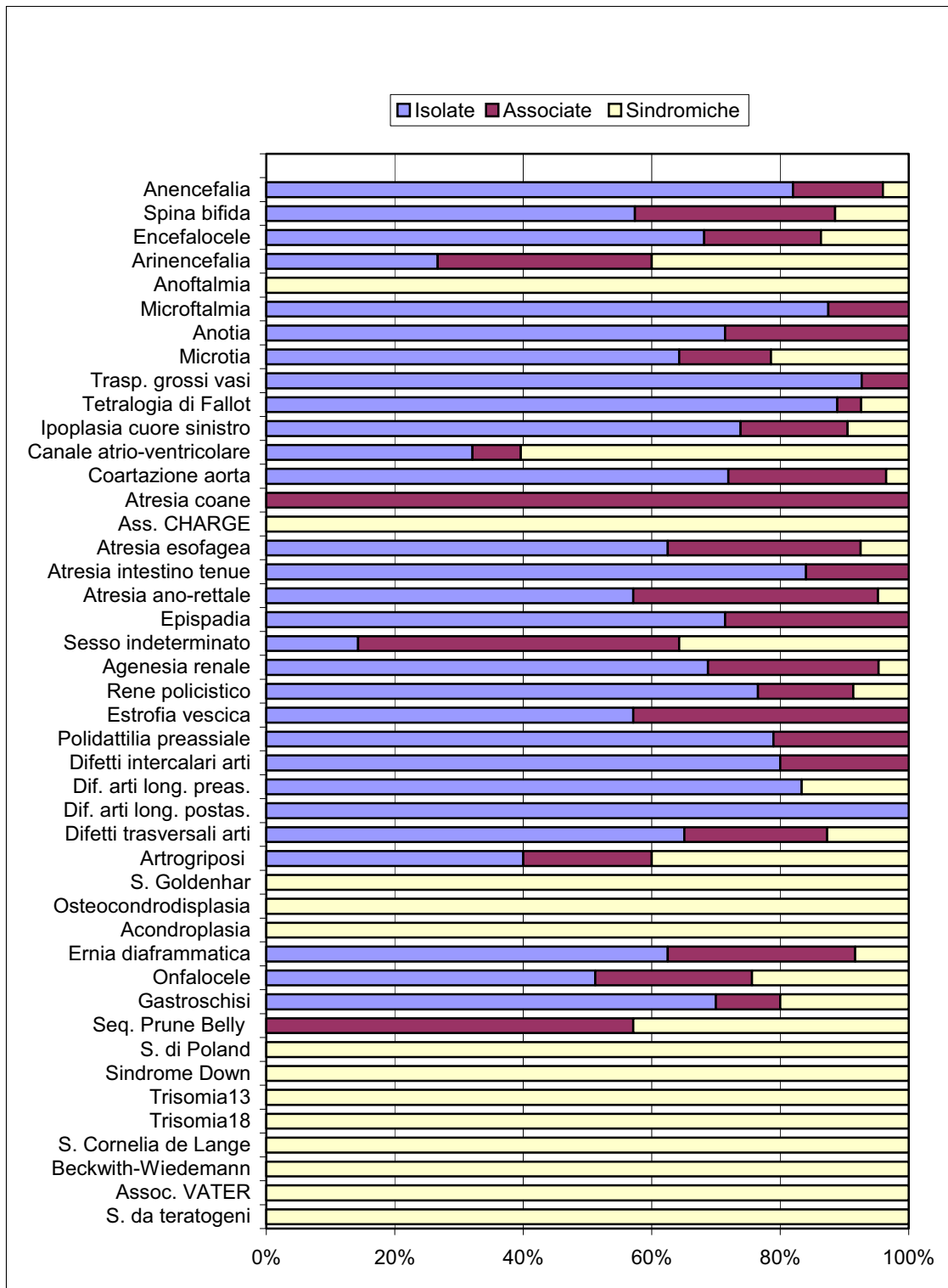


Figura A5. RTDC: distribuzione delle MCR in I/A/S (nati+IVG)

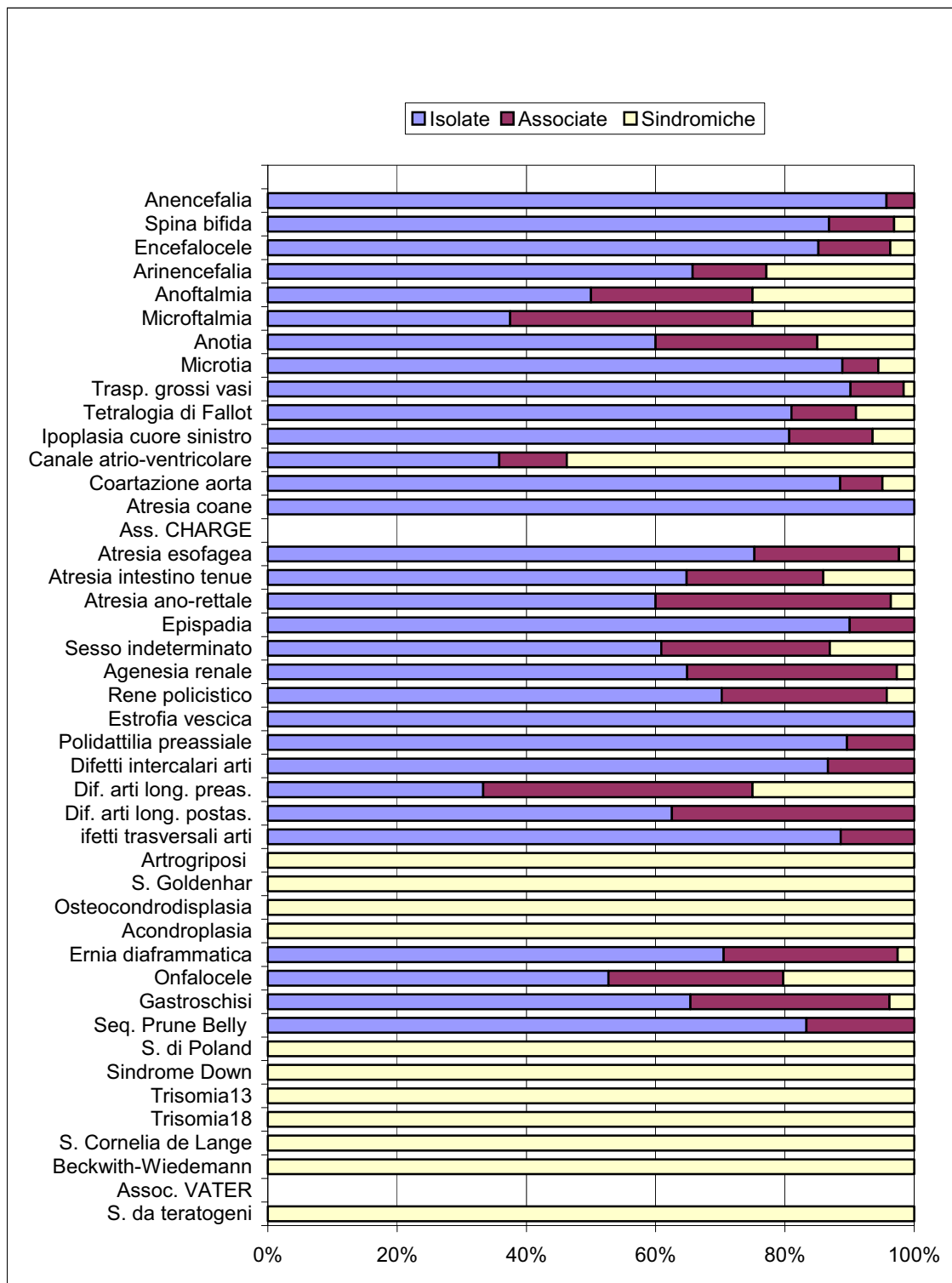


Figura 6. RCDC: distribuzione delle MCR in I/A/S (nati+IVG)

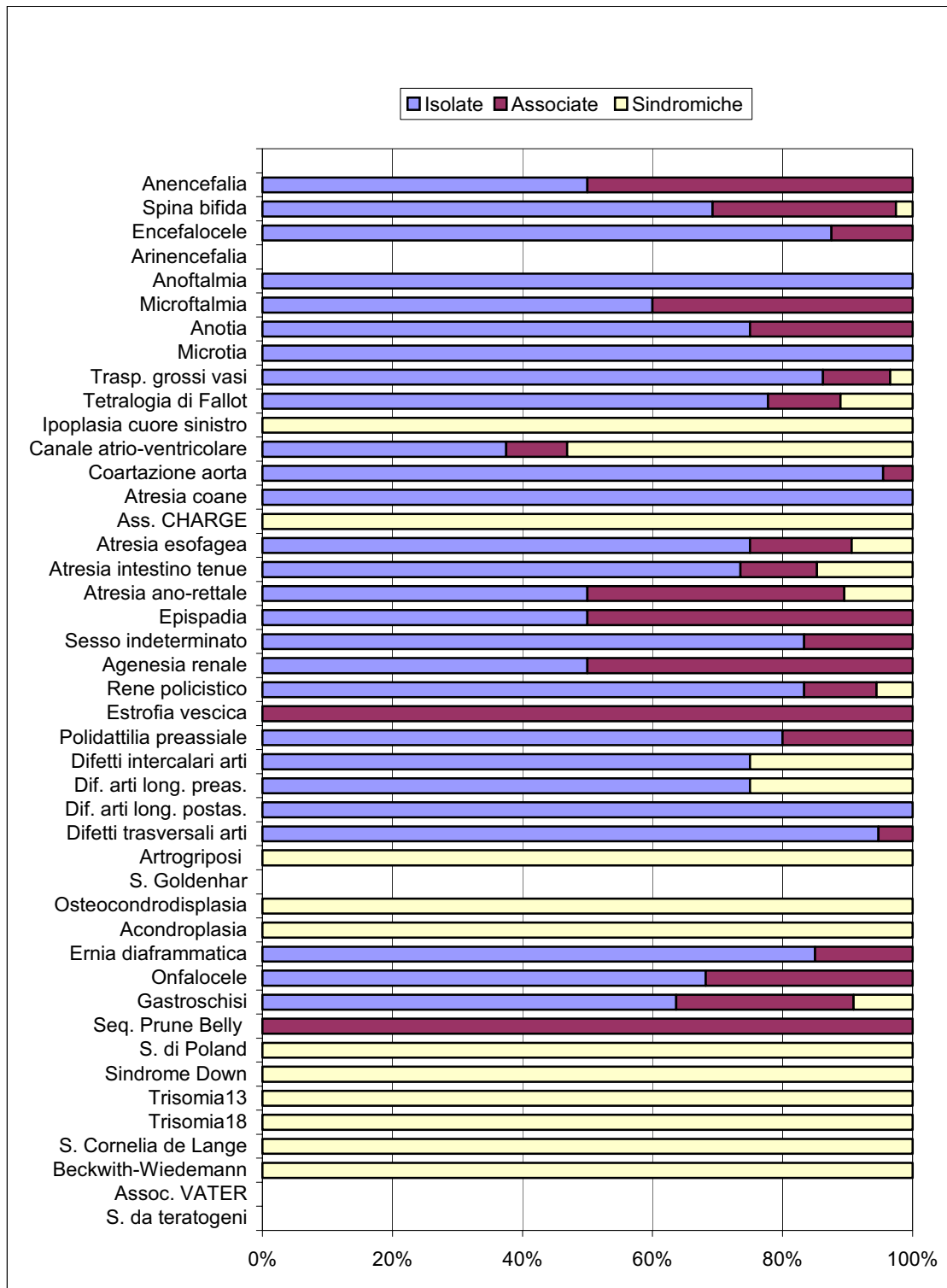


Figura A7. ISMAC: distribuzione delle MCR in I/A/S (nati)

APPENDICE B
Andamento delle prevalenze annuali delle MCR

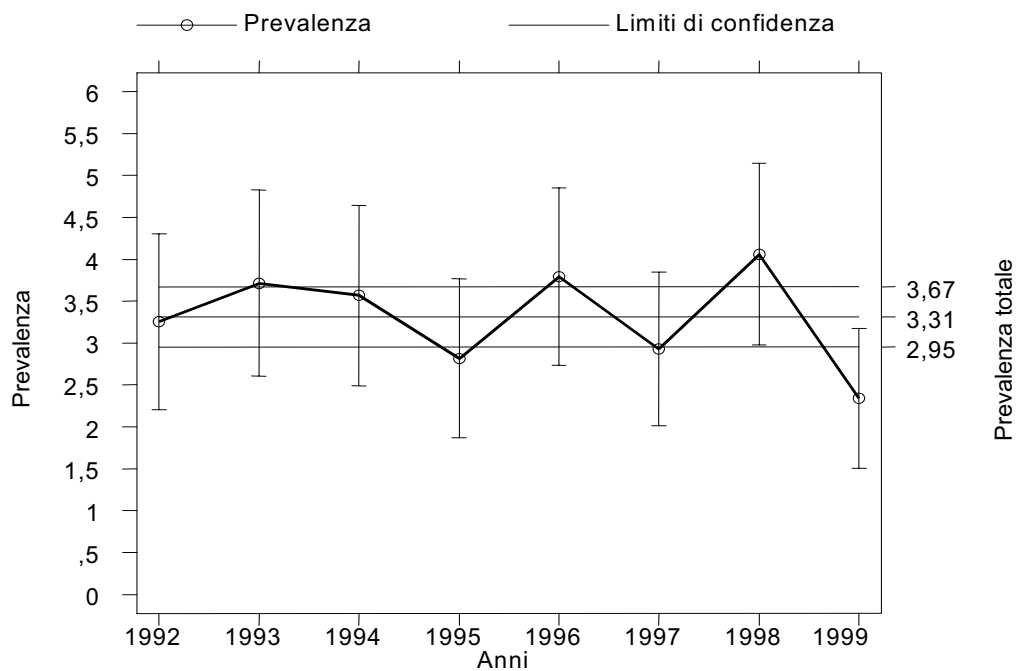


Figura B1. Spina bifida: andamento della prevalenza annuale sul totale dei nati+IVG^a

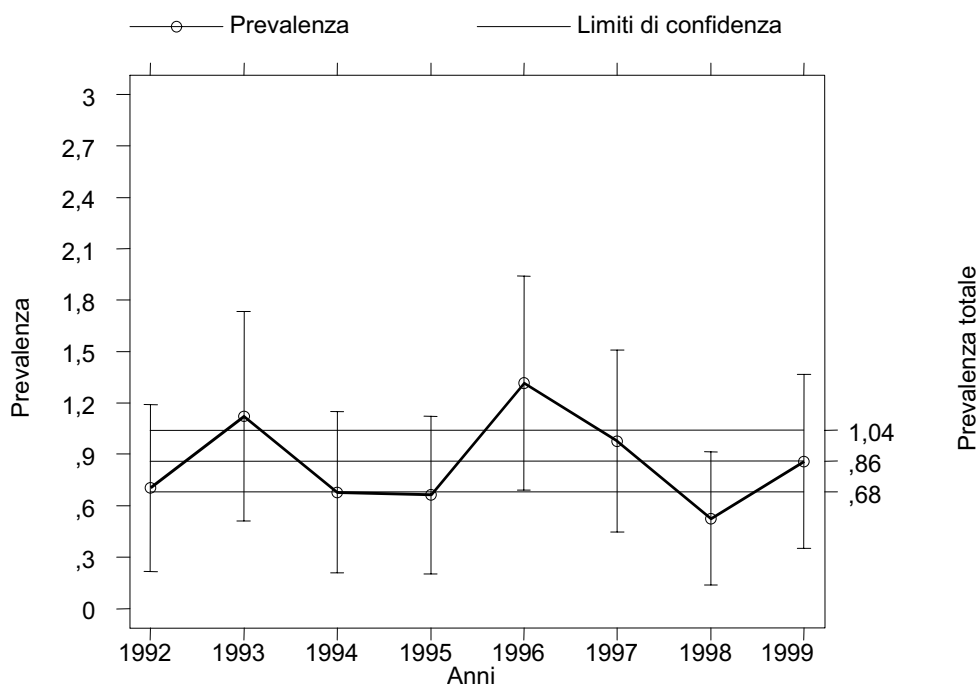


Figura B2. Encefalocele: andamento della prevalenza annuale sul totale dei nati+IVG^a

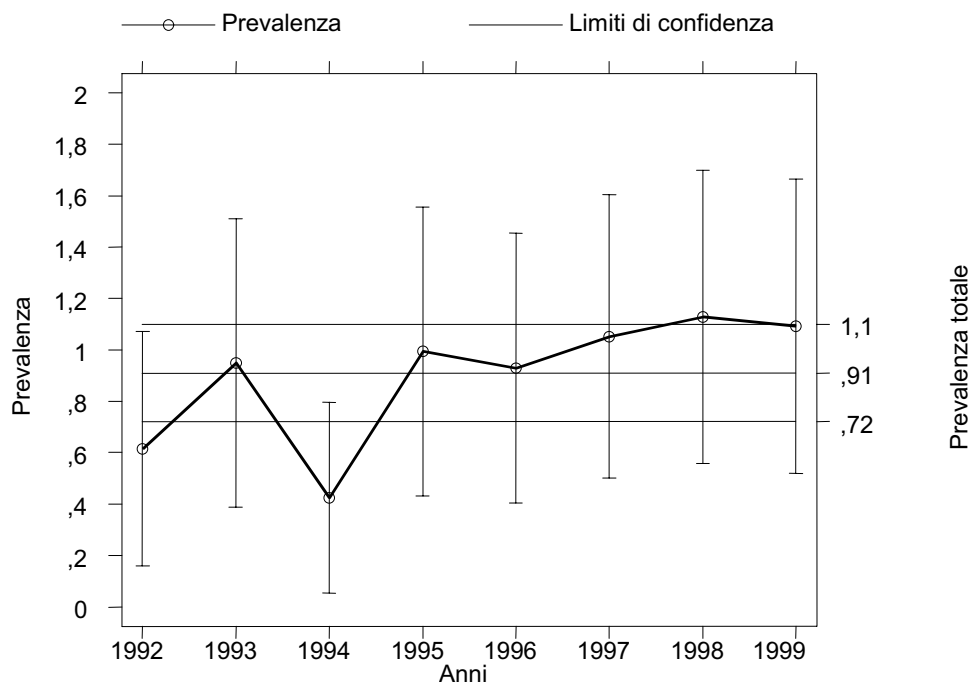


Figura B3. Arinencefalia: andamento della prevalenza annuale sul totale dei nati+IVG^a

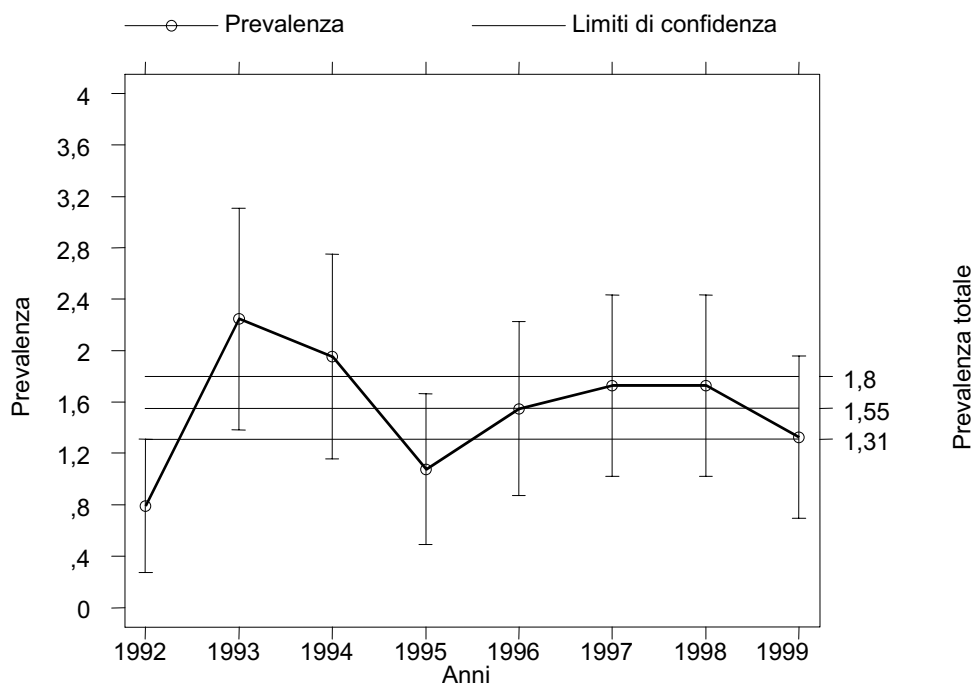


Figura B4. Trasposizione grossi vasi: andamento della prevalenza annuale sul totale dei nati+IVG^a

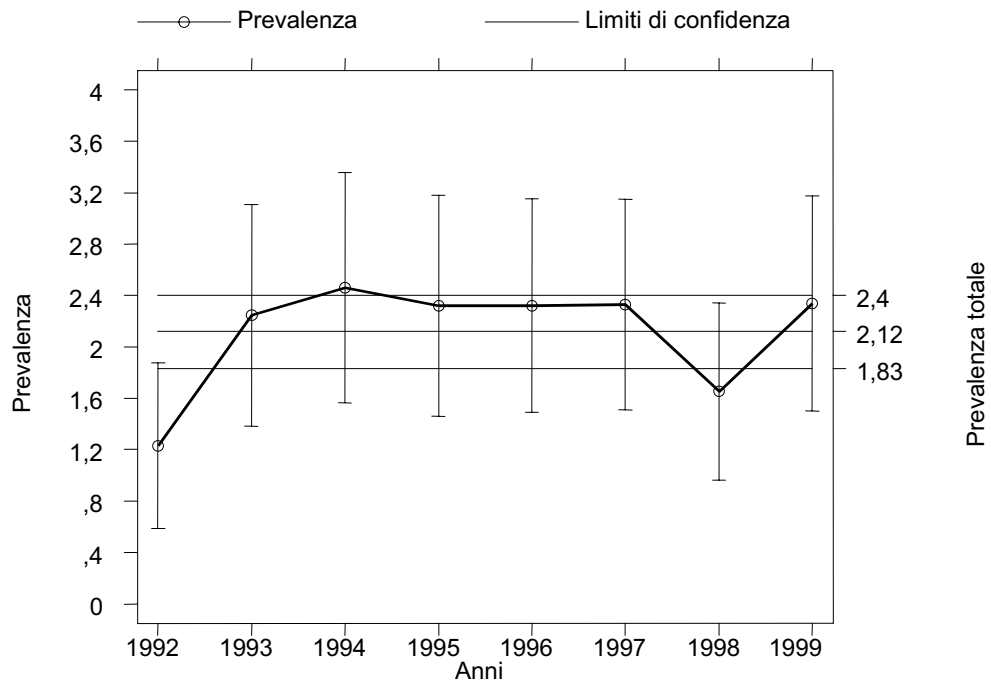


Figura B5. Canale atrio-ventricolare: andamento della prevalenza annuale sul totale dei nati+IVG^a

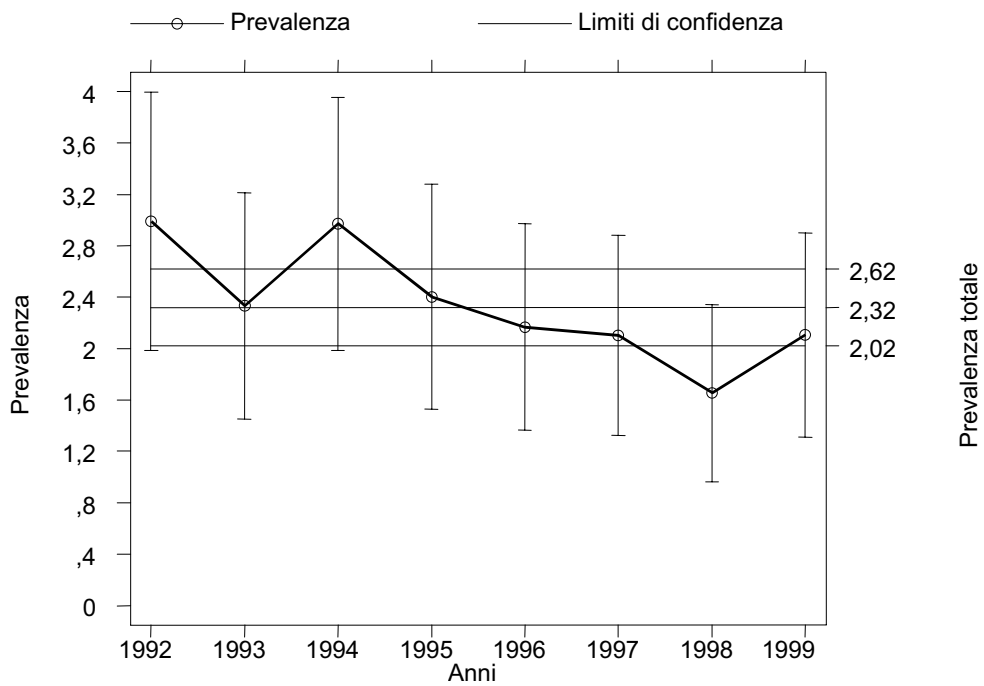


Figura B6. Atresia esofagea: andamento della prevalenza annuale sul totale dei nati+IVG^a

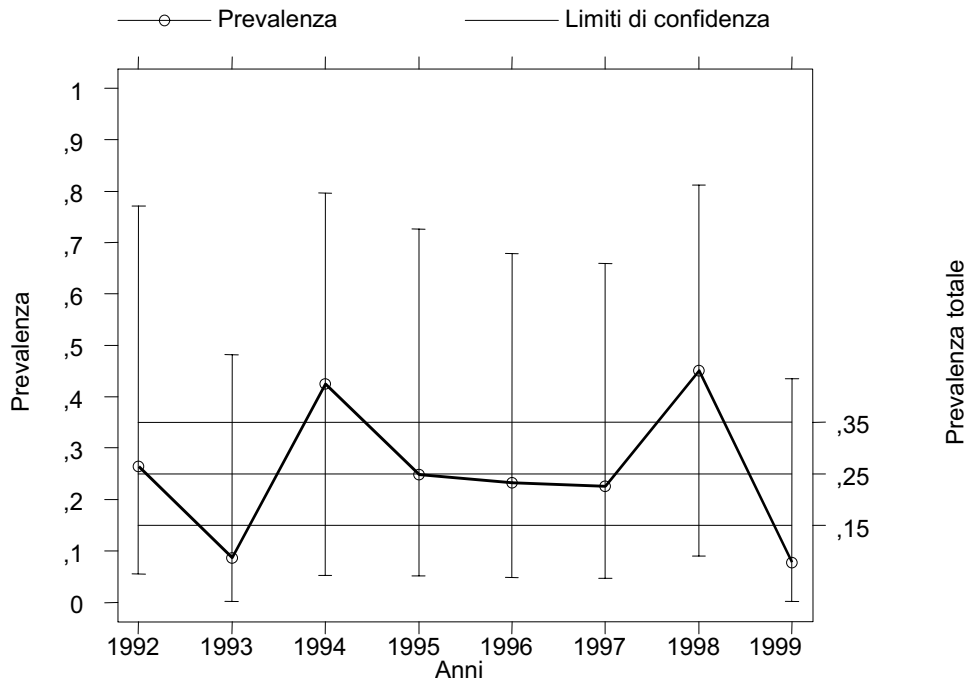


Figura B7. Epispadia: andamento della prevalenza annuale sul totale dei nati+IVG^a

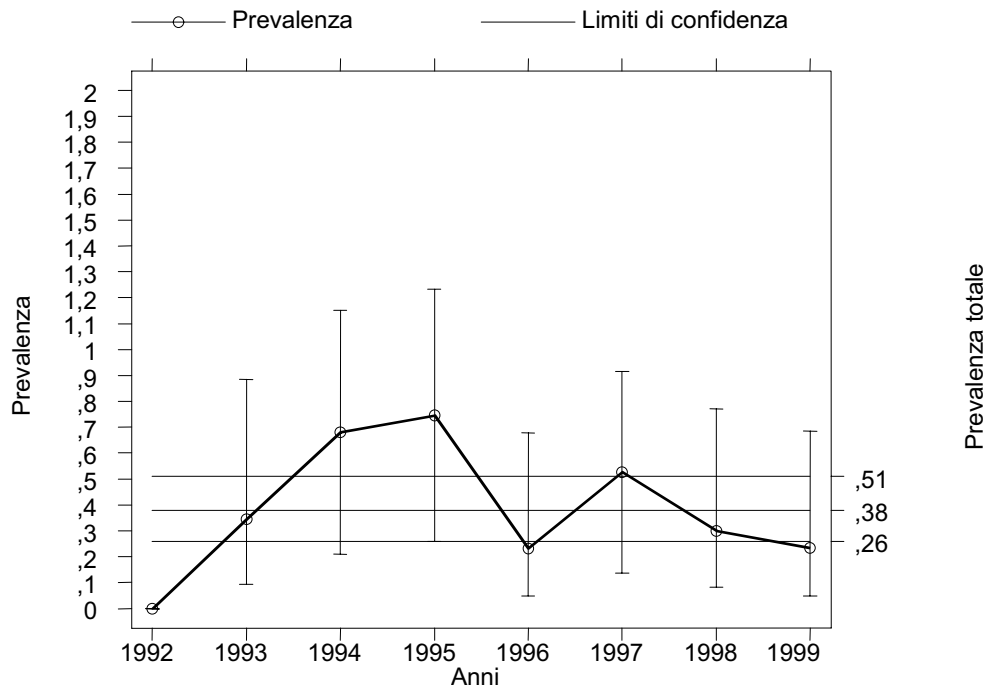


Figura B8. Sesso indeterminato: andamento della prevalenza annuale sul totale dei nati+IVG^a

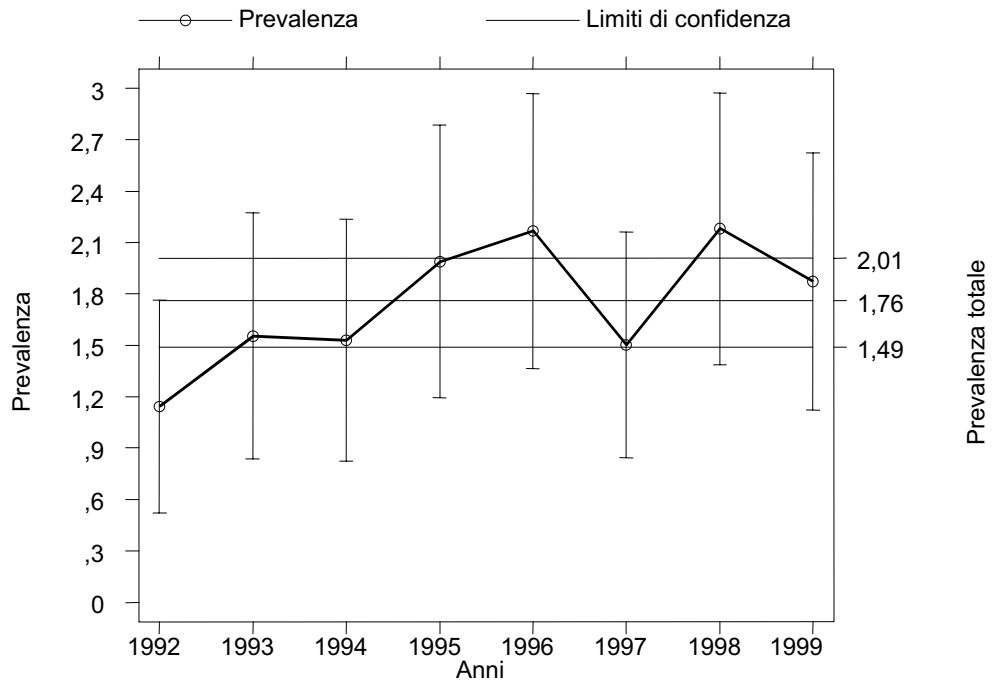


Figura B9. Agenesia renale: andamento della prevalenza annuale sul totale dei nati+IVG^a

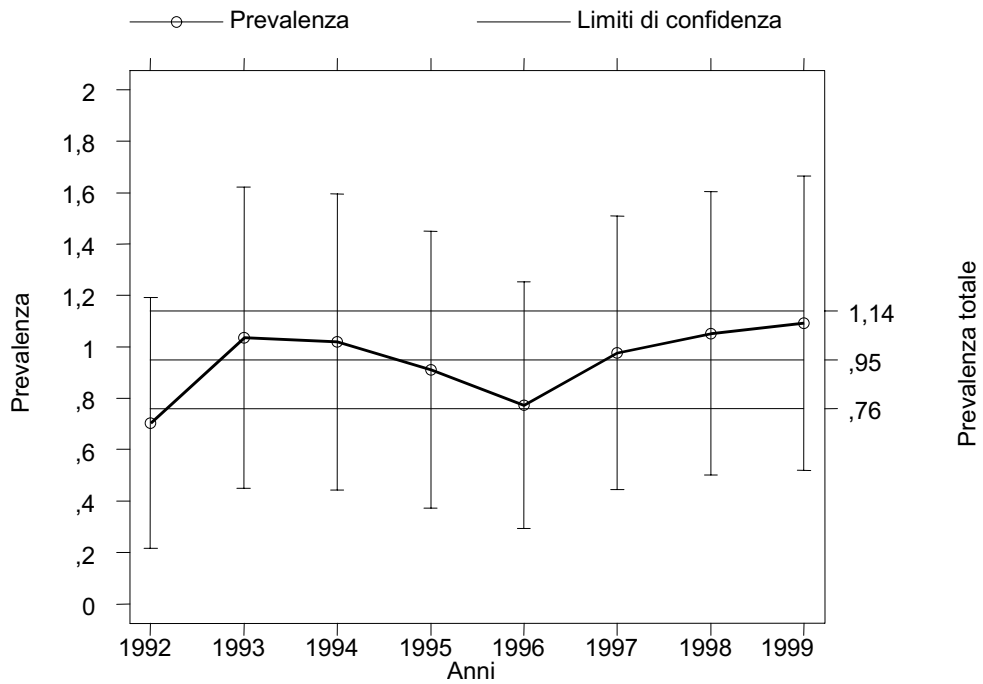


Figura B10. Difetti longitudinali arti: andamento della prevalenza annuale sul totale dei nati+IVG^a

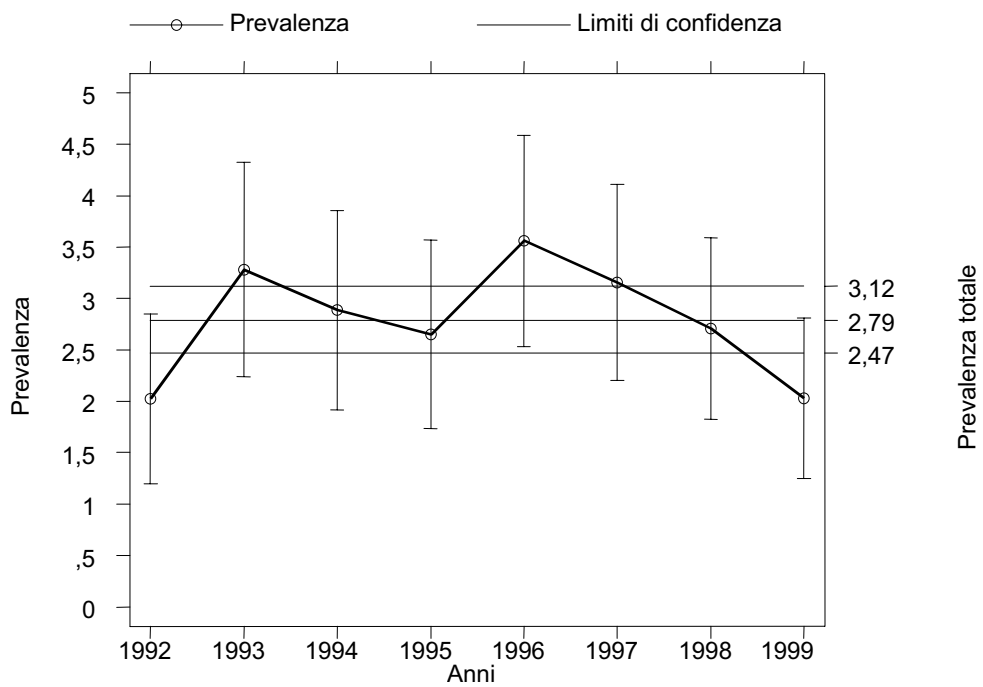


Figura B11. Difetti trasversali arti: andamento della prevalenza annuale sul totale dei nati+IVG^a

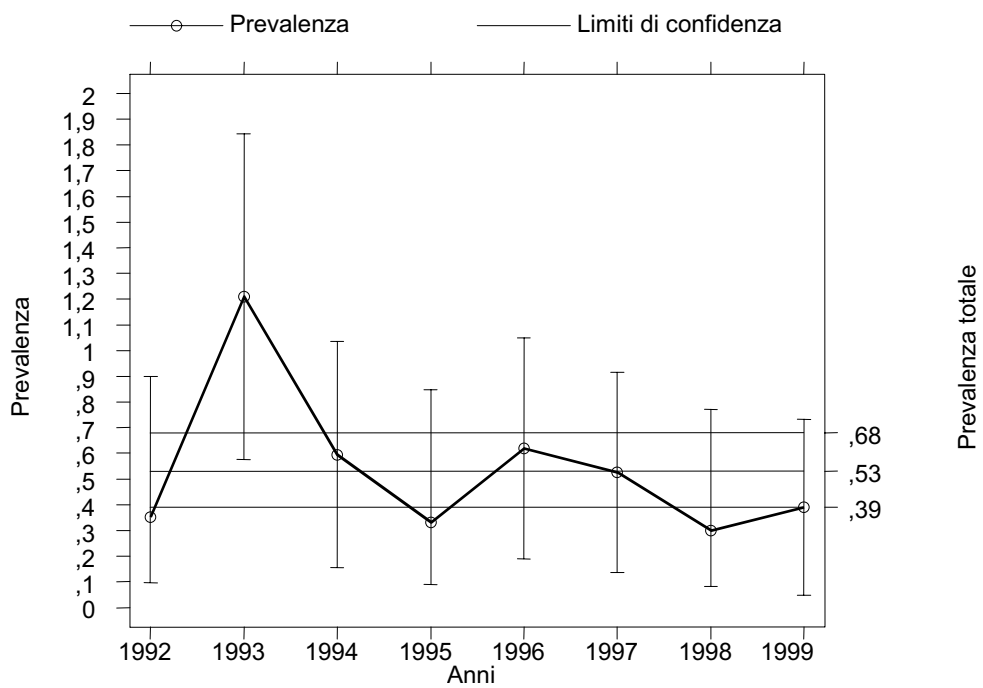


Figura B12. Artrogriposi: andamento della prevalenza annuale sul totale dei nati+IVG^a

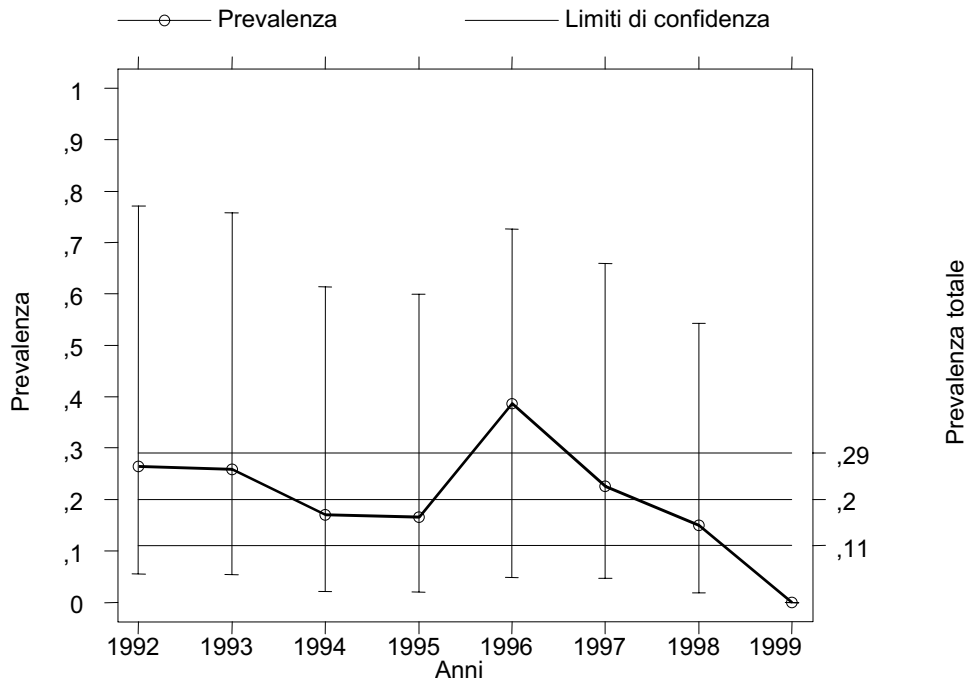


Figura B13. S. di Goldenhar: andamento della prevalenza annuale sul totale dei nati+IVG^a

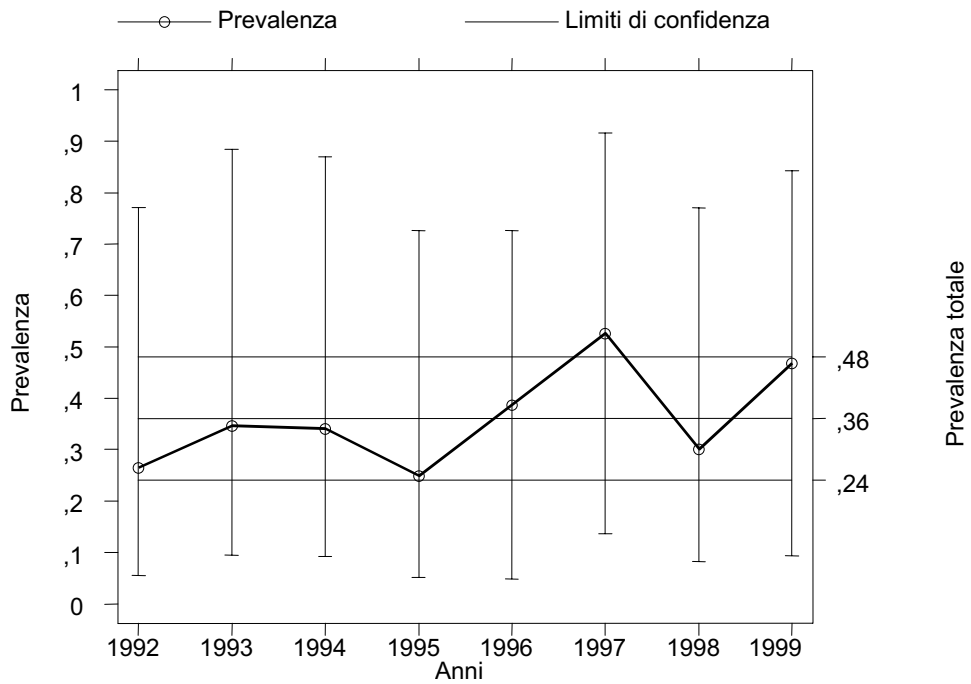


Figura B14. Acondroplasia: andamento della prevalenza annuale sul totale dei nati+IVG^a

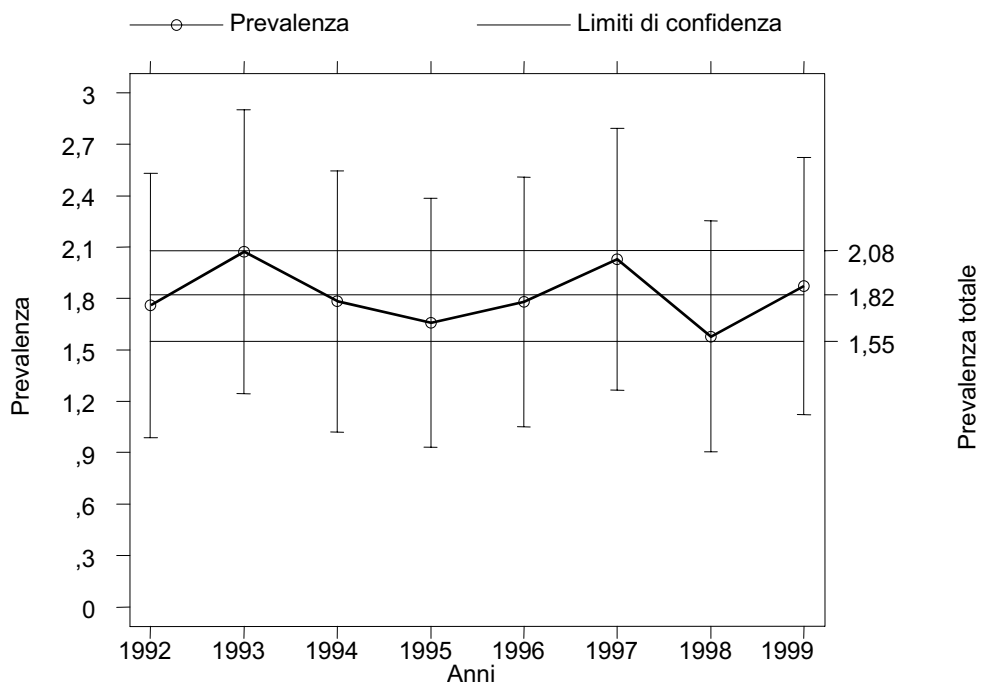


Figura B15. Onfalocelo: andamento della prevalenza annuale sul totale dei nati+IVG^a

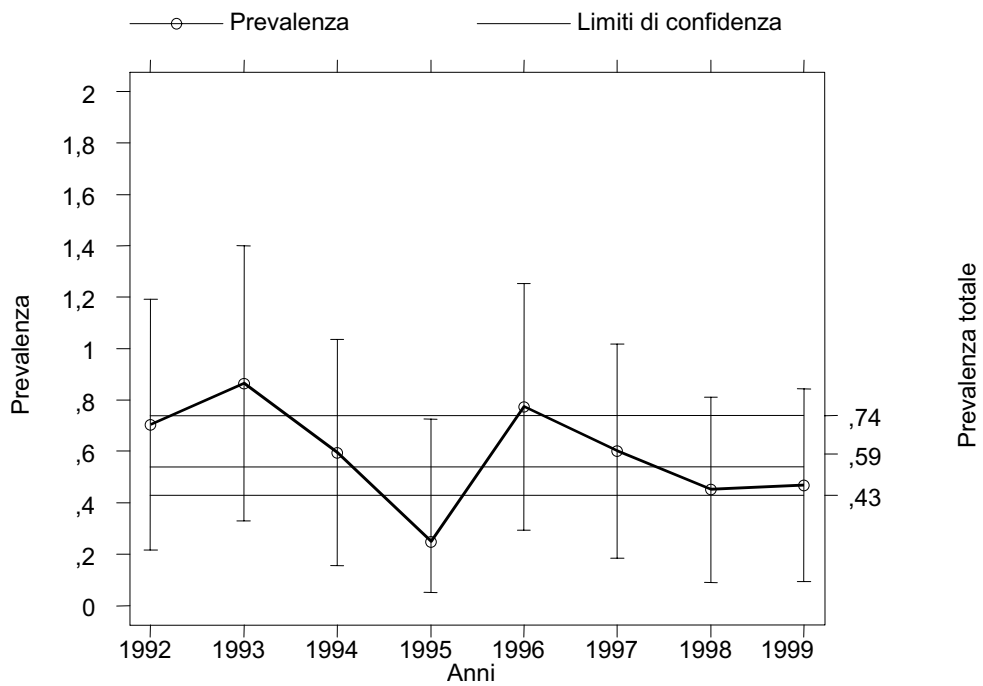


Figura B16. Gastroschisi: andamento della prevalenza annuale sul totale dei nati+IVG^a

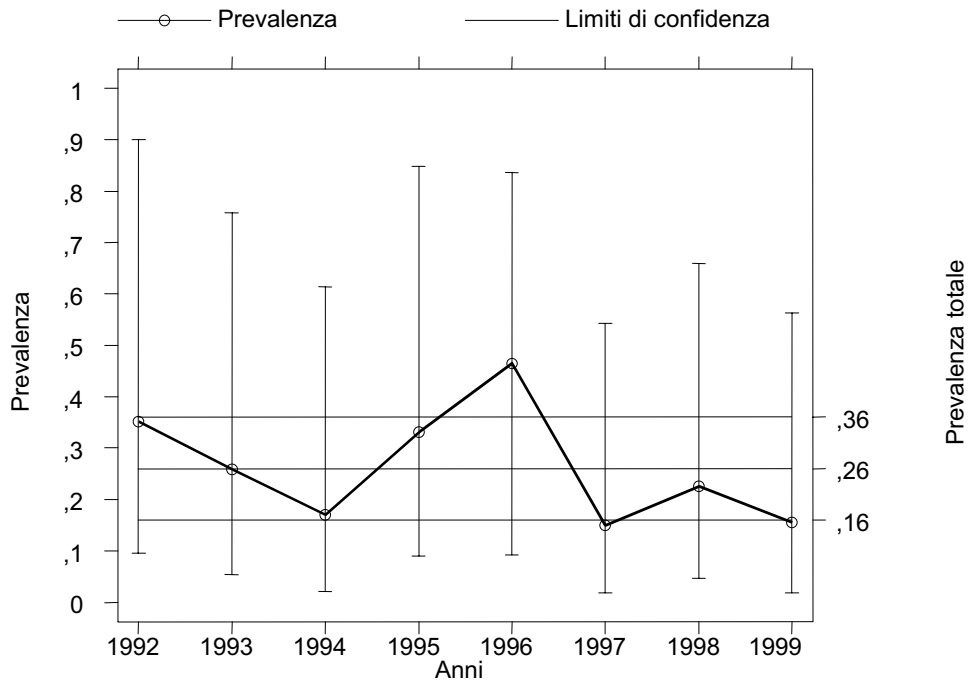


Figura B17. Sequenza di Prune Belly: andamento della prevalenza annuale sul totale dei nati+IVG^a

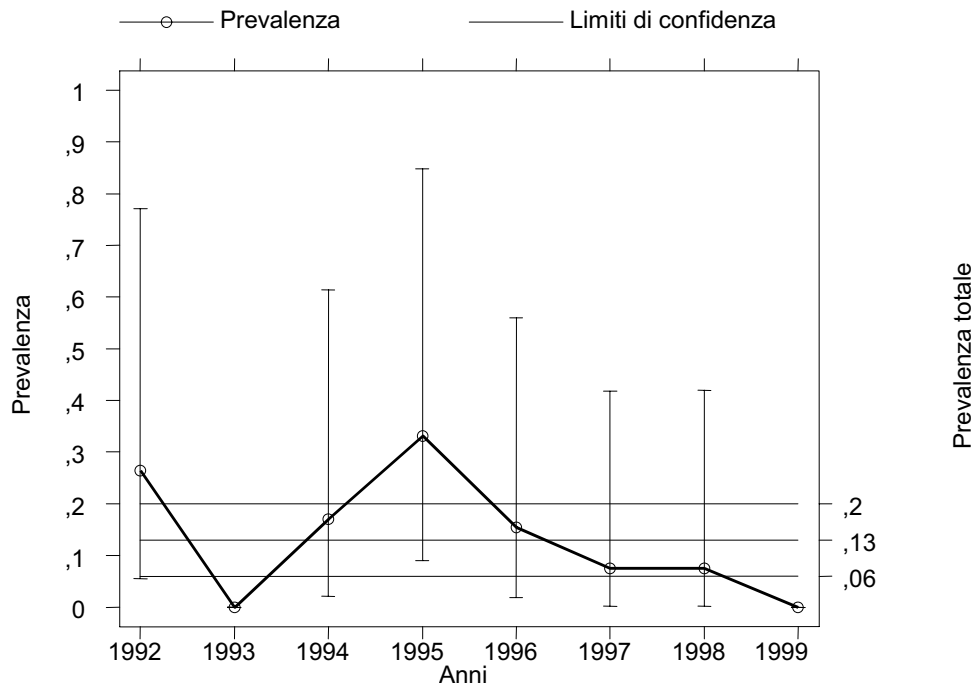


Figura B18. S. di Poland: andamento della prevalenza annuale sul totale dei nati+IVG^a

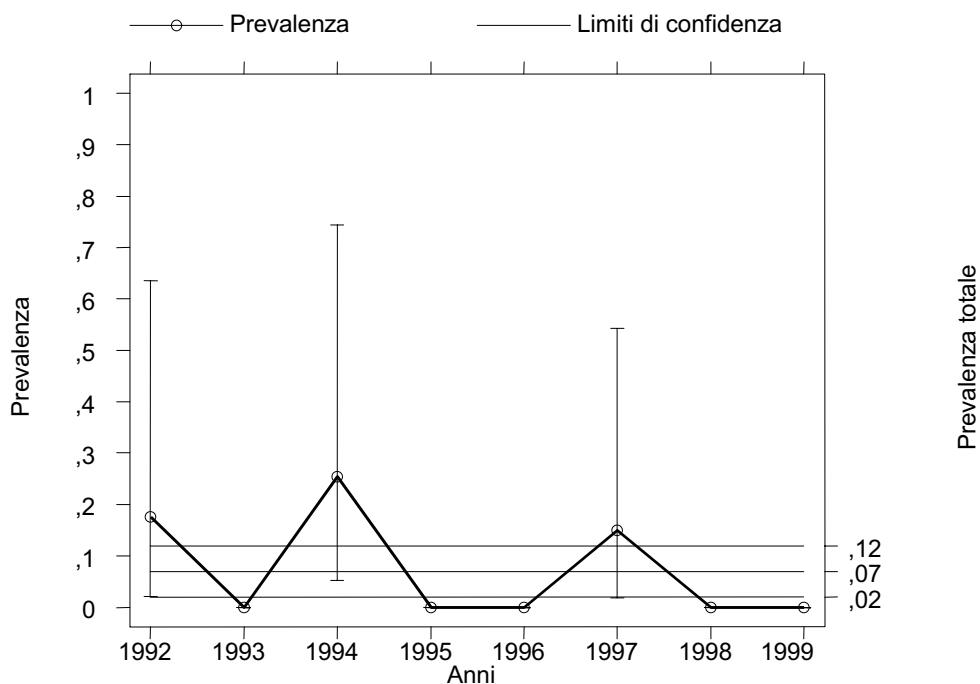


Figura B19. S. di Cornelia de Lange: andamento della prevalenza annuale sul totale dei nati+IVG^a

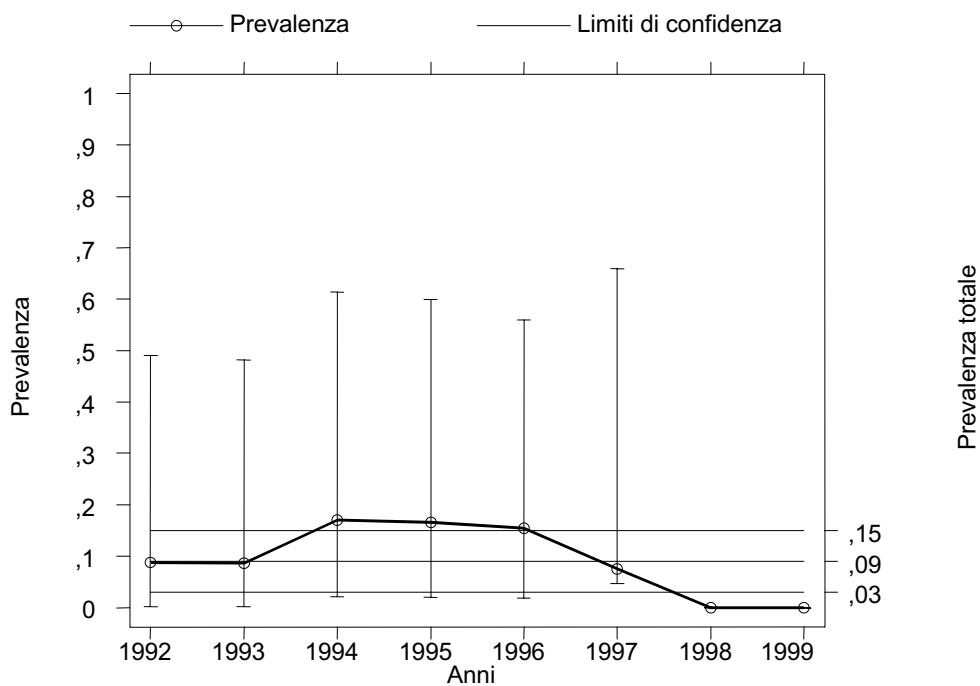


Figura B20. S. di Beckwith-Wiedemann: andamento della prevalenza annuale sul totale dei nati+IVG^a

APPENDICE C
Prevalenze totali e alla nascita
delle MCR selezionate negli RDC

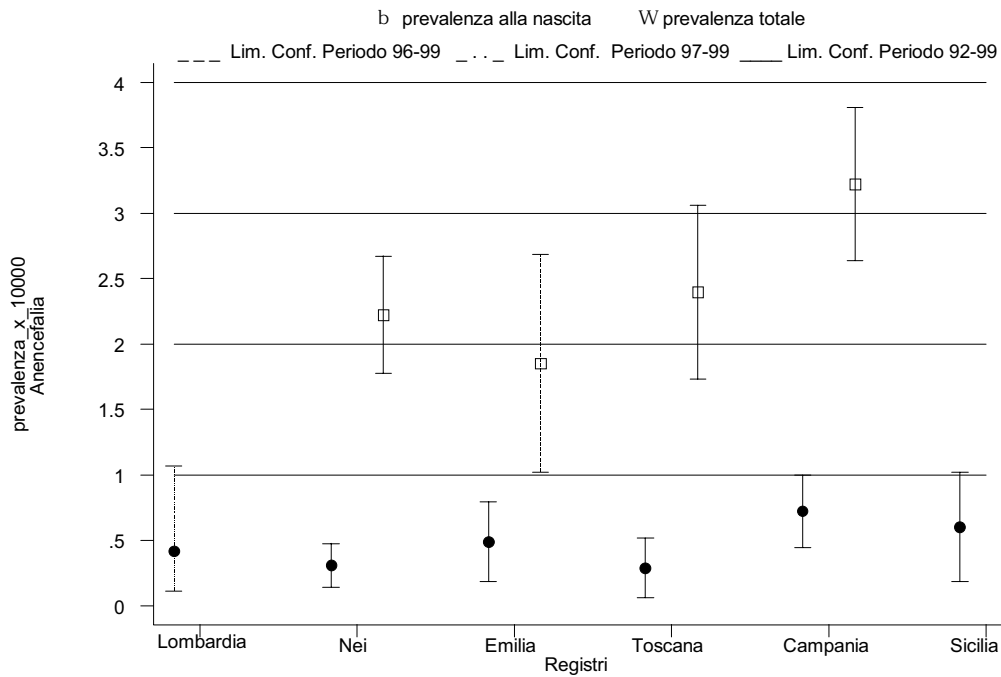


Figura C1. Prevalenze e intervalli di confidenza del difetto anencefalia

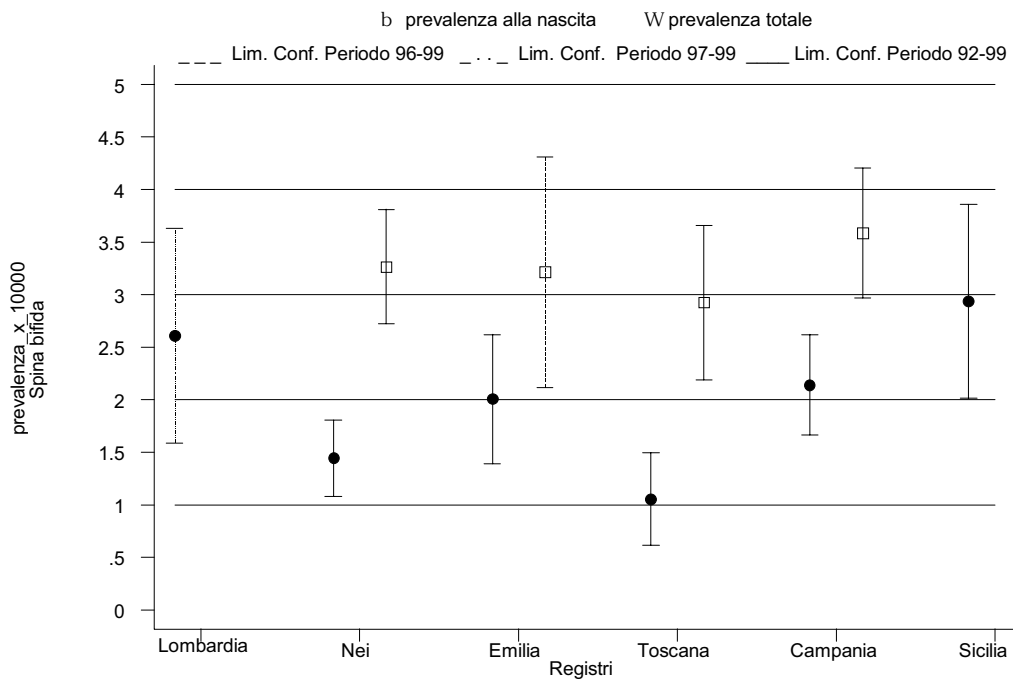


Figura C2. Prevalenze e intervalli di confidenza del difetto spina bifida

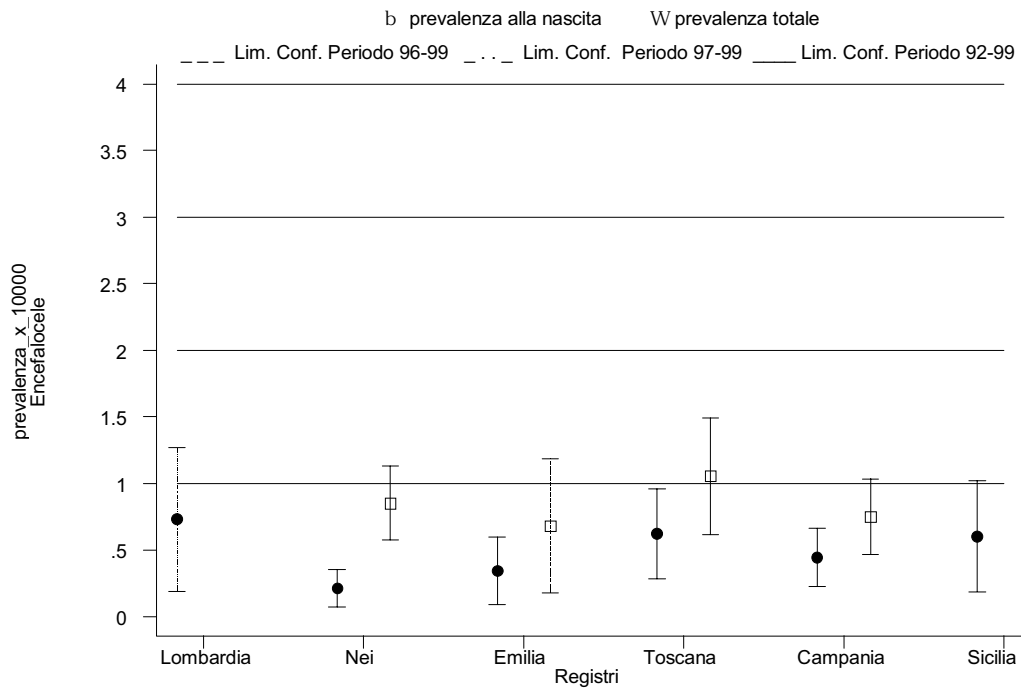


Figura C3. Prevalenze e intervalli di confidenza del difetto encefalocele

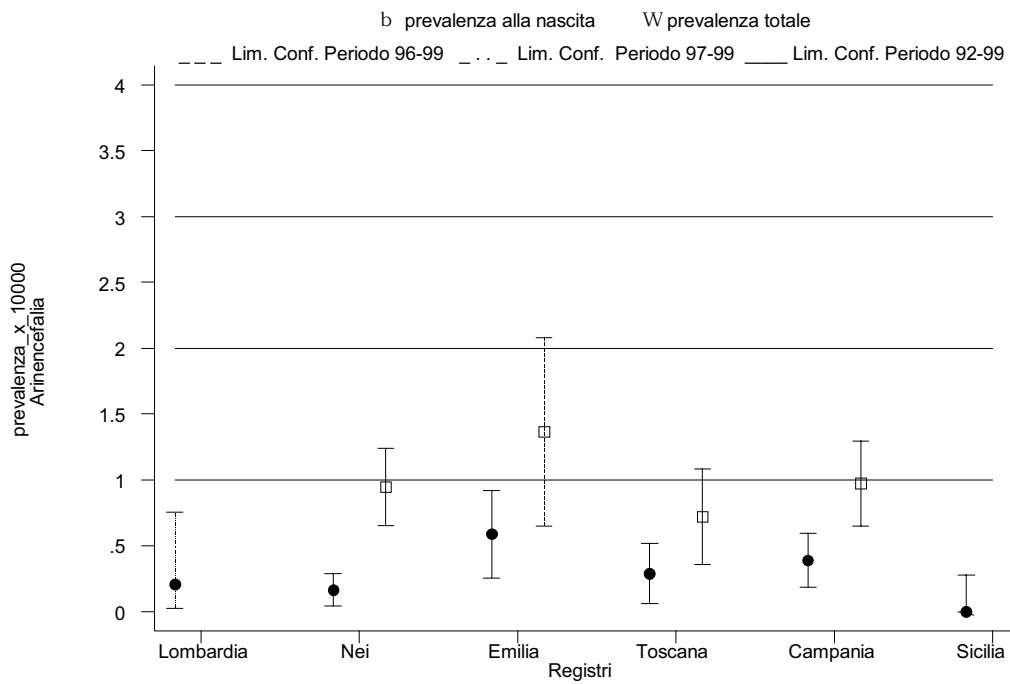


Figura C4. Prevalenze e intervalli di confidenza del difetto arinencefalia

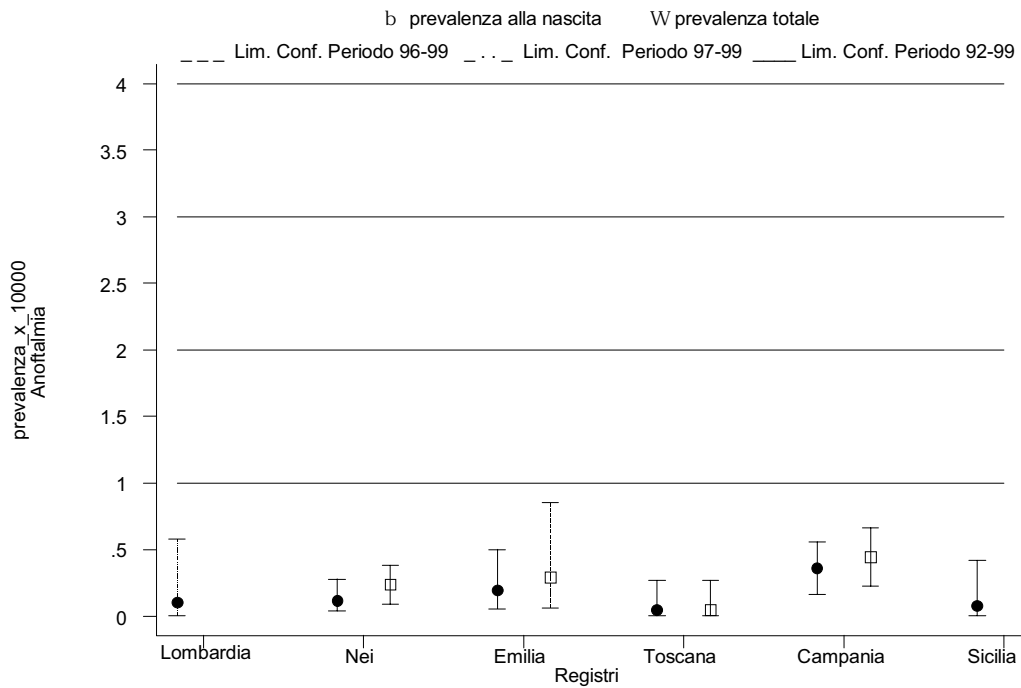


Figura C5. Prevalenze e intervalli di confidenza del difetto anoftalmia

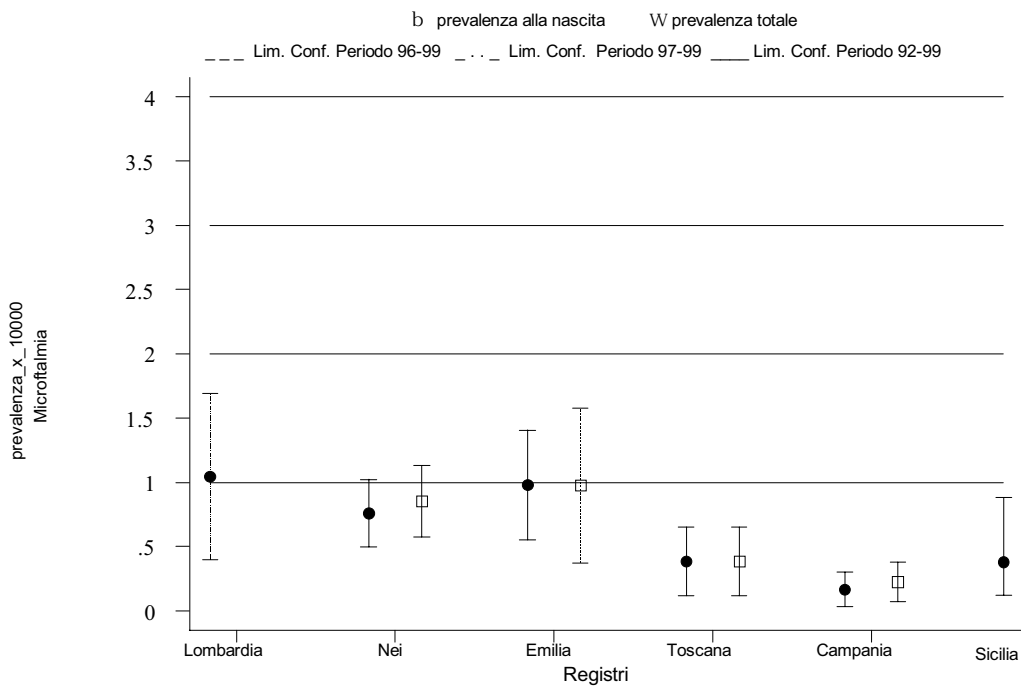


Figura C6. Prevalenze e intervalli di confidenza del difetto microftalmia

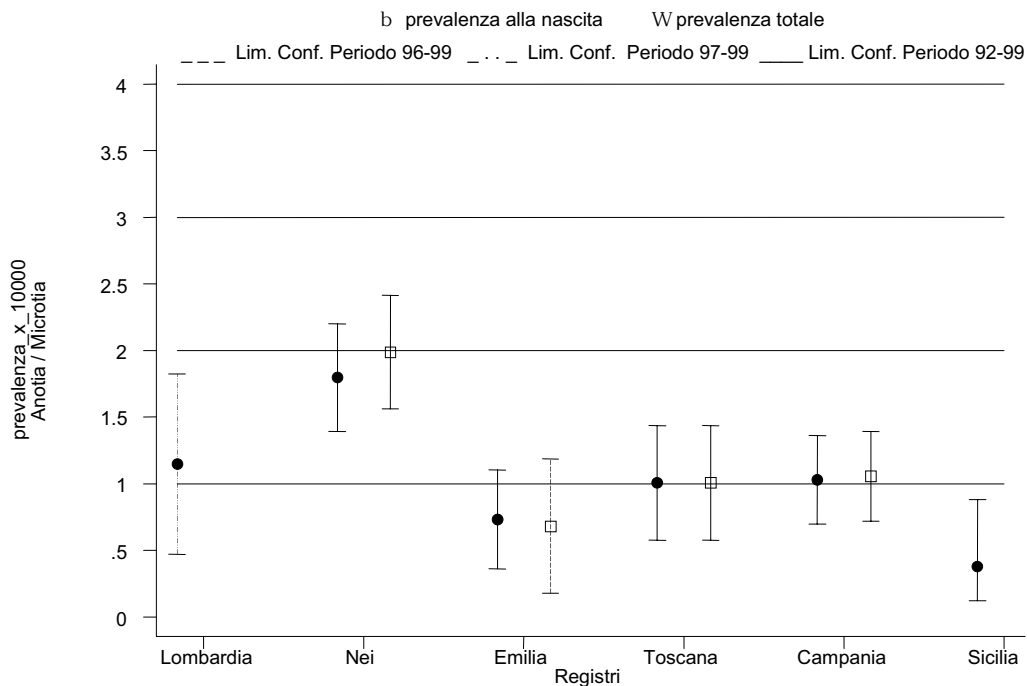


Figura C7. Prevalenze e intervalli di confidenza del difetto anotia/microtia

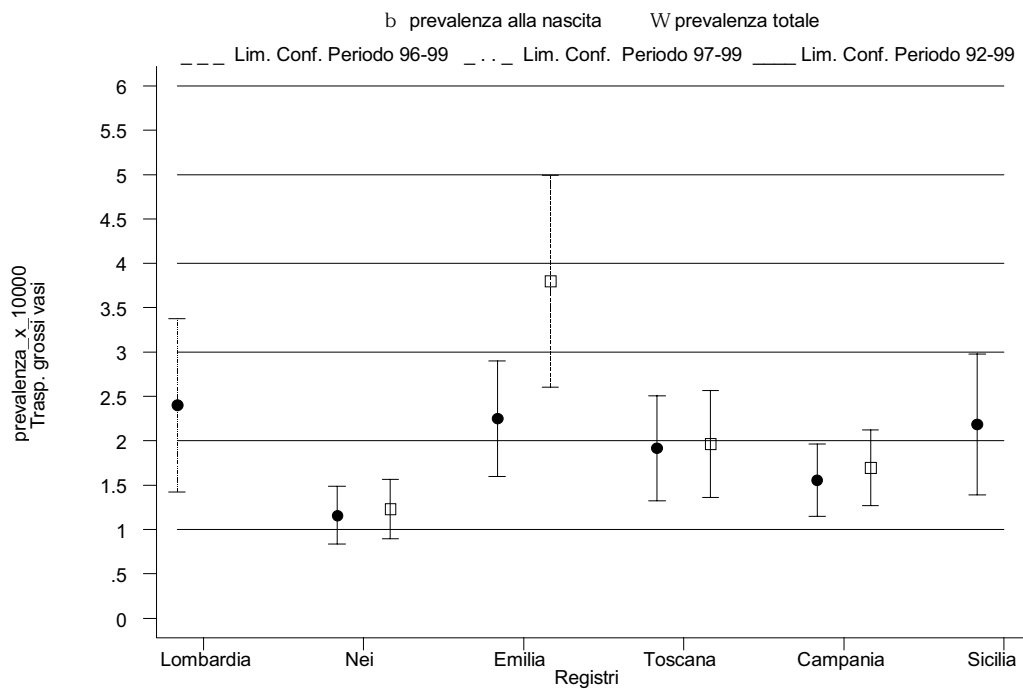


Figura C8. prevalenze e intervalli di confidenza del difetto trasposizione grossi vasi

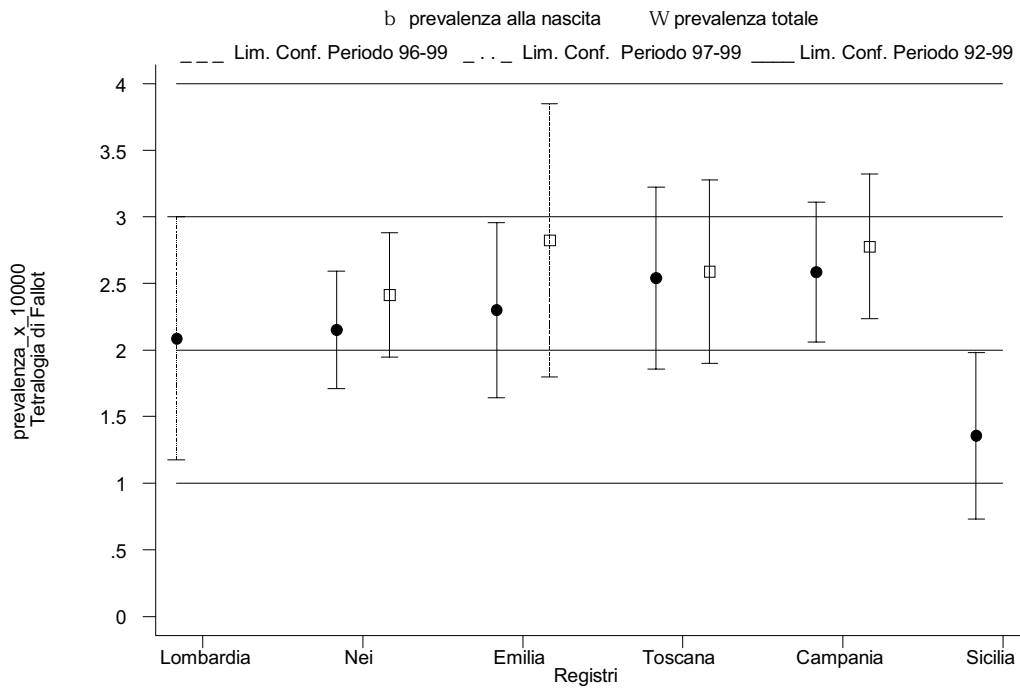


Figura C9. Prevalenze e intervalli di confidenza del difetto tetralogia di Fallot

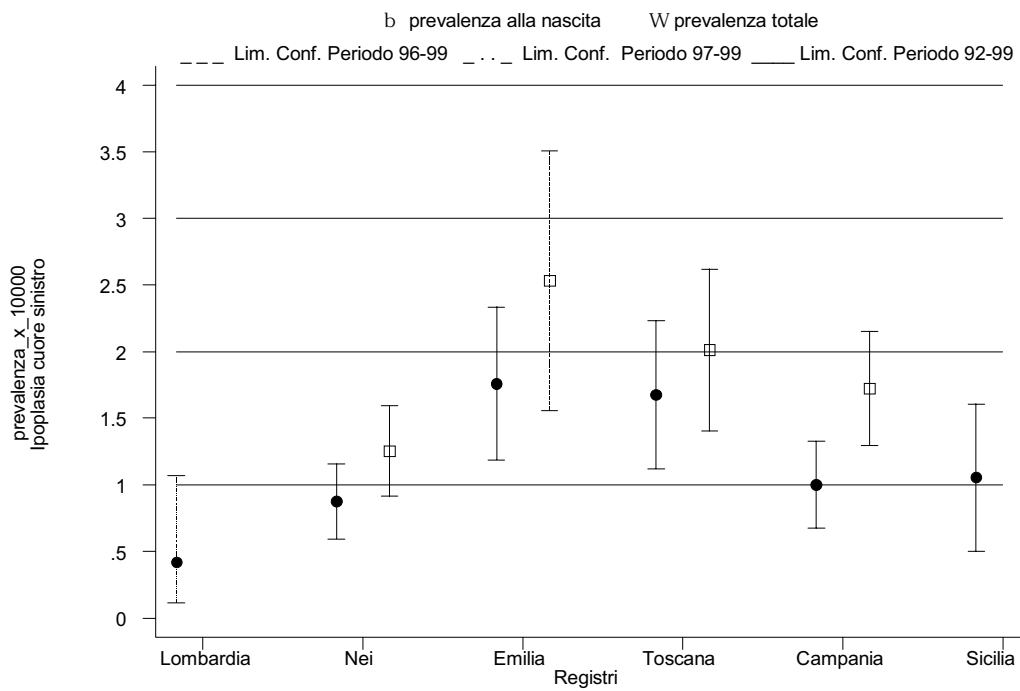


Figura C10. Prevalenze e intervalli di confidenza del difetto ipoplasia cuore sinistro

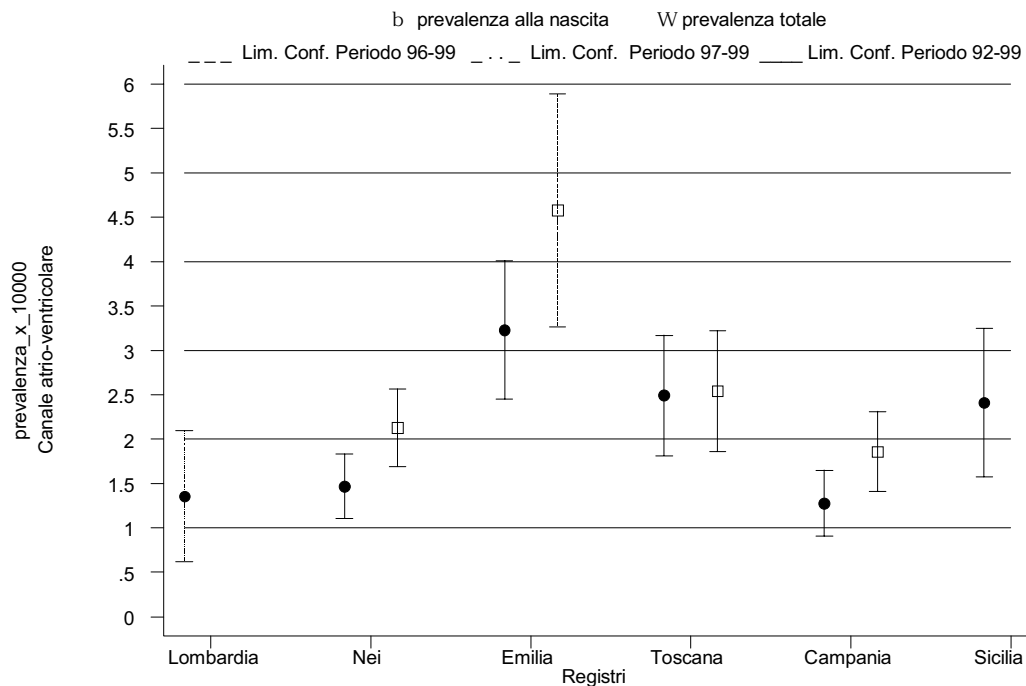


Figura C11. Prevalenze e intervalli di confidenza del difetto canale atrio-ventricolare

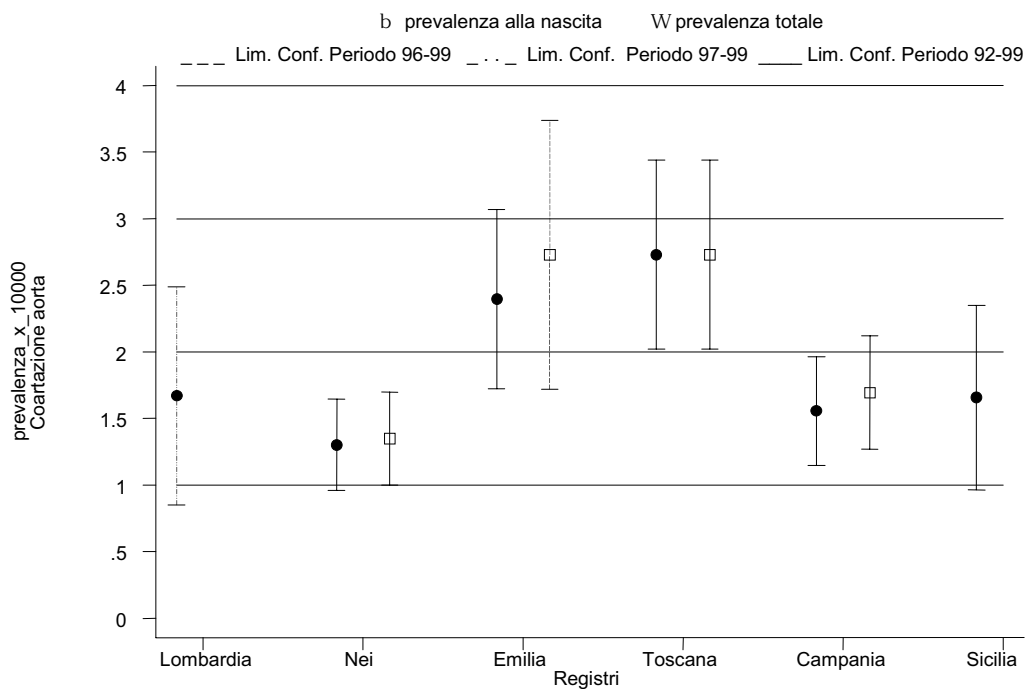


Figura C12. Prevalenze e intervalli di confidenza del difetto coartazione aorta

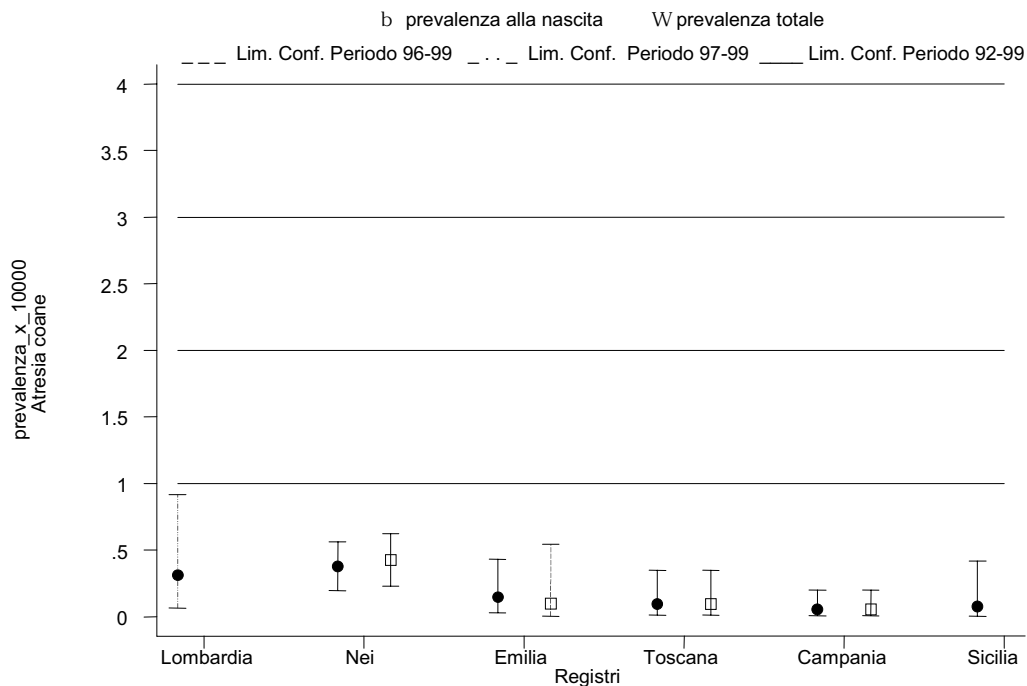


Figura C13. Prevalenze e intervalli di confidenza del difetto atresia coane

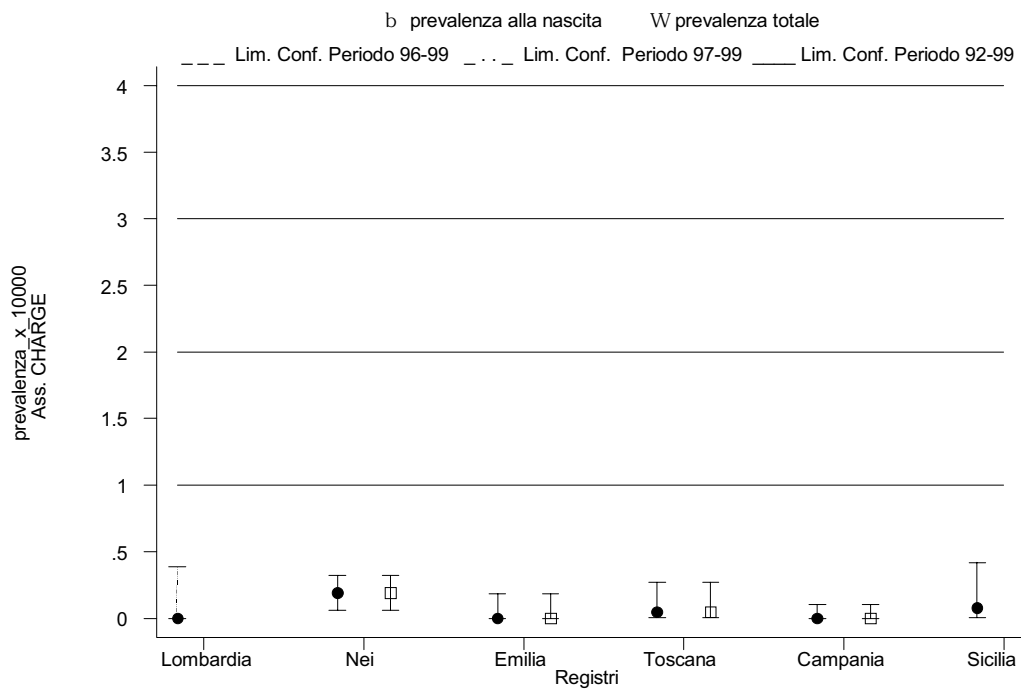


Figura C14. Prevalenze e intervalli di confidenza dell'associazione CHARGE

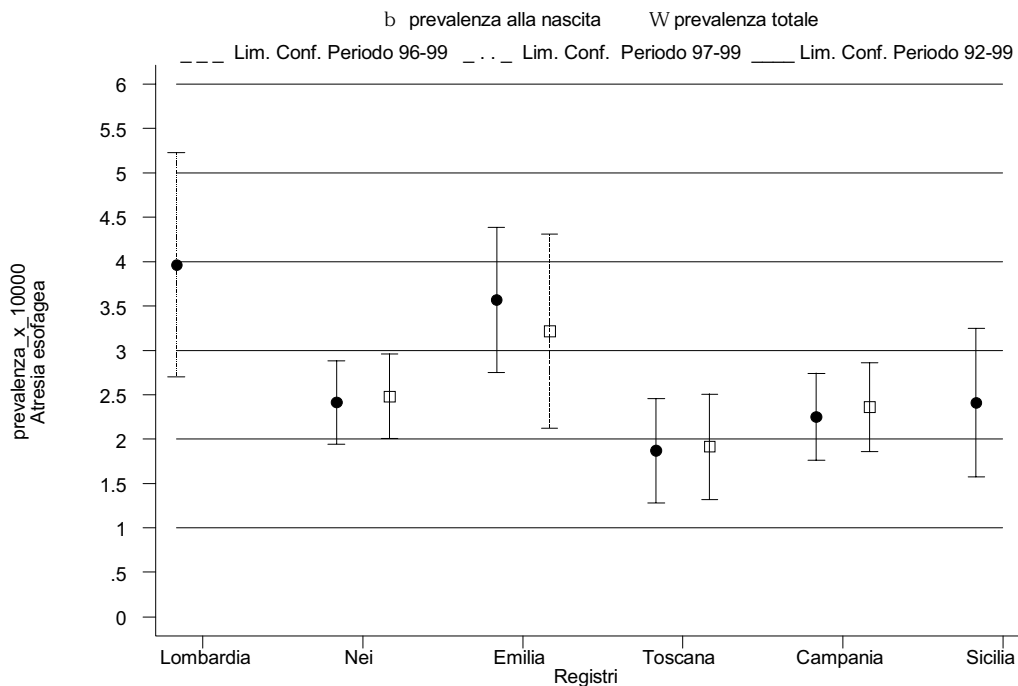


Figura C15. prevalenze e intervalli di confidenza del difetto atresia esofagea

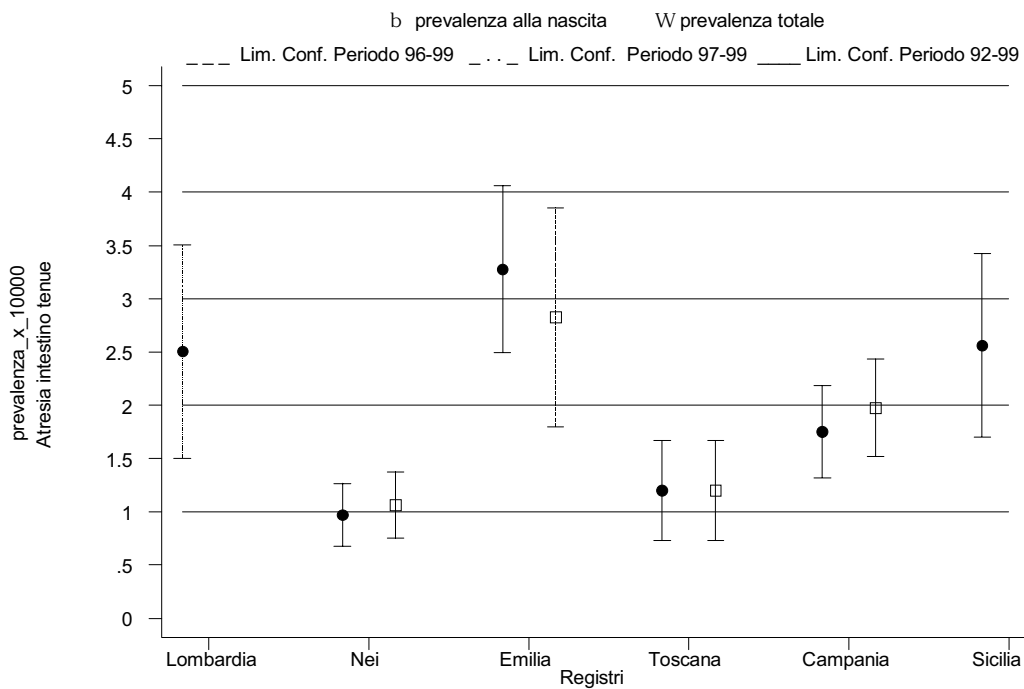


Figura C16. Prevalenze e intervalli di confidenza del difetto atresia intestino tenue

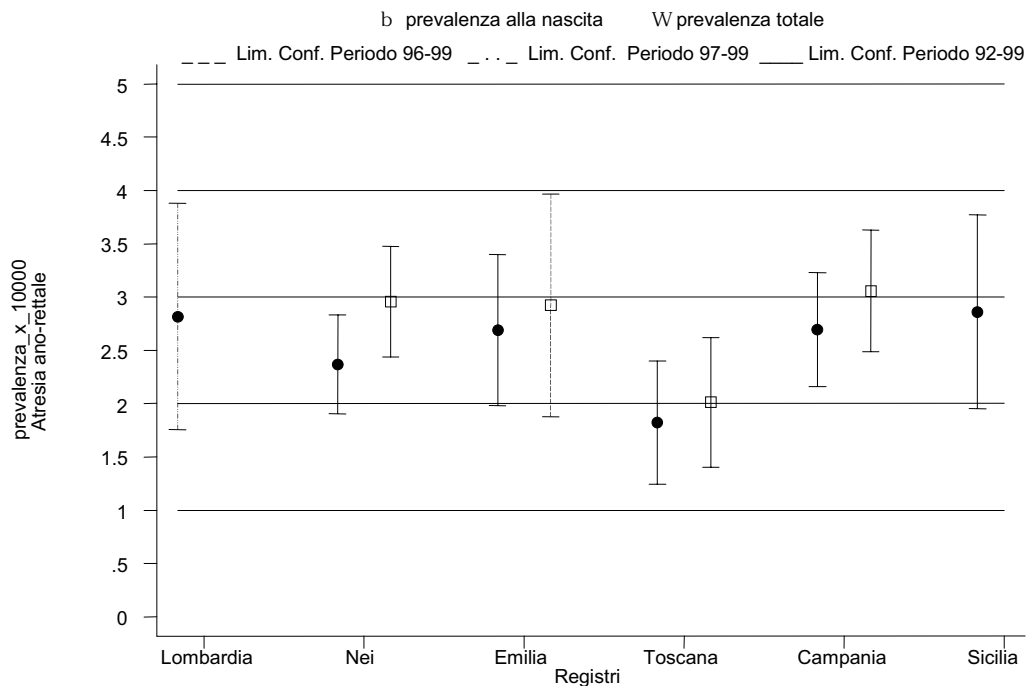


Figura C17. Prevalenze e intervalli di confidenza del difetto atresia ano-rettale

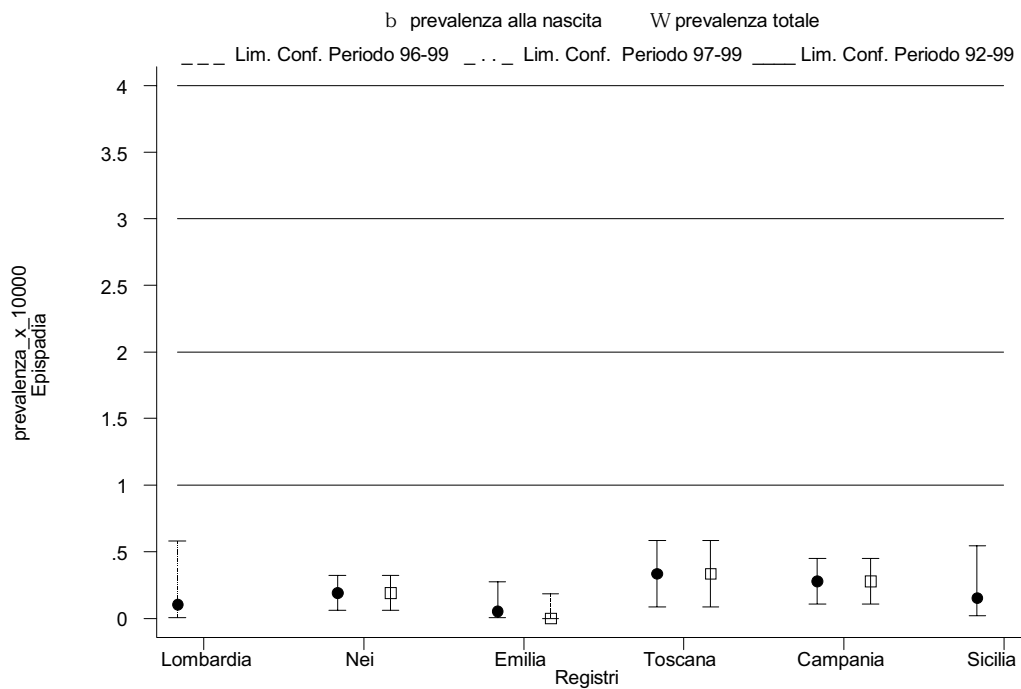


Figura C18. Prevalenze e intervalli di confidenza del difetto epispadia

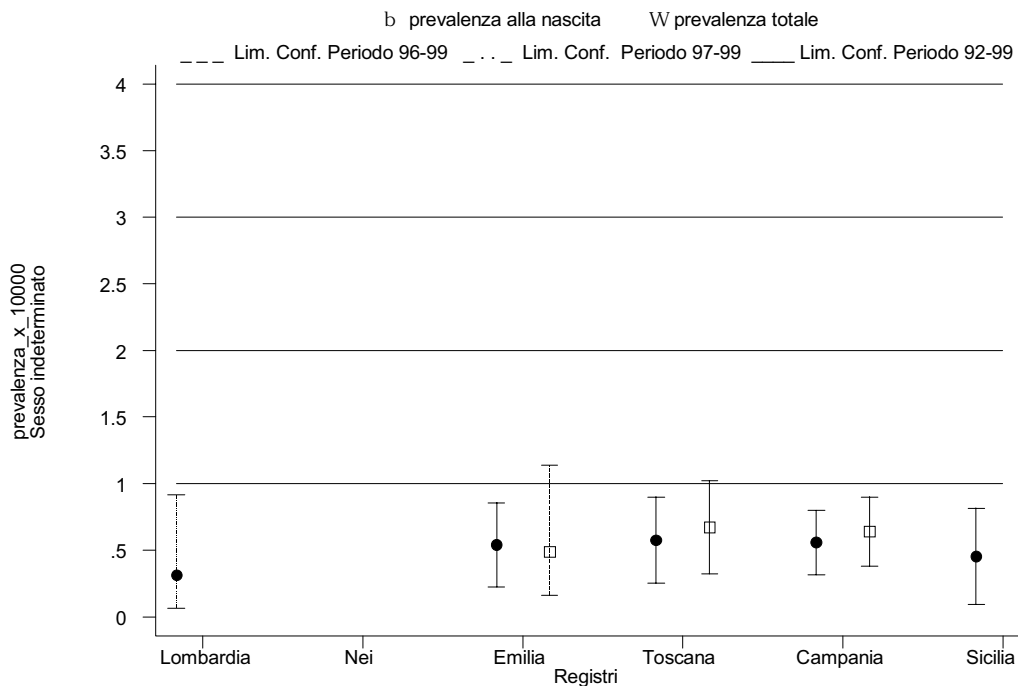


Figura C19. Prevalenze e intervalli di confidenza del difetto sesso indeterminato

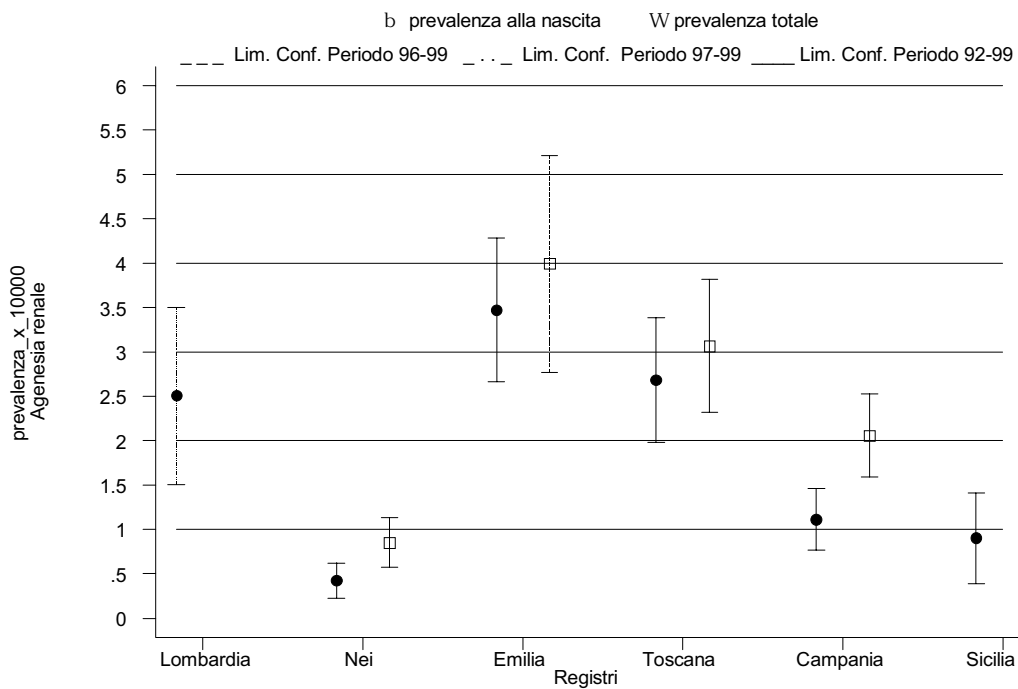


Figura C20. Prevalenze e intervalli di confidenza del difetto agenesia renale

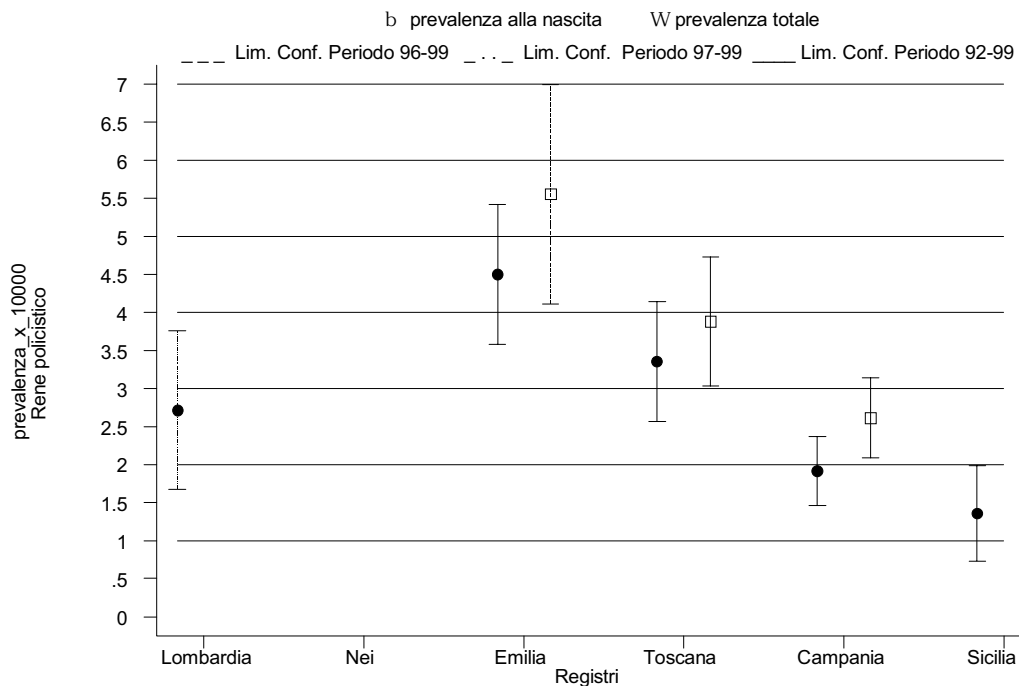


Figura C21. Prevalenze e intervalli di confidenza del difetto rene policistico

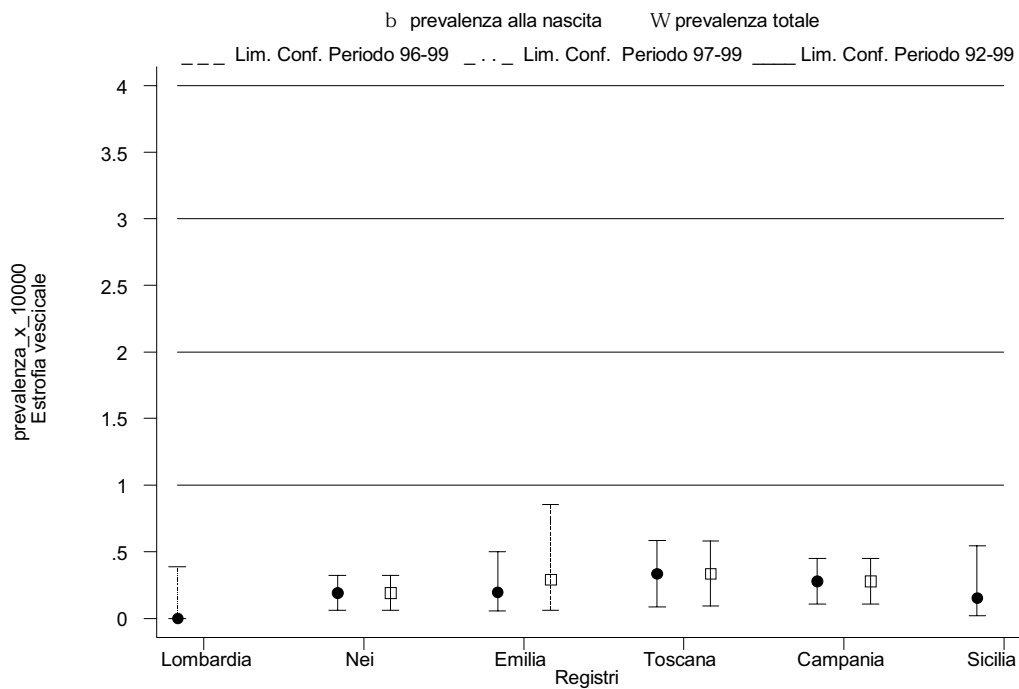


Figura C22. Prevalenze e intervalli di confidenza del difetto estrofia vescica

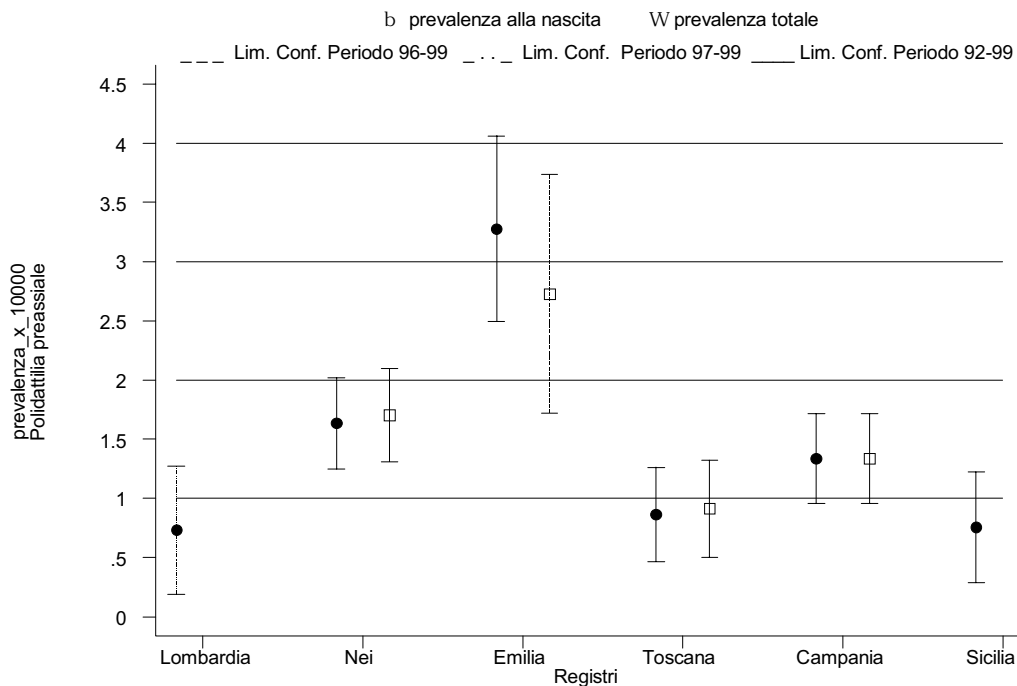


Figura C23. Prevalenze e intervalli di confidenza del difetto polidattilia preassiale

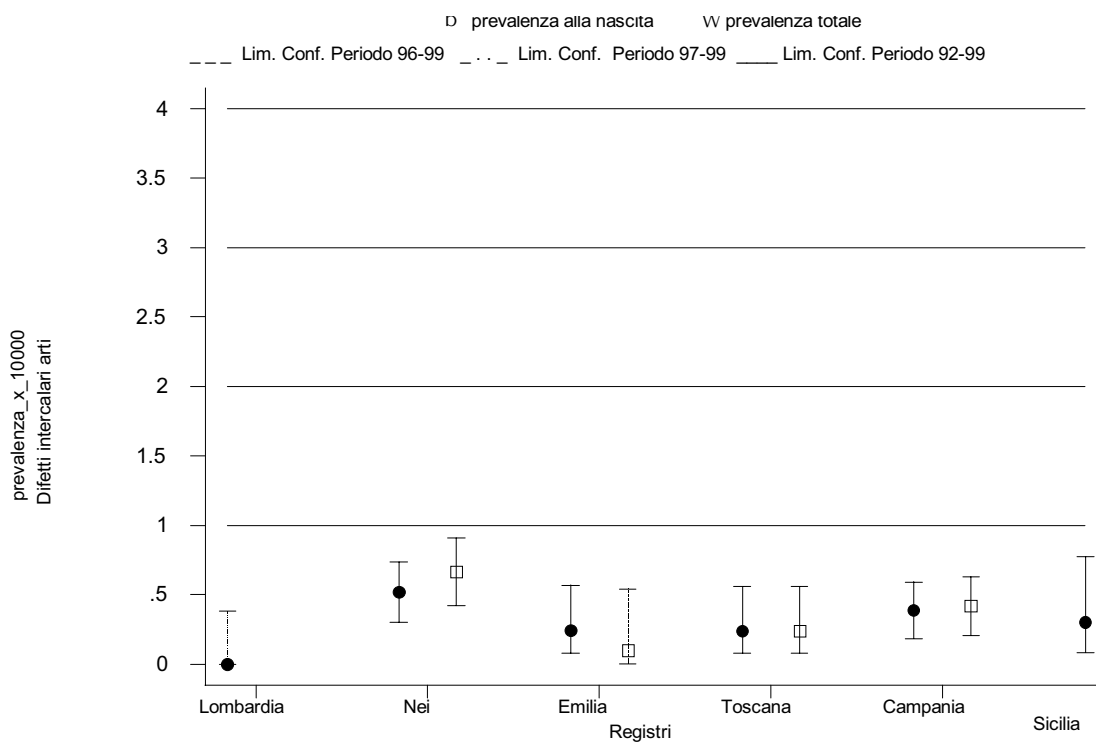


Figura C24. Prevalenze e intervalli di confidenza dei difetti intercalari degli arti

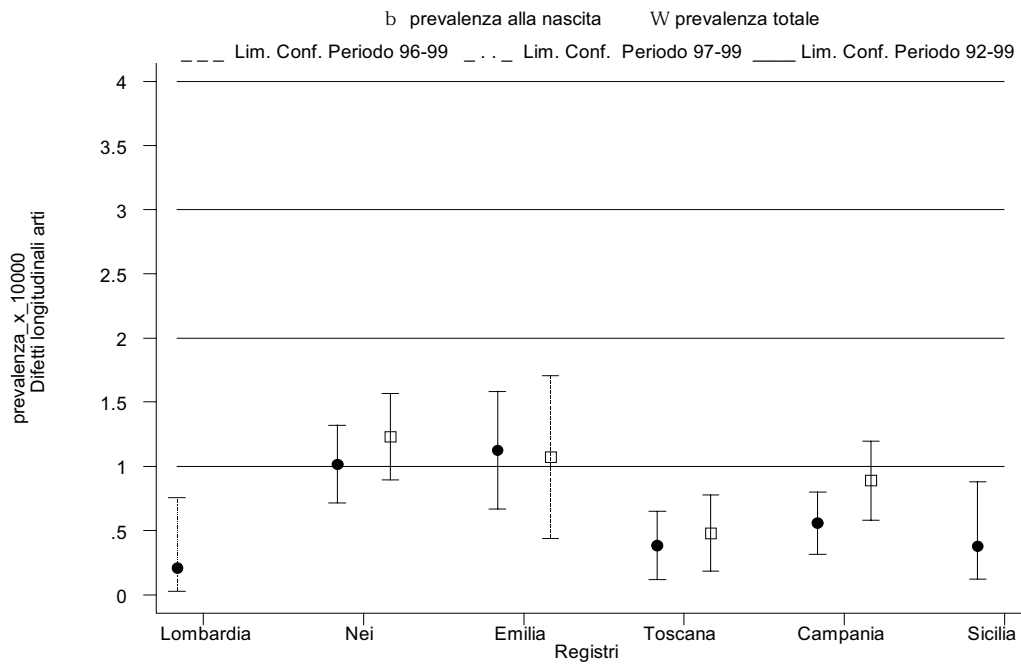


Figura C25. Prevalenze e intervalli di confidenza dei difetti longitudinali degli arti

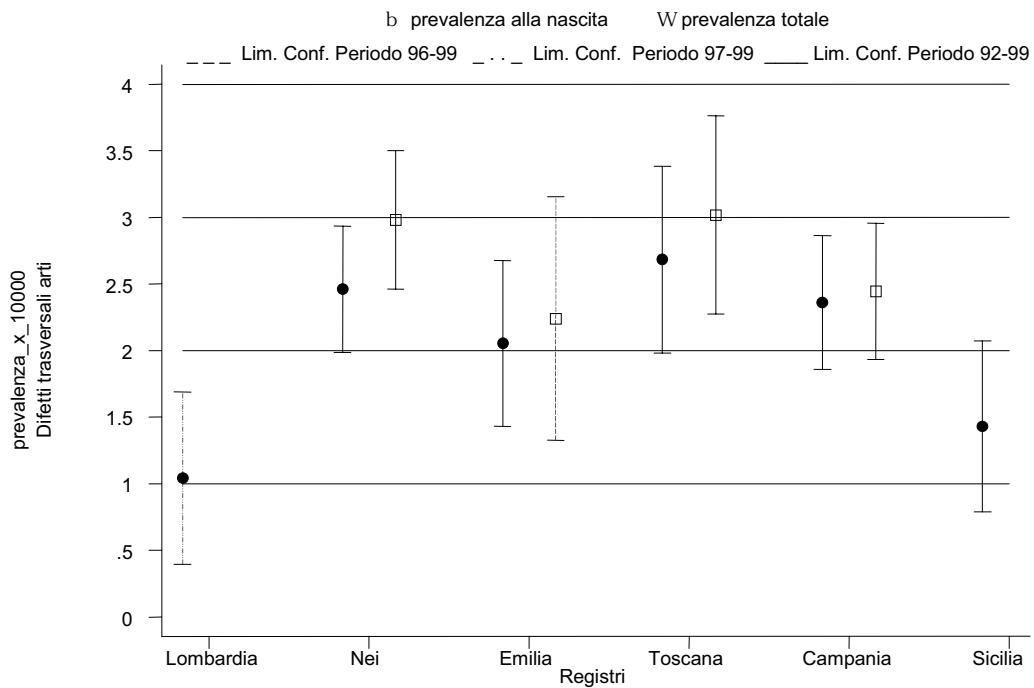


Figura C26. Prevalenze e intervalli di confidenza dei difetti trasversali degli arti

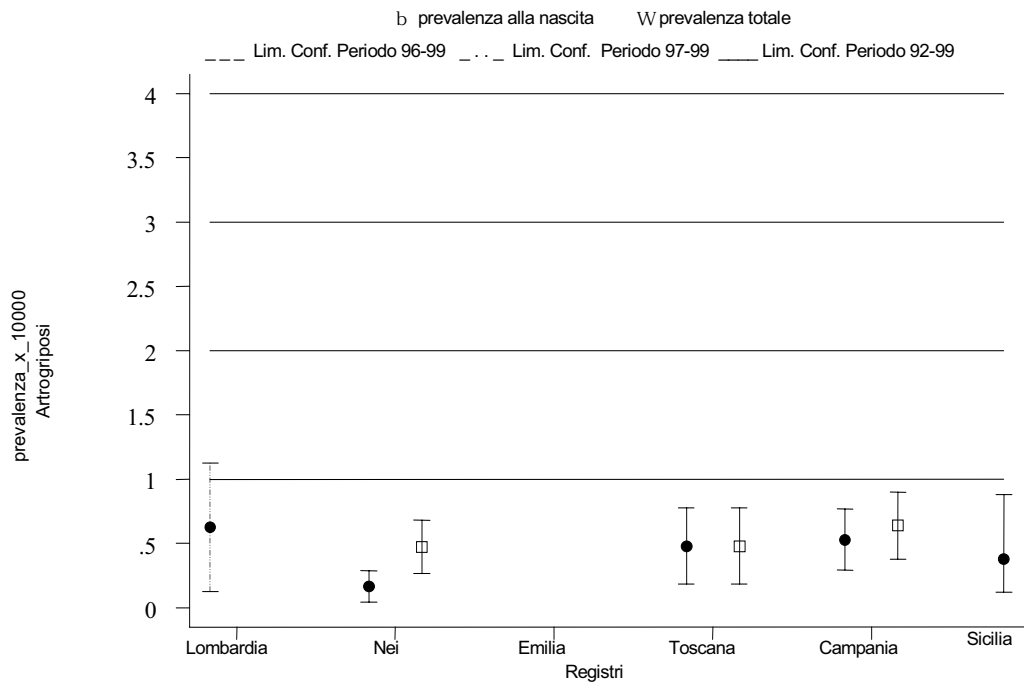


Figura C27. Prevalenze e intervalli di confidenza del difetto artrogriposi

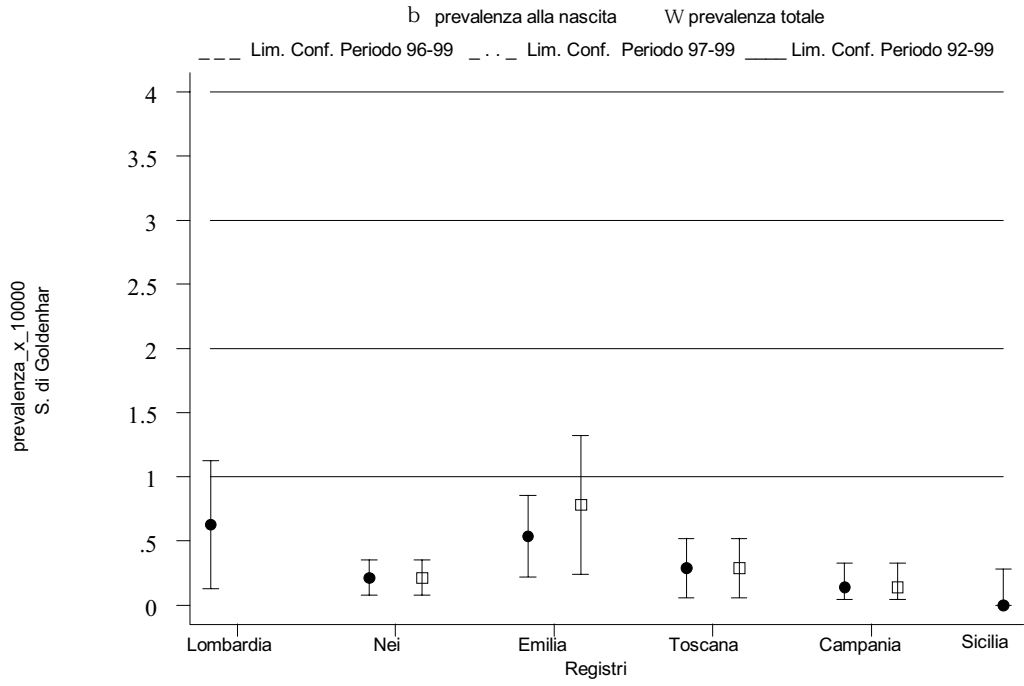


Figura C28. Prevalenze e intervalli di confidenza della sindrome Goldenhar

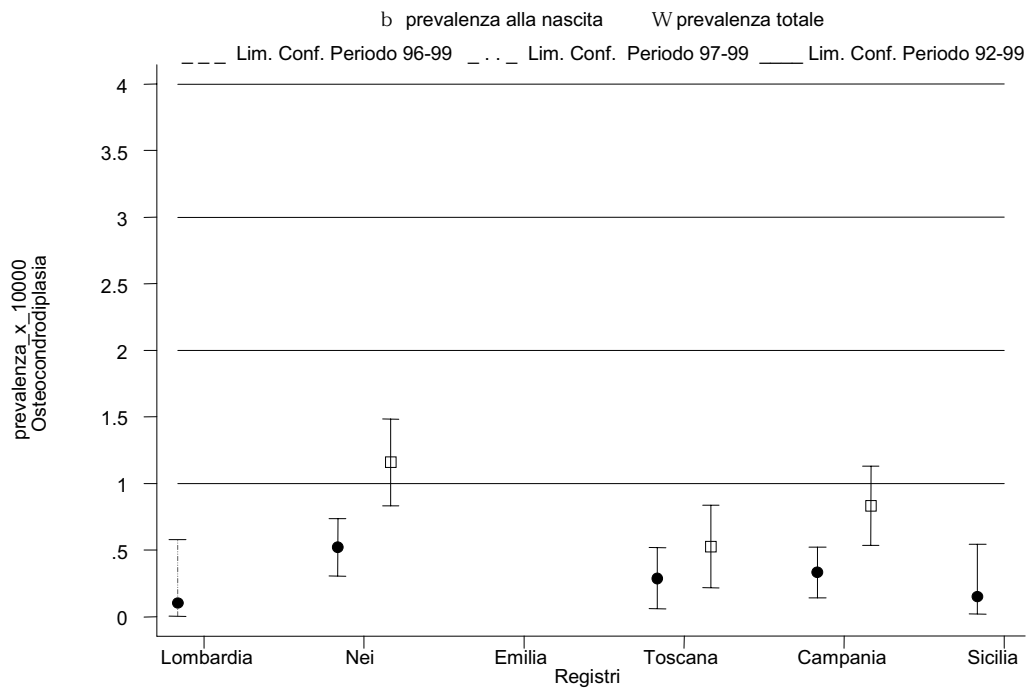


Figura C29. Prevalenze e intervalli di confidenza del difetto osteocondrodipiasia

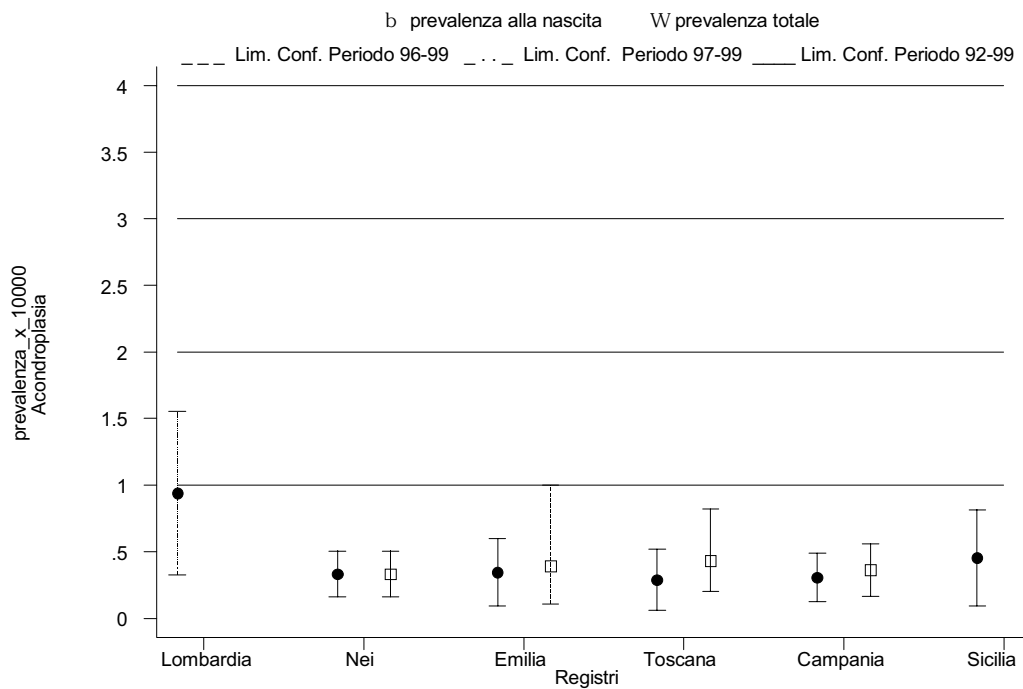


Figura C30. Prevalenze e intervalli di confidenza del difetto acondroplasia

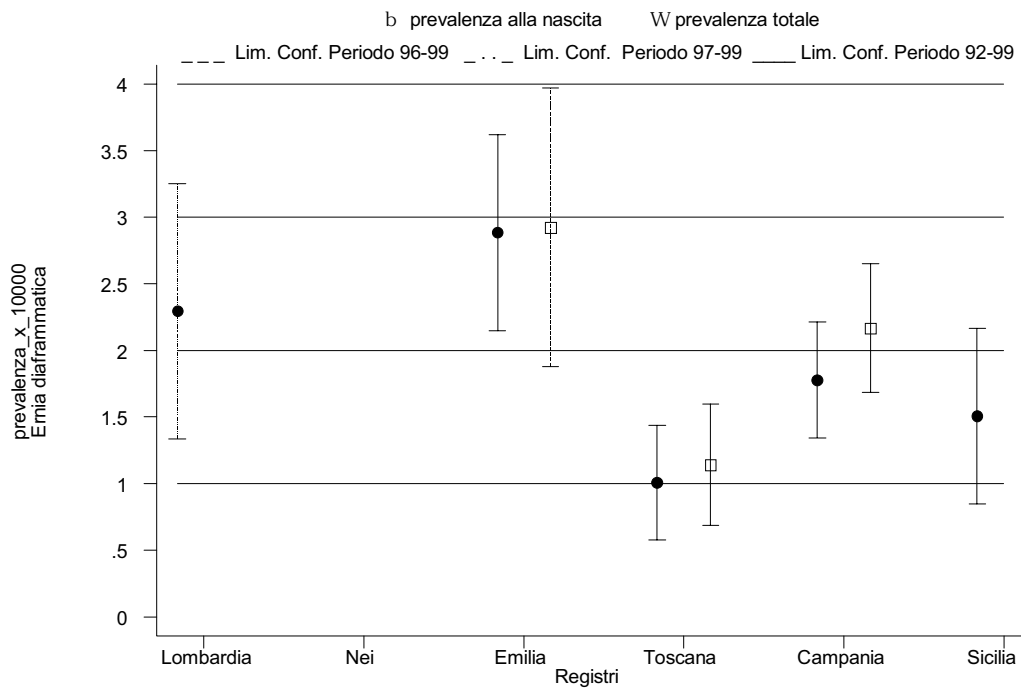


Figura C31. Prevalenze e intervalli di confidenza del difetto ernia diaframmatica

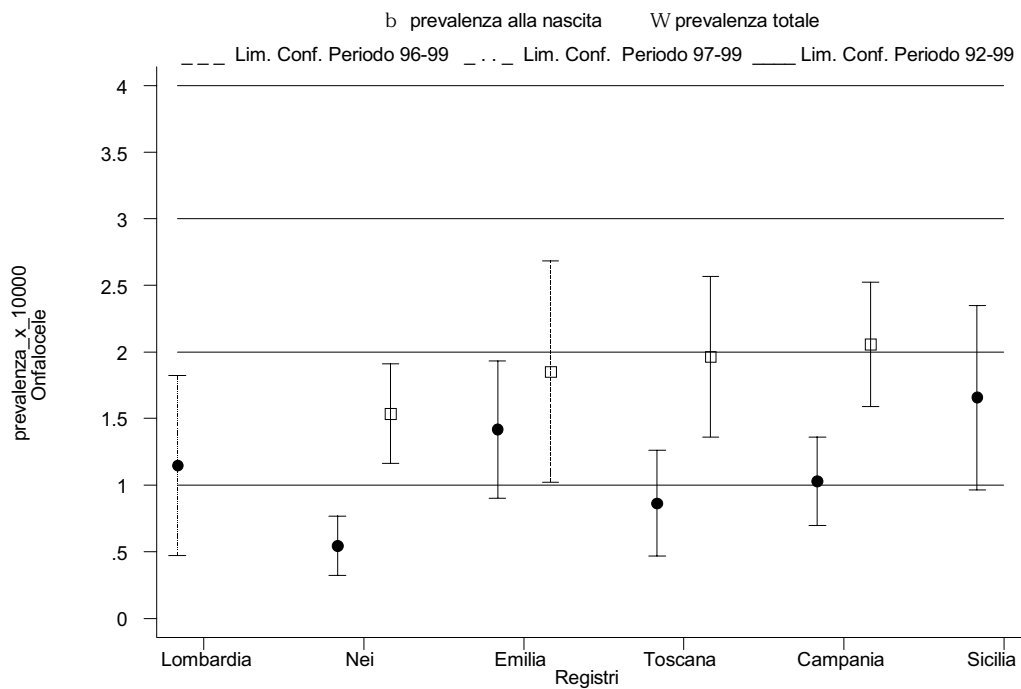


Figura C32. Prevalenze e intervalli di confidenza del difetto onfalocele

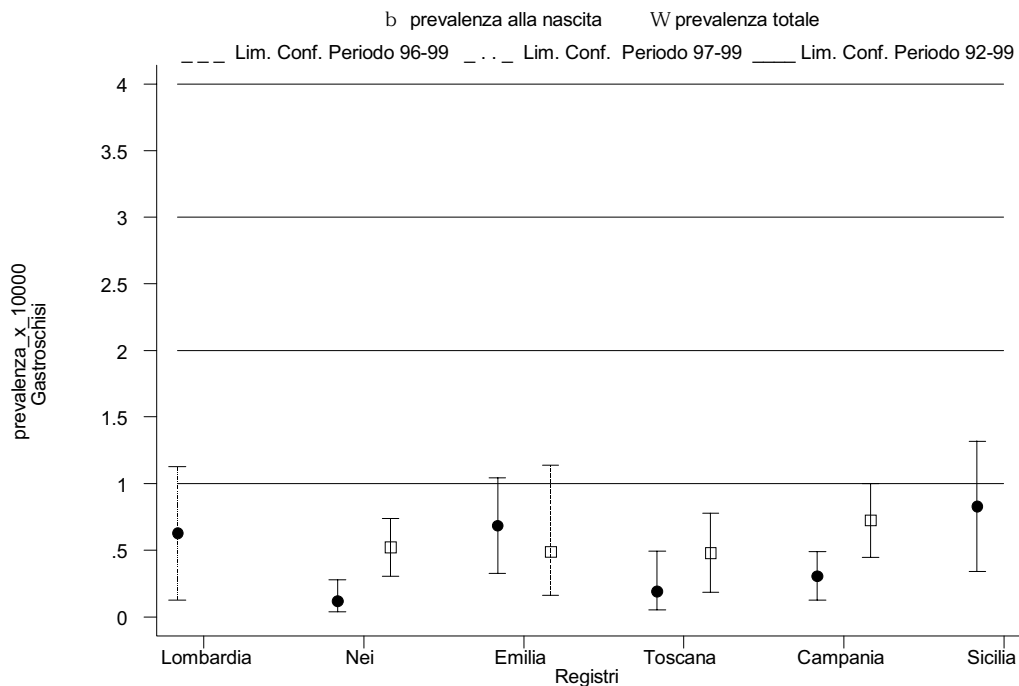


Figura C33. Prevalenze e intervalli di confidenza del difetto gastroschisi

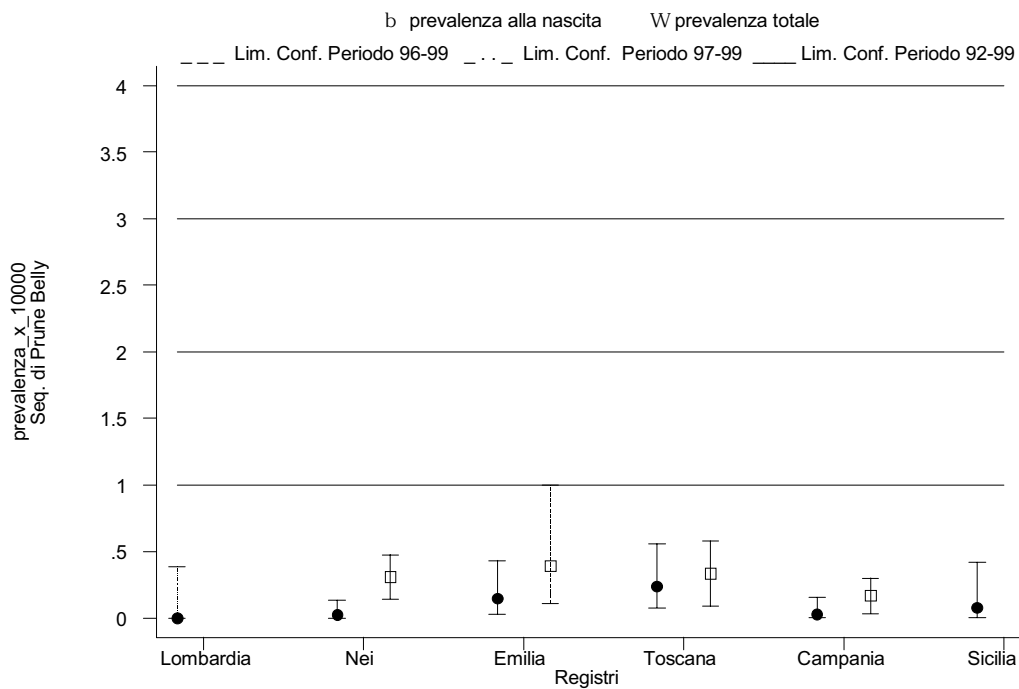


Figura C34. Prevalenze e intervalli di confidenza della sequenza Prune Belly

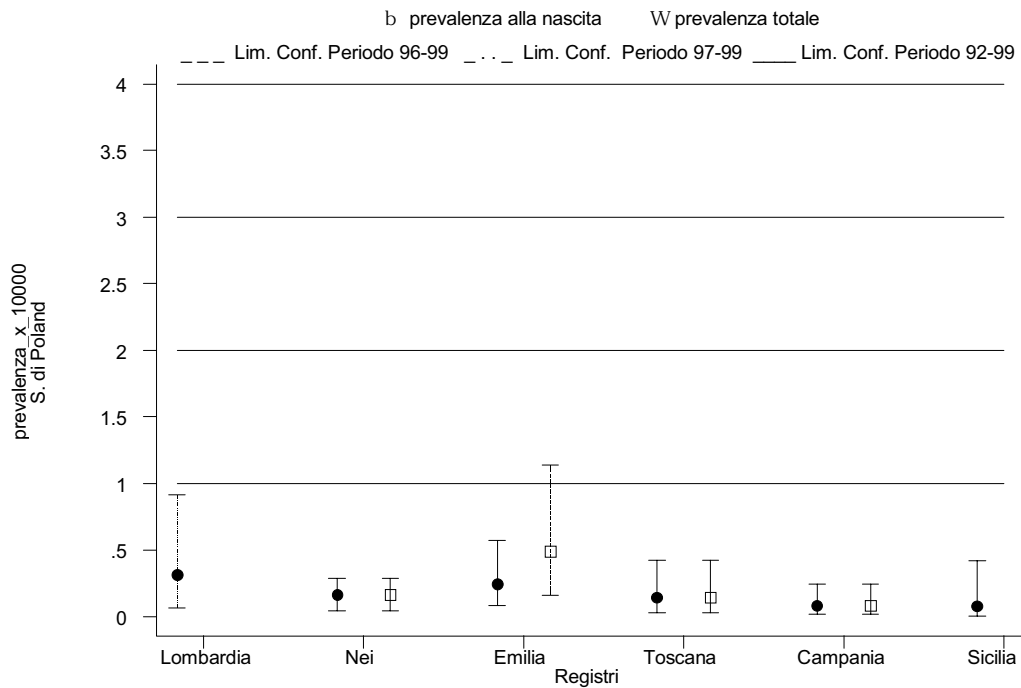


Figura C35. Prevalenze e intervalli di confidenza della sindrome di Poland

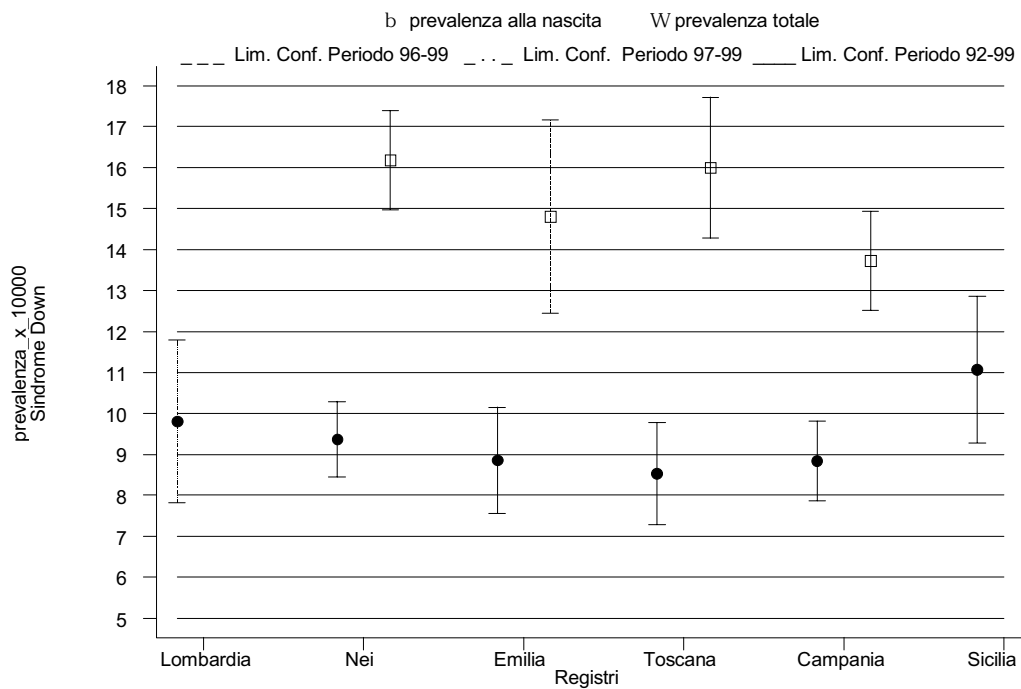


Figura C36. Prevalenze e intervalli di confidenza della sindrome di Down

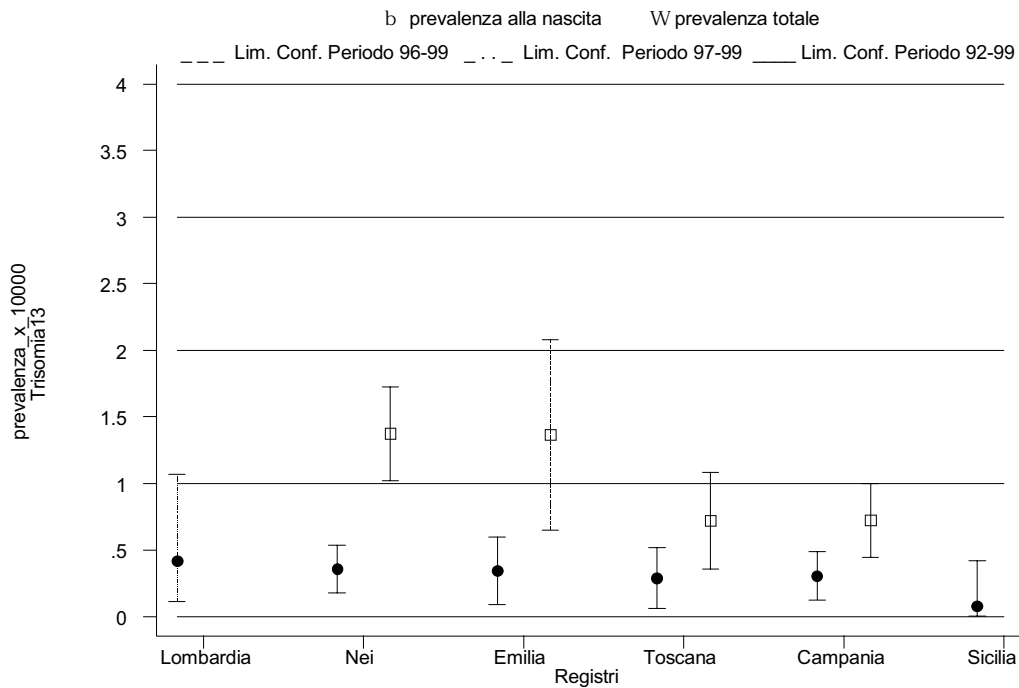


Figura C37. Prevalenze e intervalli di confidenza della trisomia 13

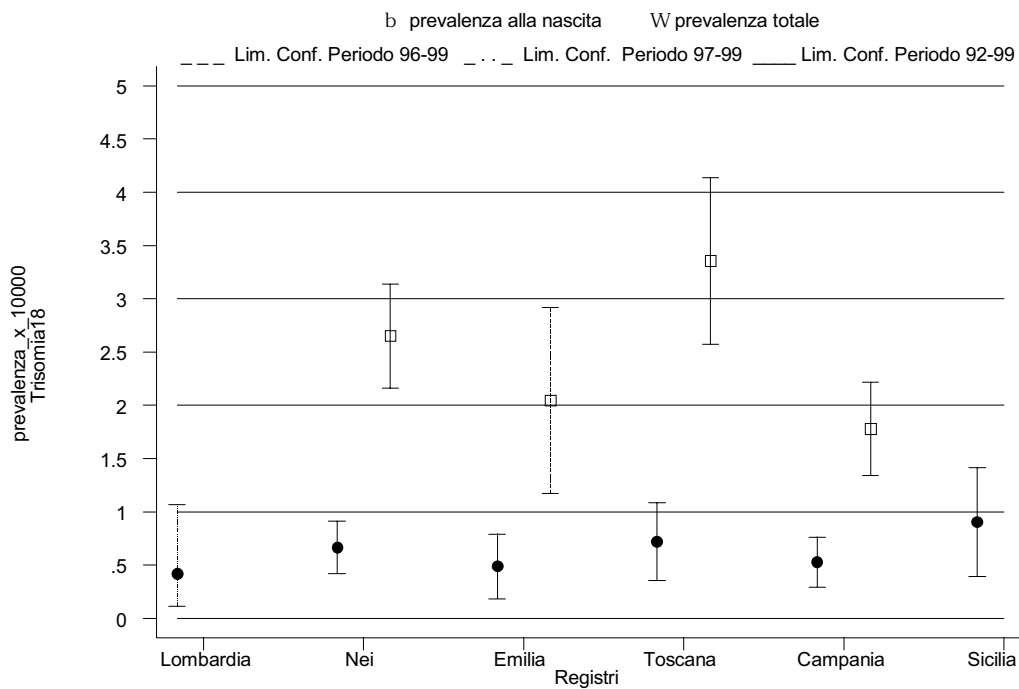


Figura C38. Prevalenze e intervalli di confidenza della trisomia 18

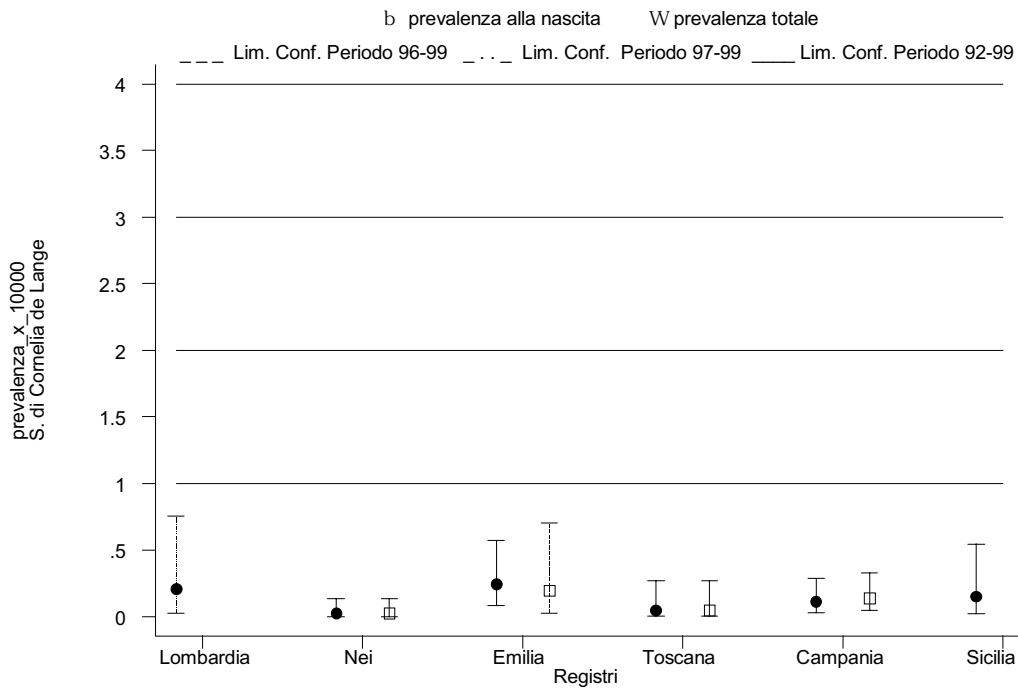


Figura C39. Prevalenze e intervalli di confidenza della sindrome Cornelia de Lange

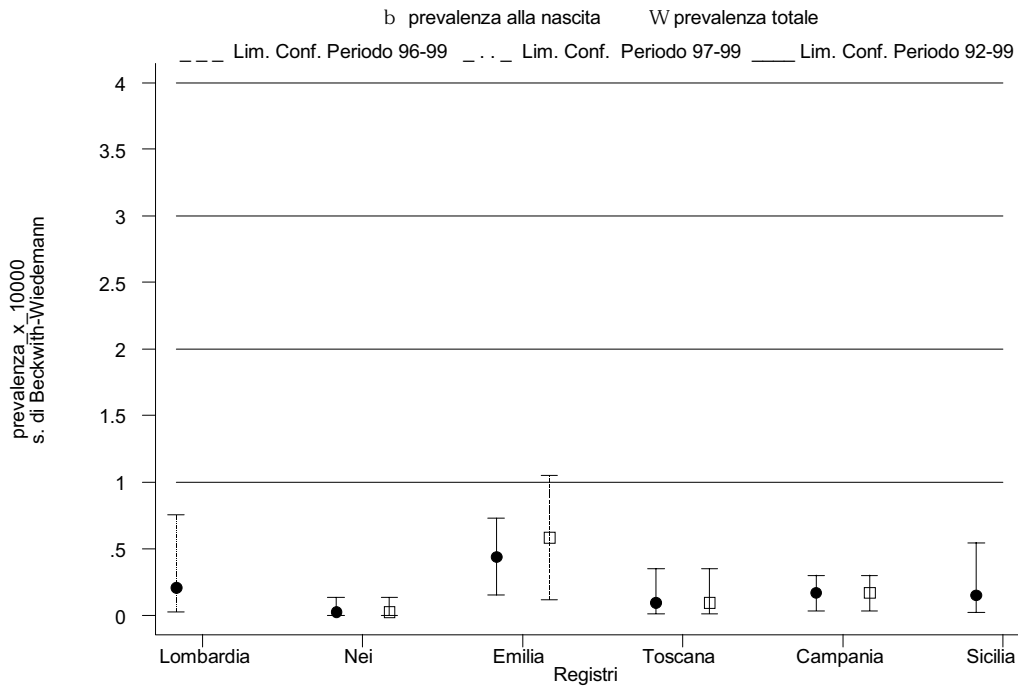


Figura C40. Prevalenze e intervalli di confidenza della sindrome Beckwith-Wiedemann

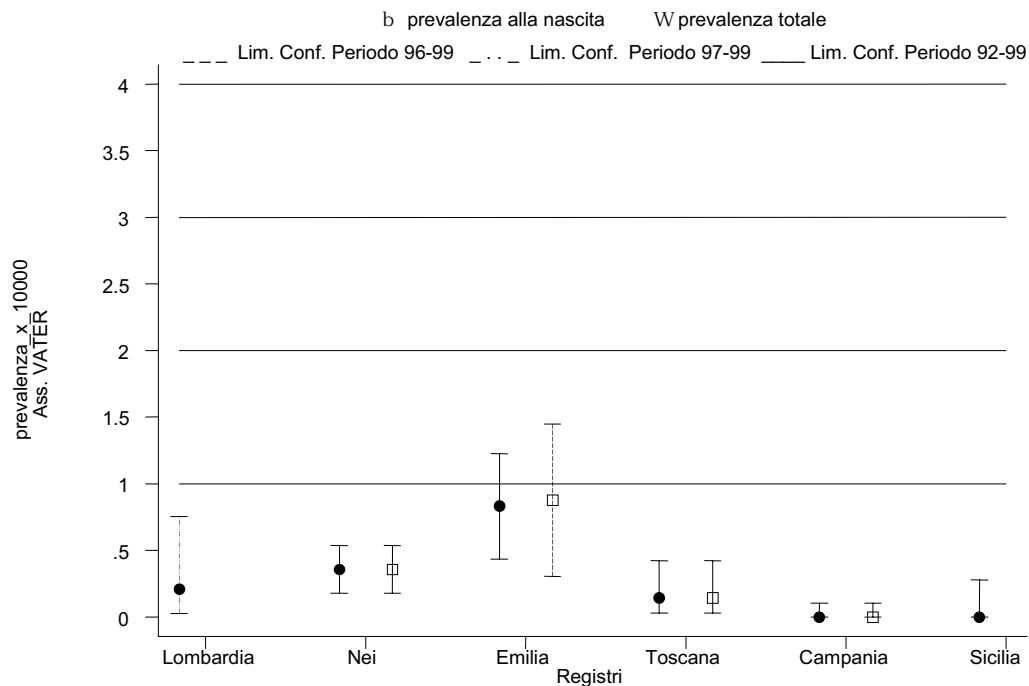


Figura C41. Prevalenze e intervalli di confidenza dell'associazione VATER

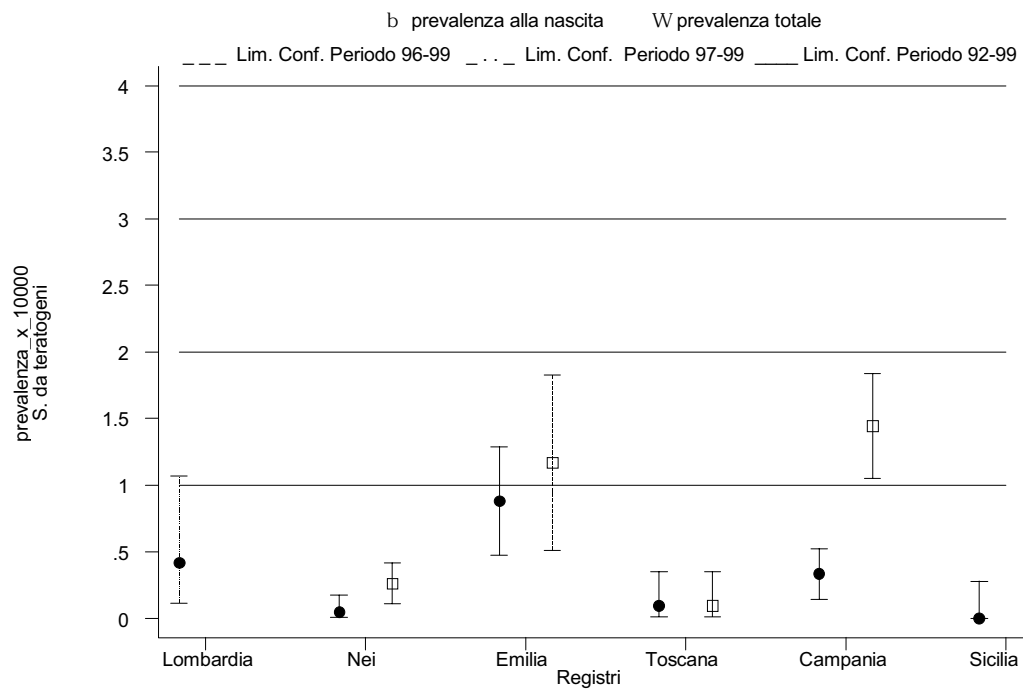


Figura C42. Prevalenze e intervalli di confidenza delle sindromi da teratogeni

APPENDICE D
Andamento temporale, test di omogeneità, trend e linearità
delle prevalenze delle MCR selezionate negli RDC

ISMAC
(O,*)
(T,ns)
(L,*)
RTDC
(O,ns)
(T,ns)
(L,ns)
NEI
(O,ns)
(T,ns)
(L,ns)
IMER
(O,ns)
(T,ns)
(L,ns)
RCDC
(O,ns)
(T,ns)
(L,ns)
Totale
(O,ns)
(T,ns)
(L,ns)

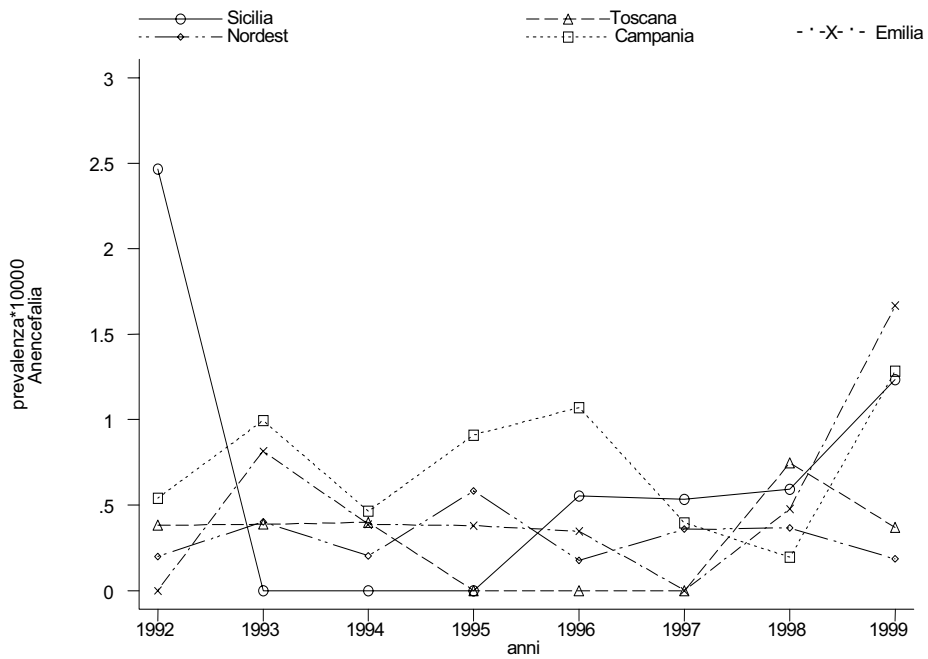


Figura D1. Anencephalia: andamento temporale, test di omogeneità, trend e linearità delle prevalenze nei nati

ISMAC
(O,ns)
(T,*)
(L,ns)
RTDC
(O,ns)
(T,ns)
(L,ns)
NEI
(O,ns)
(T,ns)
(L,ns)
IMER
(O,ns)
(T,ns)
(L,ns)
RCDC
(O,*)
(T,*)
(L,ns)
Totale
(O,**)
(T,**)
(L,ns)

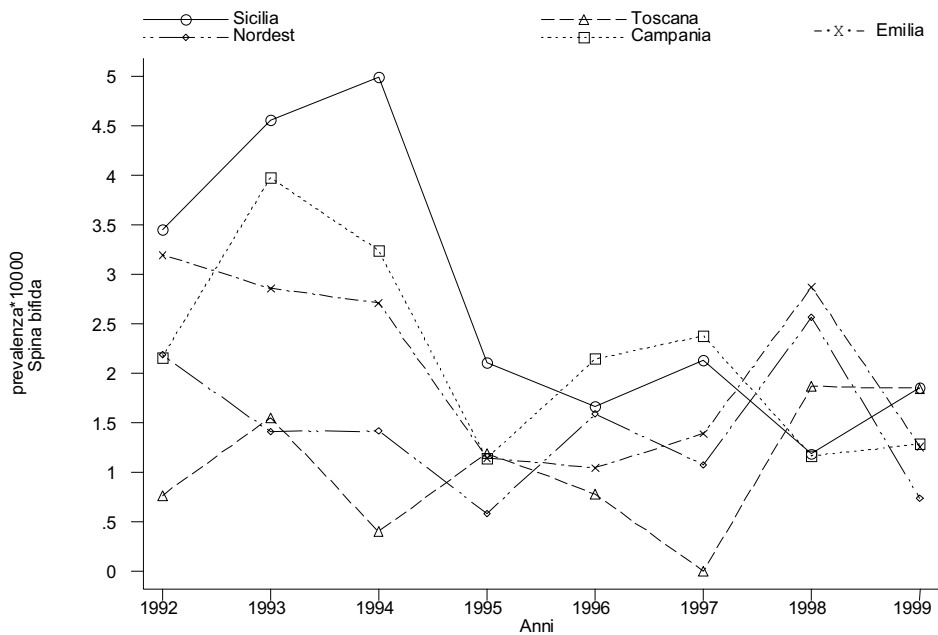


Figura D2. Spina bifida: andamento temporale, test di omogeneità, trend e linearità delle prevalenze nei nati

ISMAC
(O,ns)
(T,ns)
(L,ns)
RTDC
(O,ns)
(T,ns)
(L,ns)
NEI
(O,ns)
(T,ns)
(L,ns)
IMER
(O,ns)
(T,ns)
(L,ns)
RCDC
(O,*)
(T,ns)
(L,*)
Totale
(O,ns)
(T,ns)
(L,ns)

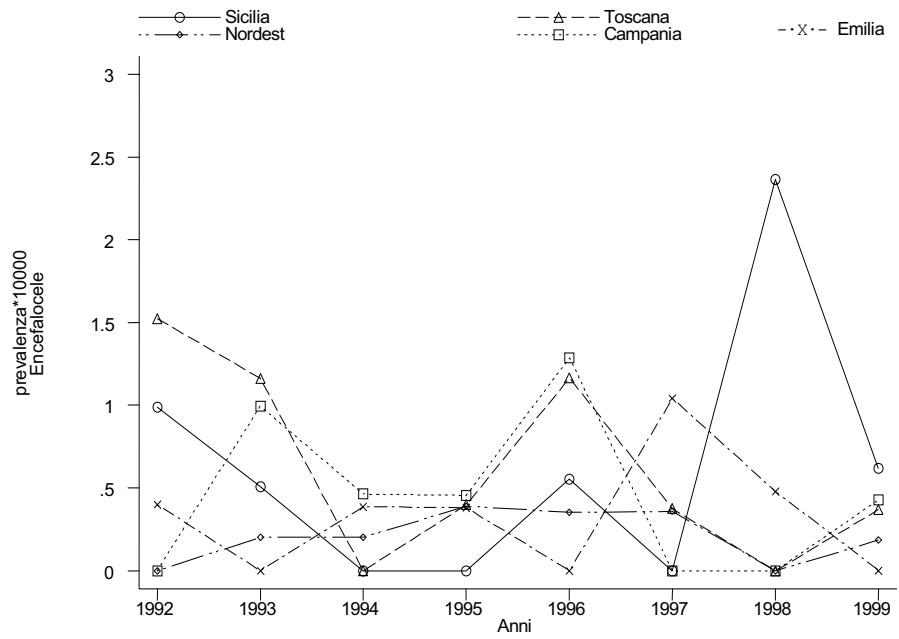


Figura D3. Encefalocele: andamento temporale, test di omogeneità, trend e linearità delle prevalenze nei nati

ISMAC
Nessun caso
RTDC
(O,ns)
(T,ns)
(L,ns)
NEI
(O,*)
(T,ns)
(L,*)
IMER
(O,ns)
(T,ns)
(L,ns)
RCDC
(O,ns)
(T,ns)
(L,ns)
Totale
(O,ns)
(T,ns)
(L,ns)

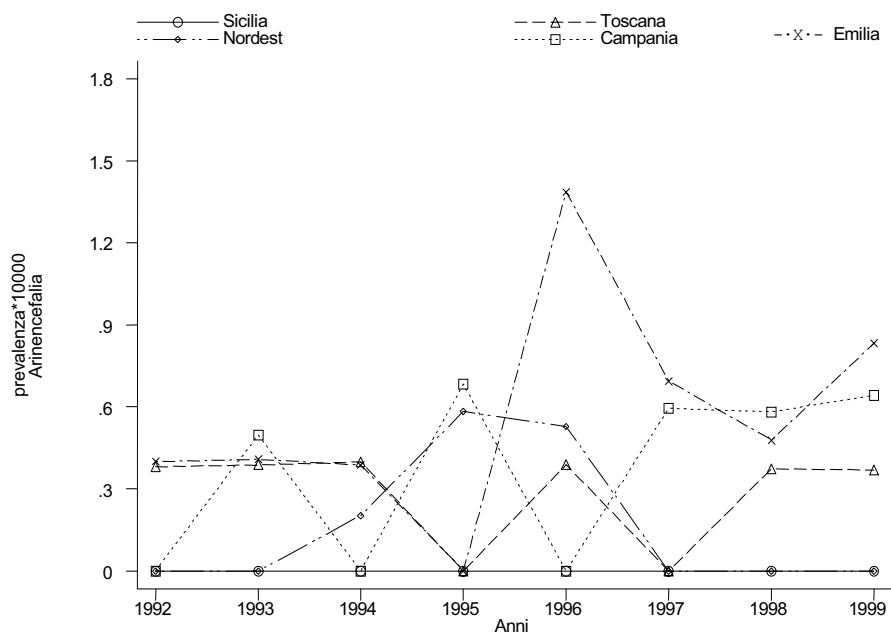


Figura D4. Arinencefalia: andamento temporale, test di omogeneità, trend e linearità delle prevalenze nei nati

ISMAC
(O,ns)
(T,ns)
(L,ns)
RTDC
(O,ns)
(T,ns)
(L,ns)
NEI
(O,ns)
(T,ns)
(L,ns)
IMER
(O,ns)
(T,ns)
(L,ns)
RCDC
(O,ns)
(T,ns)
(L,ns)
Totale
(O,ns)
(T,ns)
(L,ns)

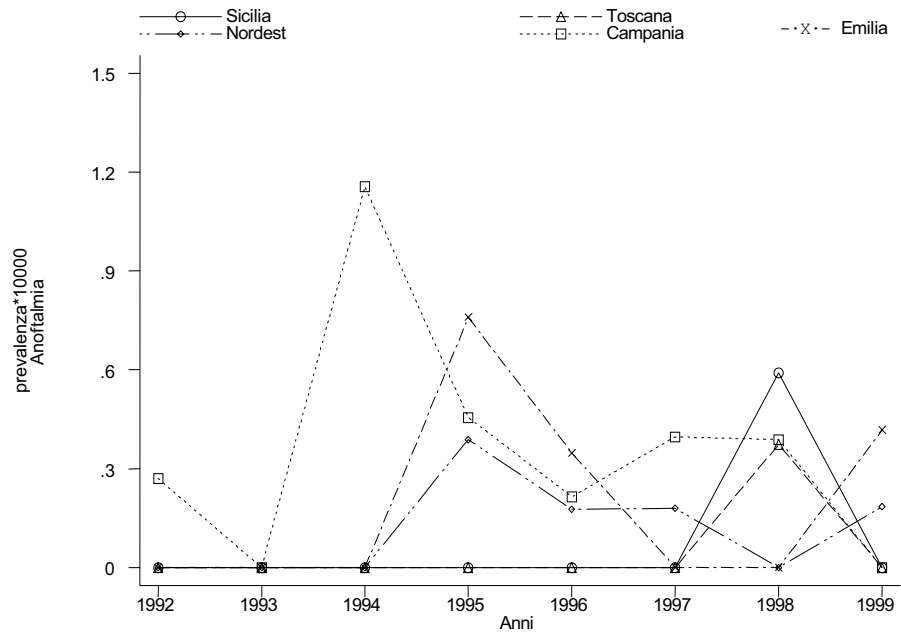


Figura D5. Anoftalmia: andamento temporale, test di omogeneità, trend e linearità delle prevalenze nei nati

ISMAC
(O,ns)
(T,ns)
(L,ns)
RTDC
(O,ns)
(T,ns)
(L,ns)
NEI
(O,ns)
(T,ns)
(L,ns)
IMER
(O,ns)
(T,ns)
(L,*)
RCDC
(O,ns)
(T,ns)
(L,ns)
Totale
(O,ns)
(T,ns)
(L,ns)

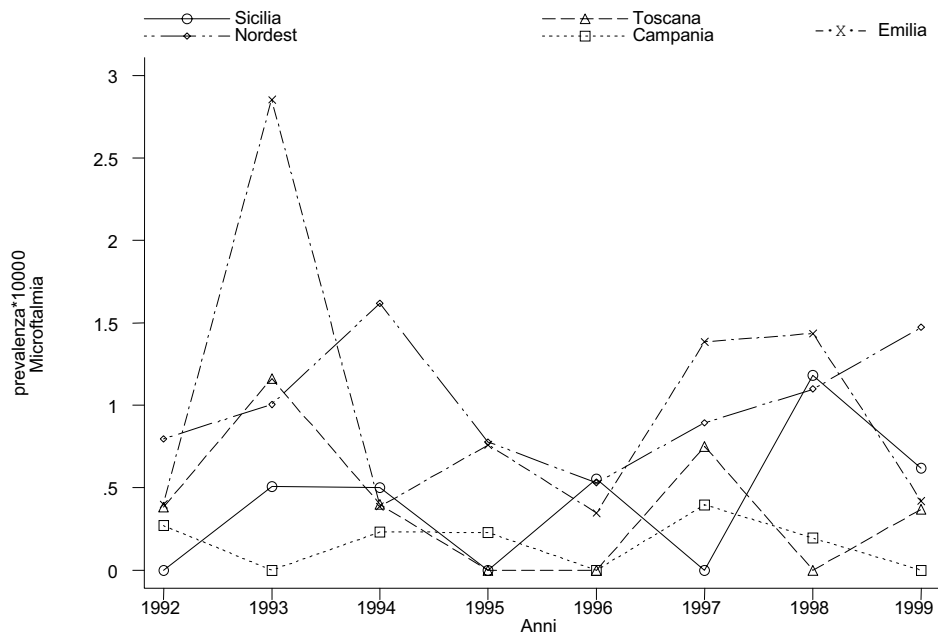


Figura D6. Microftalmia: andamento temporale, test di omogeneità, trend e linearità delle prevalenze nei nati

ISMAC
(O,ns)
(T,ns)
(L,ns)
RTDC
(O,ns)
(T,ns)
(L,ns)
NEI
(O,ns)
(T,ns)
(L,ns)
IMER
(O,ns)
(T,ns)
(L,ns)
RCDC
(O,ns)
(T,ns)
(L,ns)
Totale
(O,ns)
(T,ns)
(L,ns)

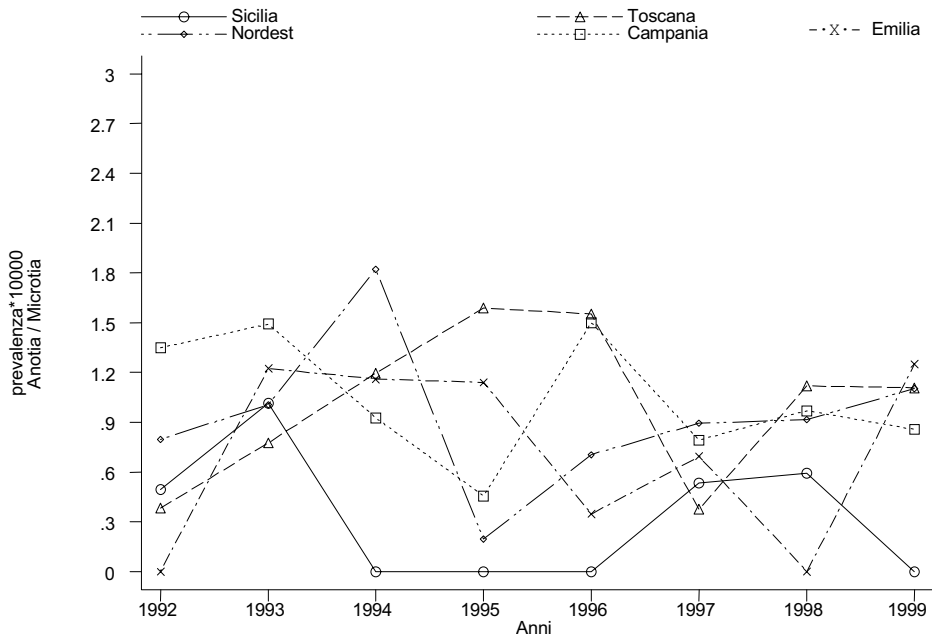


Figura D7. Anotia/Microtia: andamento temporale, test di omogeneità, trend e linearità delle prevalenze nei nati

ISMAC
(O,ns)
(T,ns)
(L,ns)
RTDC
(O,ns)
(T,ns)
(L,ns)
NEI
(O,ns)
(T,ns)
(L,ns)
IMER
(O,***)
(T,***)
(L,ns)
RCDC
(O,ns)
(T,ns)
(L,ns)
Totale
(O,ns)
(T,*)
(L,ns)

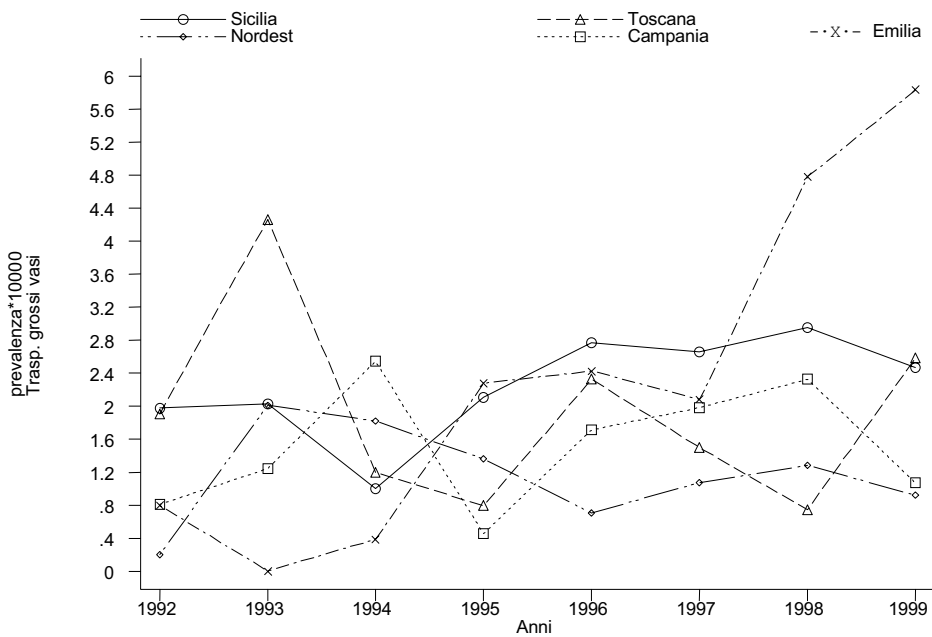


Figura D8. Trasposizione grossi vasi: andamento temporale, test di omogeneità, trend e linearità delle prevalenze nei nati

ISMAC
 (O,ns)
 (T,ns)
 (L,ns)
RTDC
 (O,ns)
 (T,ns)
 (L,ns)
NEI
 (O,ns)
 (T,ns)
 (L,*)
IMER
 (O,ns)
 (T,ns)
 (L,ns)
RCDC
 (O,ns)
 (T,ns)
 (L,ns)
Totale
 (O,ns)
 (T,ns)
 (L,ns)

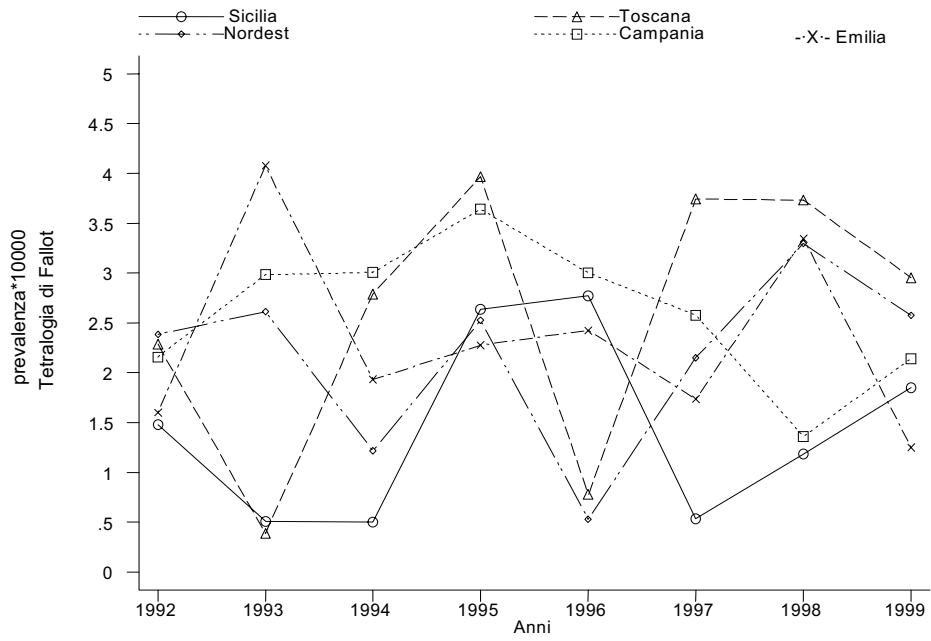


Figura D9. Tetralogia di Fallot: andamento temporale, test di omogeneità, trend e linearità delle prevalenze nei nati

ISMAC
 (O,ns)
 (T,ns)
 (L,ns)
RTDC
 (O,ns)
 (T,*)
 (L,ns)
NEI
 (O,ns)
 (T,*)
 (L,ns)
IMER
 (O,ns)
 (T,ns)
 (L,ns)
RCDC
 (O,ns)
 (T,ns)
 (L,ns)
Totale
 (O,ns)
 (T,ns)
 (L,ns)

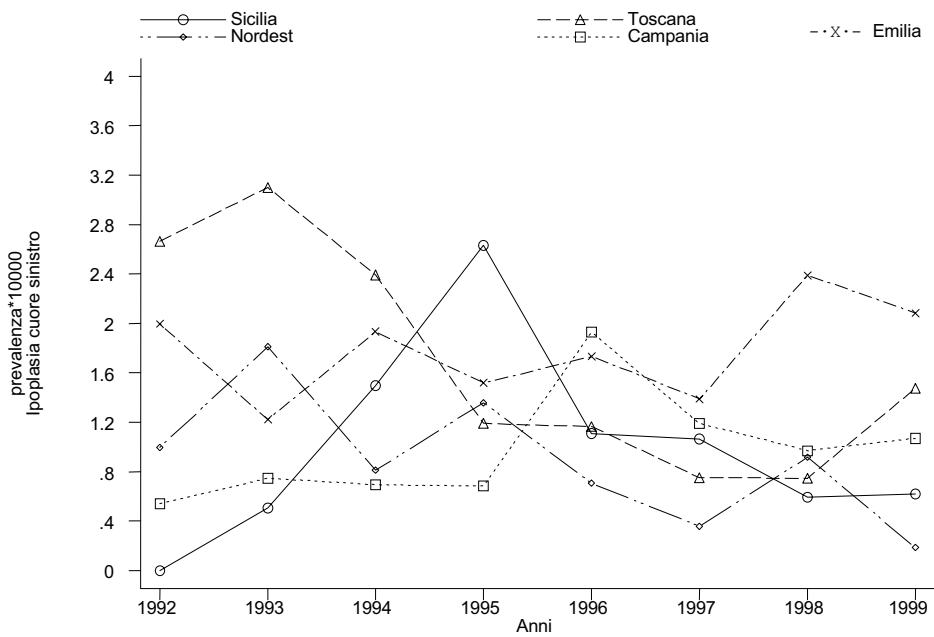


Figura D10. Ipoplasia cuore sinistro: andamento temporale, test di omogeneità, trend e linearità delle prevalenze nei nati

ISMAC
 (O,ns)
 (T,ns)
 (L,ns)
RTDC
 (O,ns)
 (T,ns)
 (L,ns)
NEI
 (O,ns)
 (T,ns)
 (L,ns)
IMER
 (O,ns)
 (T,ns)
 (L,ns)
RCDC
 (O,ns)
 (T,ns)
 (L,ns)
Totale
 (O,ns)
 (T,ns)
 (L,ns)

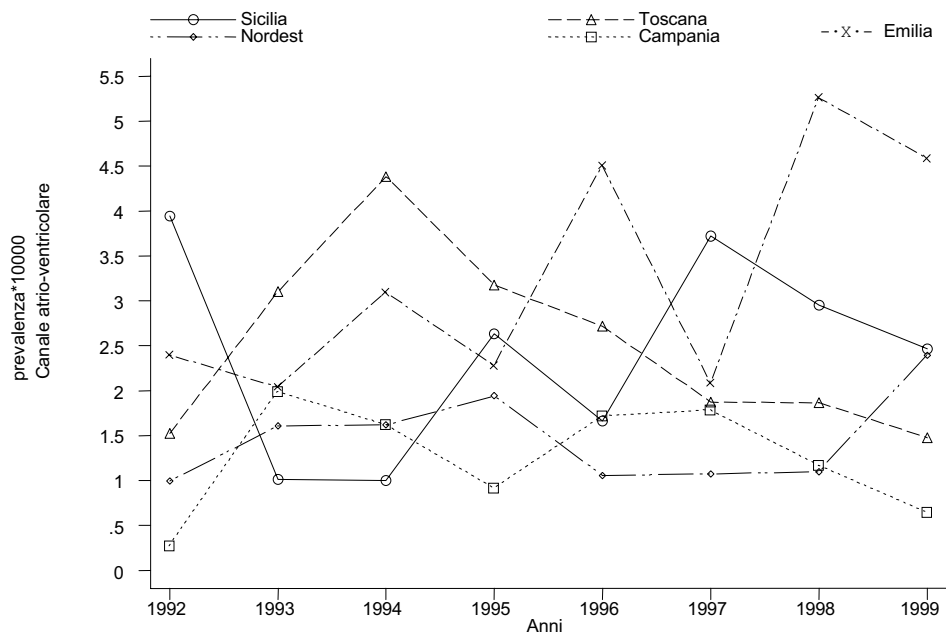


Figura D11. Canale atrio-ventricolare: andamento temporale, test di omogeneità, trend e linearità delle prevalenze nei nati

ISMAC
 (O,ns)
 (T,ns)
 (L,ns)
RTDC
 (O,ns)
 (T,ns)
 (L,ns)
NEI
 (O,ns)
 (T,ns)
 (L,ns)
IMER
 (O,ns)
 (T,ns)
 (L,ns)
RCDC
 (O,ns)
 (T,ns)
 (L,ns)
Totale
 (O,ns)
 (T,ns)
 (L,ns)

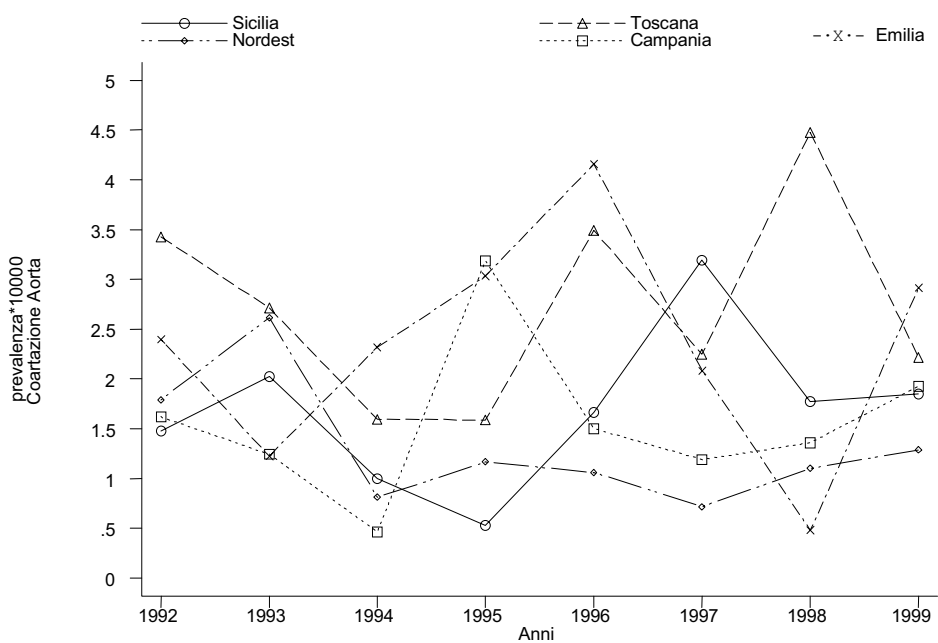


Figura D12. Coartazione aorta: andamento temporale, test di omogeneità, trend e linearità delle prevalenze nei nati

ISMAC
 (O,ns)
 (T,ns)
 (L,ns)
RTDC
 (O,ns)
 (T,ns)
 (L,ns)
NEI
 (O,ns)
 (T,ns)
 (L,ns)
IMER
 (O,ns)
 (T,ns)
 (L,ns)
RCDC
 (O,ns)
 (T,ns)
 (L,ns)
Totale
 (O,ns)
 (T,ns)
 (L,ns)

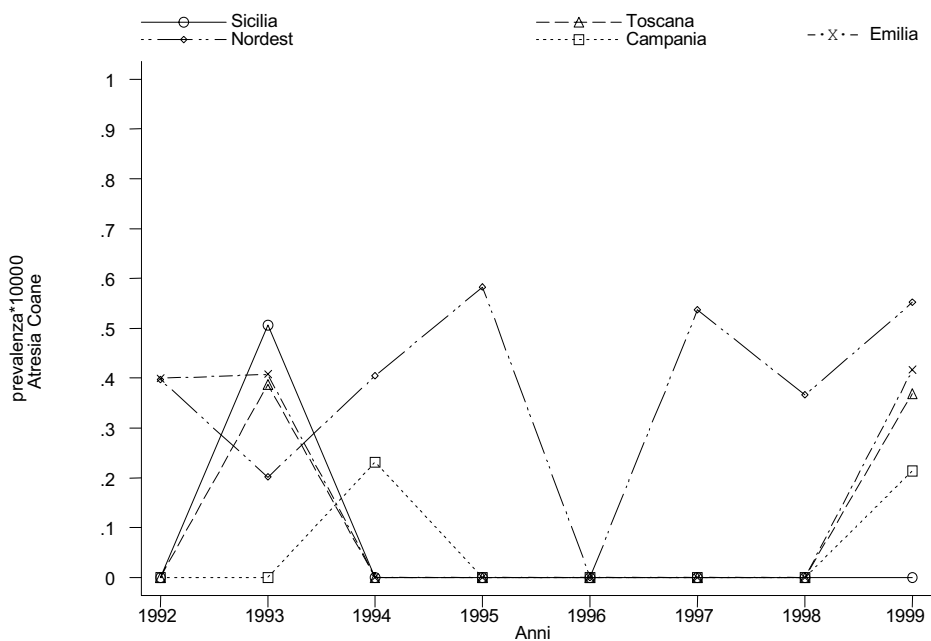


Figura D13. Atresia coane: andamento temporale, test di omogeneità, trend e linearità delle prevalenze nei nati

ISMAC
 (O,ns)
 (T,ns)
 (L,ns)
RTDC
 (O,ns)
 (T,ns)
 (L,ns)
NEI
 (O,ns)
 (T,ns)
 (L,ns)
IMER
 Nessun caso
RCDC
 Nessun caso
Totale
 (O,ns)
 (T,ns)
 (L,ns)

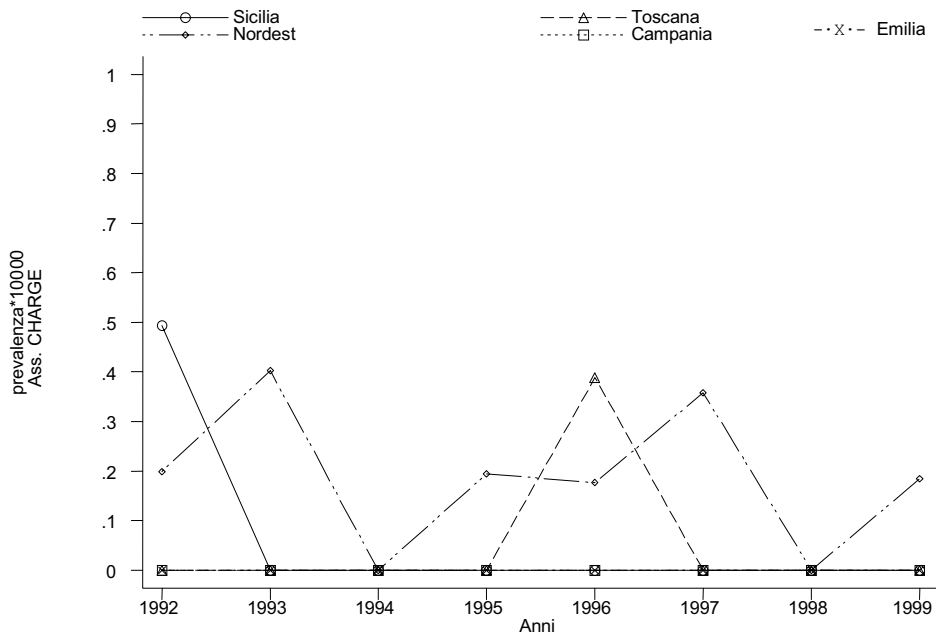


Figura D14. Associazione CHARGE: andamento temporale, test di omogeneità, trend e linearità delle prevalenze nei nati

ISMAC
 (O,ns)
 (T,ns)
 (L,ns)
RTDC
 (O,ns)
 (T,ns)
 (L,ns)
NEI
 (O,ns)
 (T,ns)
 (L,ns)
IMER
 (O,ns)
 (T,ns)
 (L,ns)
RCDC
 (O,ns)
 (T,ns)
 (L,ns)
Totale
 (O,ns)
 (T,ns)
 (L,ns)

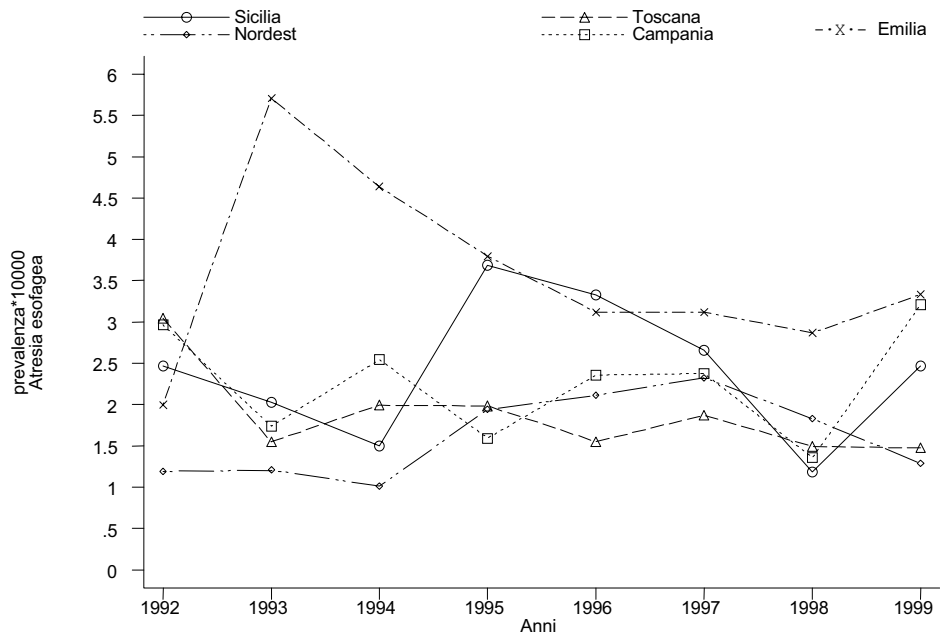


Figura D15. Atresia esofagea: andamento temporale, test di omogeneità, trend e linearità delle prevalenze nei nati

ISMAC
 (O,ns)
 (T,ns)
 (L,ns)
RTDC
 (O,ns)
 (T,ns)
 (L,ns)
NEI
 (O,ns)
 (T,**)
 (L,ns)
IMER
 (O,ns)
 (T,*)
 (L,ns)
RCDC
 (O,ns)
 (T,ns)
 (L,ns)
Totale
 (O,*)
 (T,***)
 (L,ns)

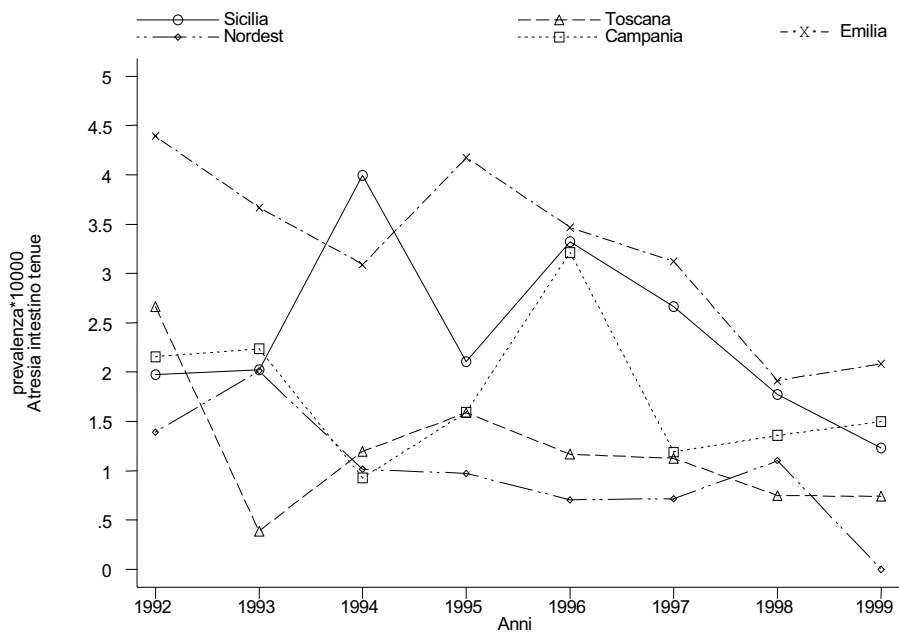


Figura D16. Atresia intestino tenue: andamento temporale, test di omogeneità, trend e linearità delle prevalenze nei nati

ISMAC
(O,ns)
(T,ns)
(L,ns)
RTDC
(O,ns)
(T,ns)
(L,ns)
NEI
(O,ns)
(T,ns)
(L,ns)
IMER
(O,ns)
(T,ns)
(L,ns)
RCDC
(O,ns)
(T,ns)
(L,ns)
Totale
(O,ns)
(T,ns)
(L,ns)

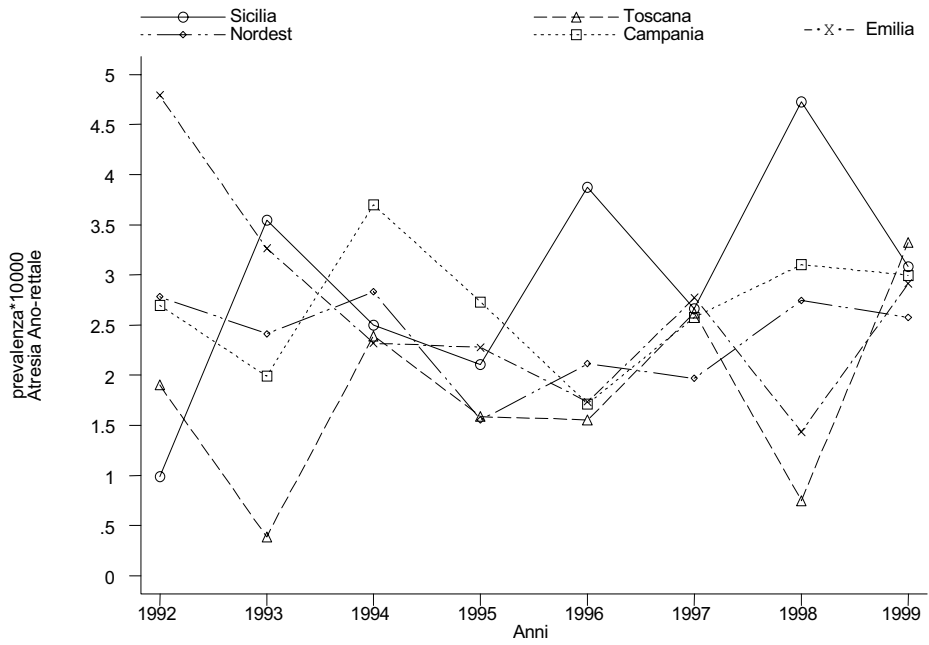


Figura D17. Atresia ano-rettale: andamento temporale, test di omogeneità, trend e linearità delle prevalenze nei nati

ISMAC
(O,ns)
(T,ns)
(L,ns)
RTDC
(O,ns)
(T,ns)
(L,ns)
NEI
(O,ns)
(T,ns)
(L,ns)
IMER
(O,ns)
(T,ns)
(L,ns)
RCDC
(O,ns)
(T,ns)
(L,ns)
Totale
(O,ns)
(T,ns)
(L,ns)

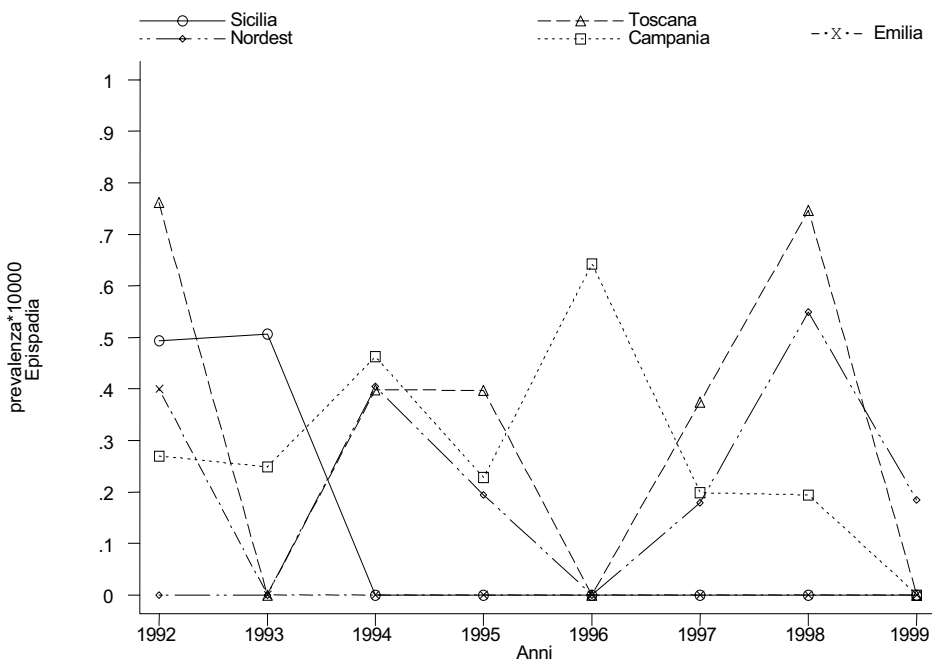


Figura D18. Epispadia: andamento temporale, test di omogeneità, trend e linearità delle prevalenze nei nati

ISMAC
(O,ns)
(T,*)
(L,ns)
RTDC
(O,*)
(T,ns)
(L,**)
NEI
Non rilevato
IMER
(O,ns)
(T,ns)
(L,ns)
RCDC
(O,ns)
(T,ns)
(L,ns)
Totale
(O,ns)
(T,ns)
(L,ns)

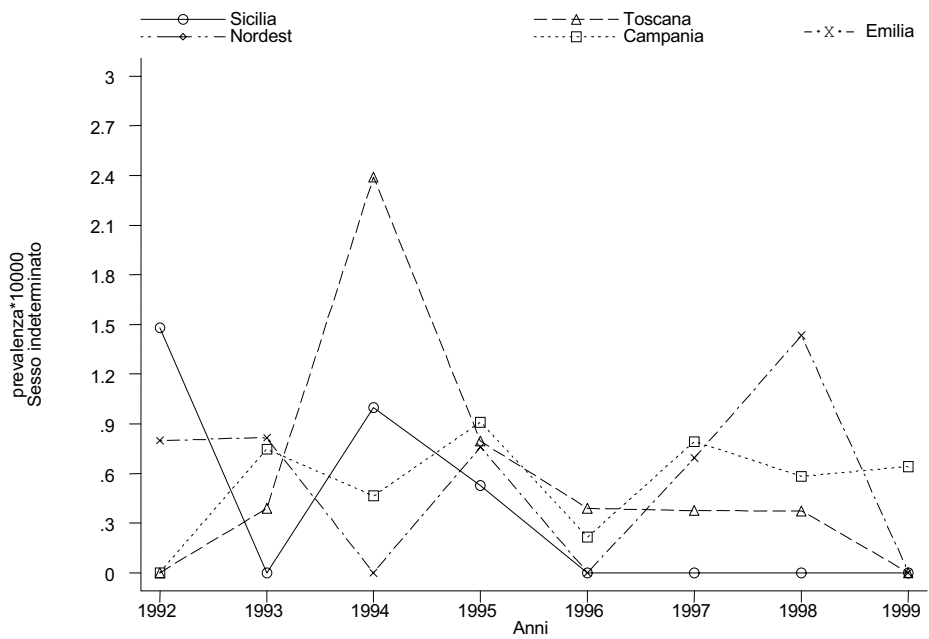


Figura D19. Sesso indeterminato: andamento temporale, test di omogeneità, trend e linearità delle prevalenze nei nati

ISMAC
(O,ns)
(T,ns)
(L,ns)
RTDC
(O,ns)
(T,ns)
(L,ns)
NEI
(O,ns)
(T,ns)
(L,ns)
IMER
(O,ns)
(T,ns)
(L,ns)
RCDC
(O,ns)
(T,ns)
(L,ns)
Totale
(O,ns)
(T,ns)
(L,ns)

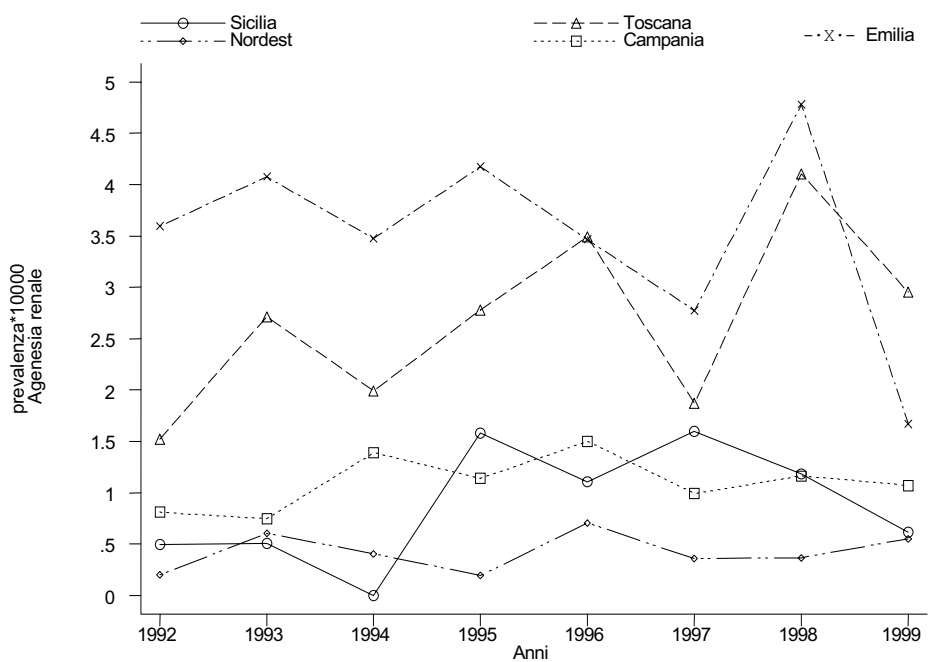


Figura D20. Agenesia renale: andamento temporale, test di omogeneità, trend e linearità delle prevalenze nei nati

ISMAC
(O,ns)
(T,ns)
(L,ns)
RTDC
(O,ns)
(T,ns)
(L,ns)
NEI
Non rilevato
IMER
(O,ns)
(T,ns)
(L,ns)
RCDC
(O,ns)
(T,ns)
(L,ns)
Totale
(O,ns)
(T,ns)
(L,ns)

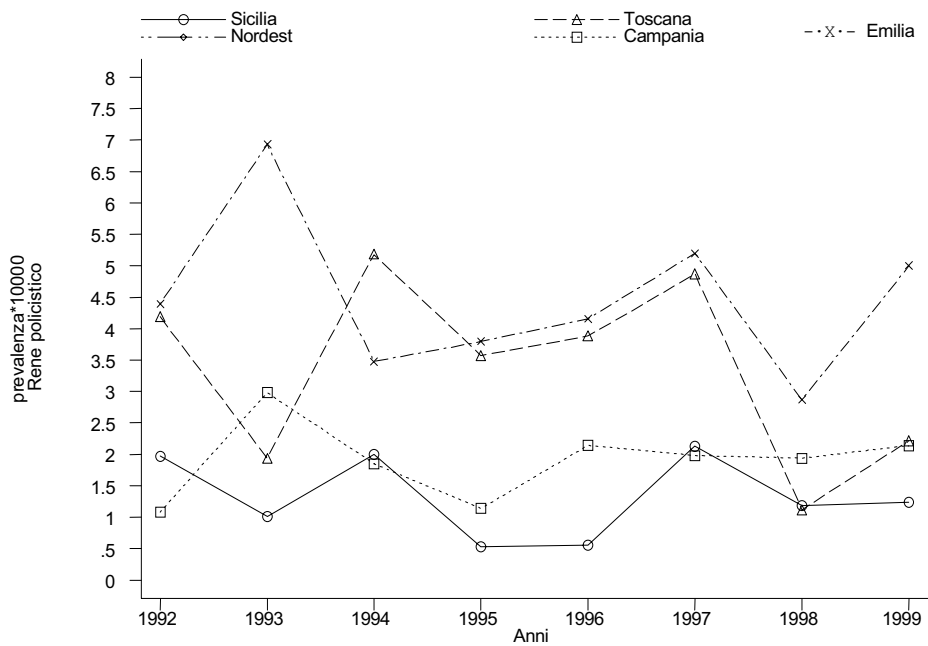


Figura D21. Rene policistico: andamento temporale, test di omogeneità, trend e linearità delle prevalenze nei nati

ISMAC
(O,ns)
(T,ns)
(L,ns)
RTDC
(O,ns)
(T,ns)
(L,ns)
NEI
(O,ns)
(T,ns)
(L,ns)
IMER
(O,ns)
(T,ns)
(L,ns)
RCDC
(O,ns)
(T,ns)
(L,ns)
Totale
(O,ns)
(T,ns)
(L,ns)

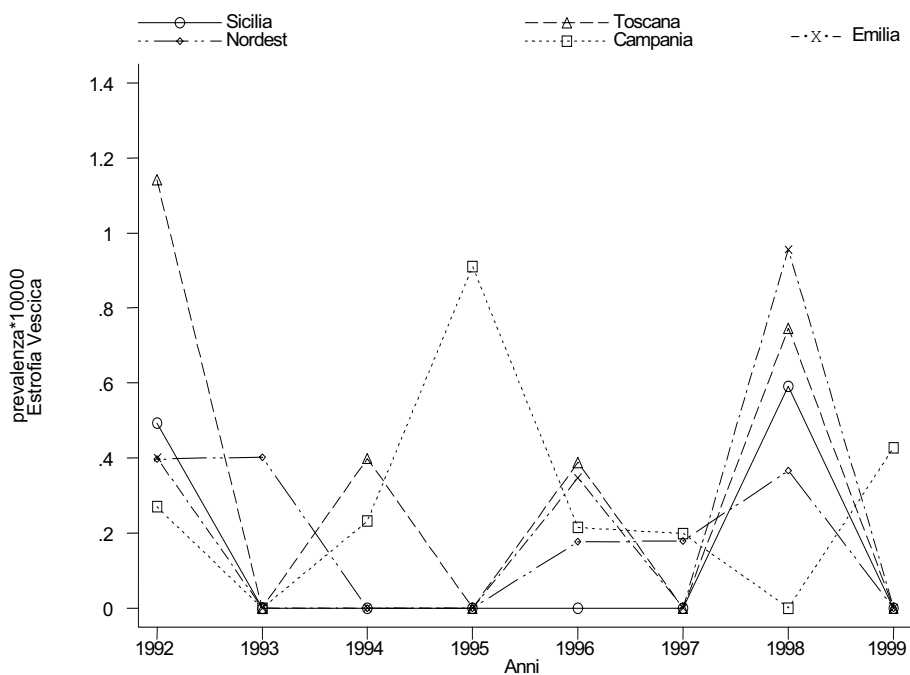


Figura D22. Estrofia vescica: andamento temporale, test di omogeneità, trend e linearità delle prevalenze nei nati

ISMAC
(O,ns)
(T,ns)
(L,ns)
RTDC
(O,ns)
(T,ns)
(L,ns)
NEI
(O,ns)
(T,ns)
(L,ns)
IMER
(O,ns)
(T,ns)
(L,ns)
RCDC
(O,ns)
(T,ns)
(L,ns)
Totale
(O,ns)
(T,ns)
(L,ns)

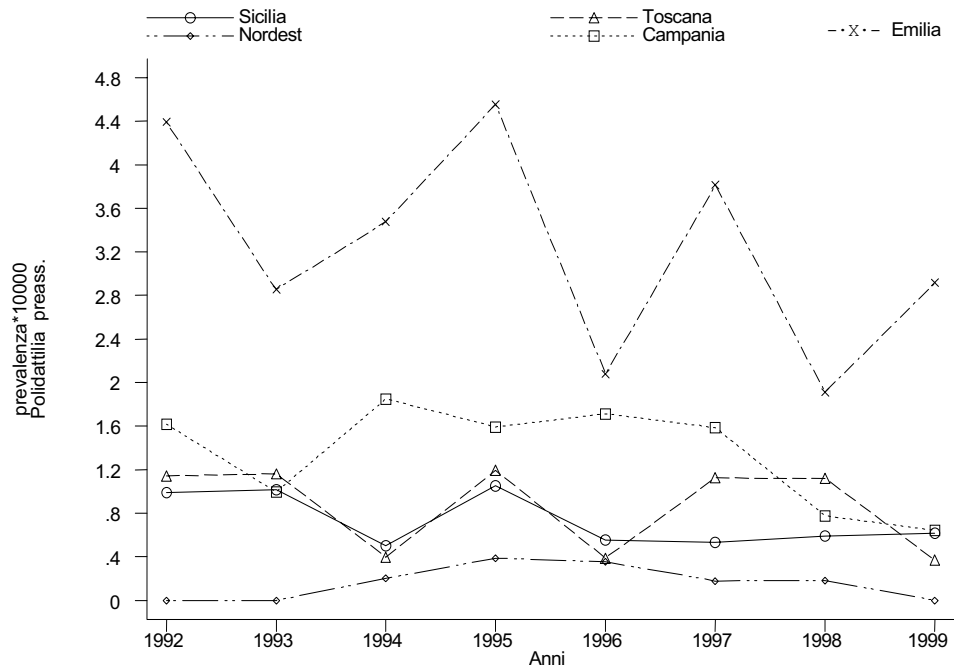


Figura D23. Polidattilia preassiale: andamento temporale, test di omogeneità, trend e linearità delle prevalenze nei nati

ISMAC
(O,ns)
(T,ns)
(L,ns)
RTDC
(O,ns)
(T,ns)
(L,ns)
NEI
(O,ns)
(T,ns)
(L,ns)
IMER
(O,ns)
(T,ns)
(L,ns)
RCDC
(O,ns)
(T,ns)
(L,ns)
Totale
(O,ns)
(T,ns)
(L,ns)

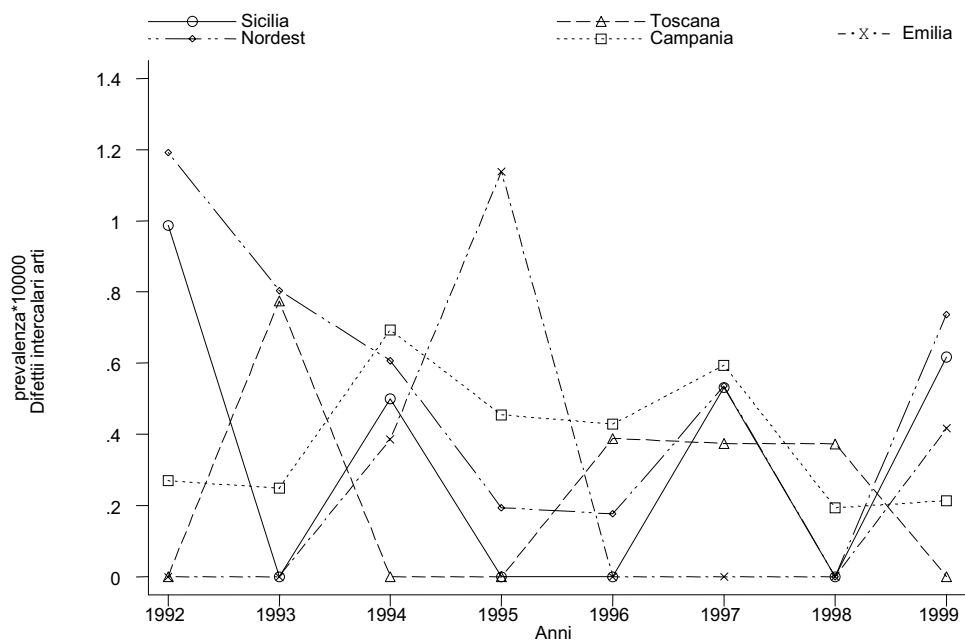


Figura D24. Difetti intercalari arti: andamento temporale, test di omogeneità, trend e linearità delle prevalenze nei nati

ISMAC
(O,ns)
(T,ns)
(L,ns)
RTDC
(O,ns)
(T,ns)
(L,ns)
NEI
(O,ns)
(T,ns)
(L,ns)
IMER
(O,ns)
(T,ns)
(L,ns)
RCDC
(O,ns)
(T,ns)
(L,ns)
Totale
(O,ns)
(T,ns)
(L,ns)

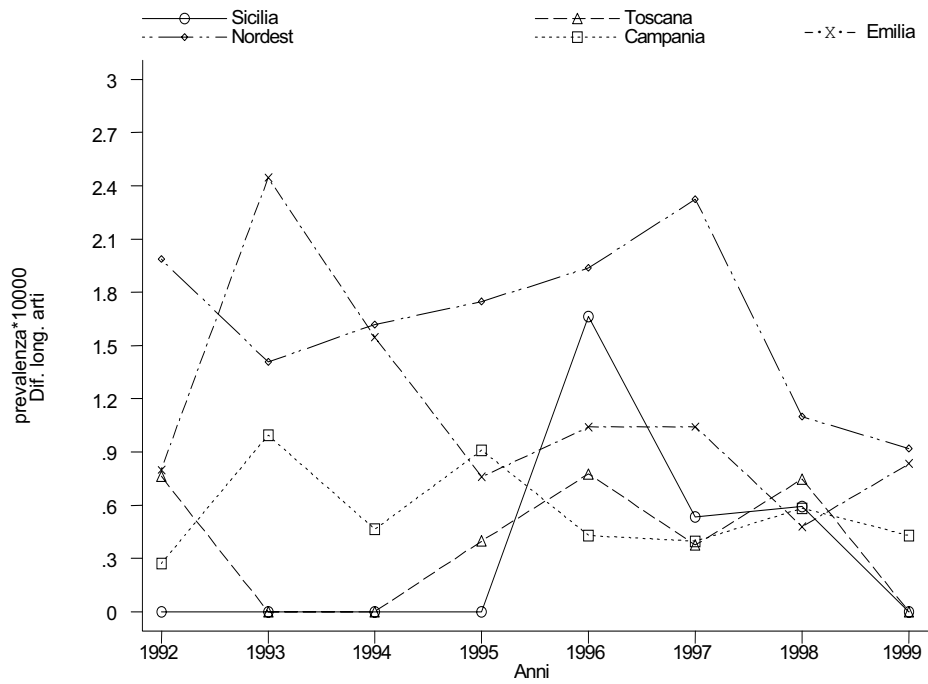


Figura D25. Difetti longitudinali arti: andamento temporale, test di omogeneità, trend e linearità delle prevalenze nei nati

ISMAC
(O,ns)
(T,ns)
(L,ns)
RTDC
(O,*)
(T,**)
(L,ns)
NEI
(O,ns)
(T,ns)
(L,ns)
IMER
(O,ns)
(T,ns)
(L,ns)
RCDC
(O,ns)
(T,ns)
(L,ns)
Totale
(O,ns)
(T,ns)
(L,ns)

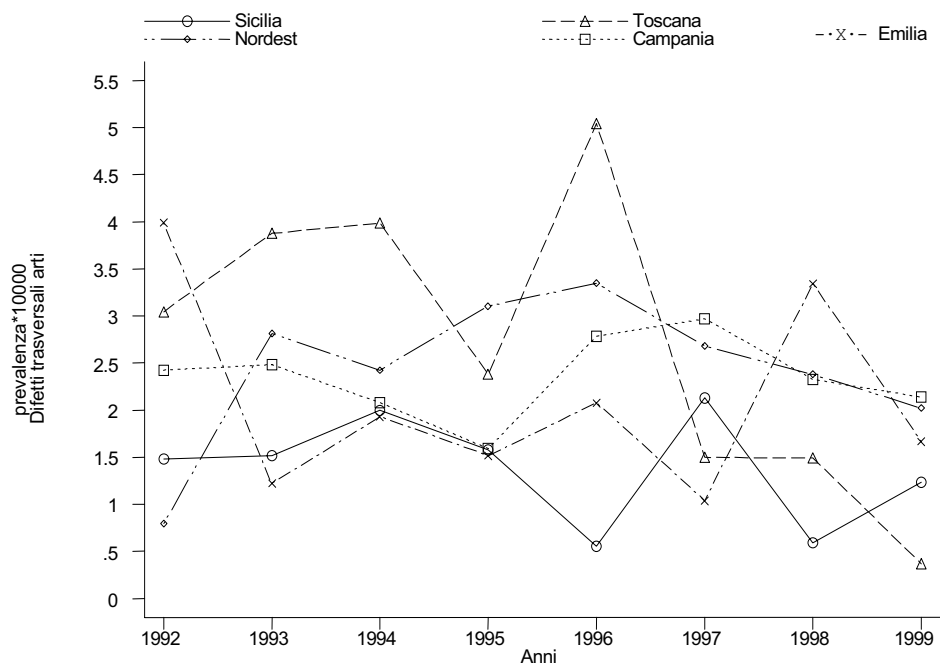


Figura D26. Difetti trasversali arti: andamento temporale, test di omogeneità, trend e linearità delle prevalenze nei nati

ISMAC
(O,*)
(T,ns)
(L,*)
RTDC
(O,ns)
(T,*)
(L,ns)
NEI
(O,ns)
(T,ns)
(L,ns)
IMER
Non
considerato
RCDC
(O,ns)
(T,ns)
(L,ns)
Totale
(O,*)
(T,ns)
(L,ns)

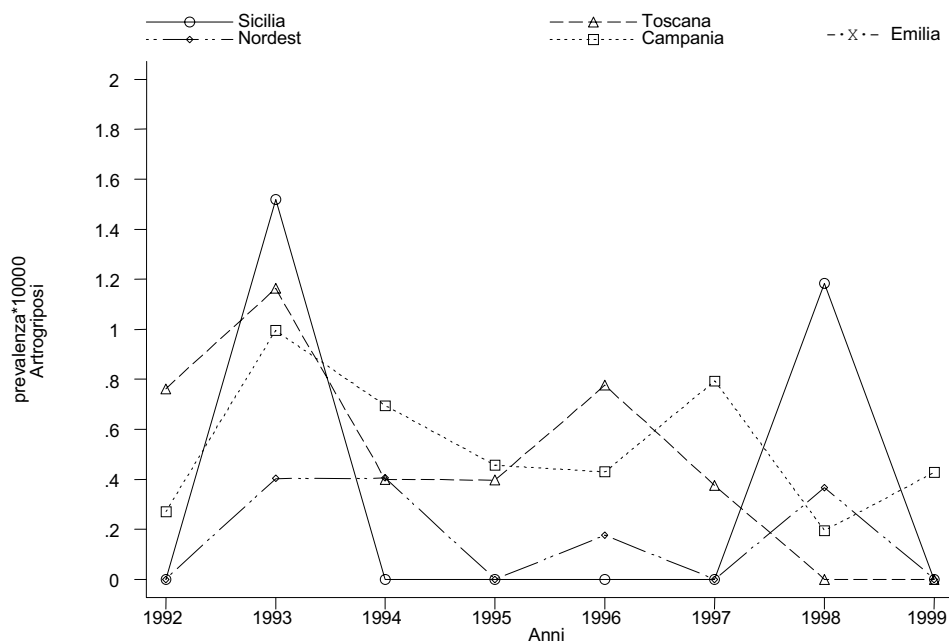


Figura D27. Arthrogriposi: andamento temporale, test di omogeneità, trend e linearità delle prevalenze nei nati

ISMAC
Nessun caso
RTDC
(O,ns)
(T,ns)
(L,ns)
NEI
(O,ns)
(T,ns)
(L,ns)
IMER
(O,ns)
(T,ns)
(L,ns)
RCDC
(O,ns)
(T,ns)
(L,ns)
Totale
(O,ns)
(T,ns)
(L,ns)

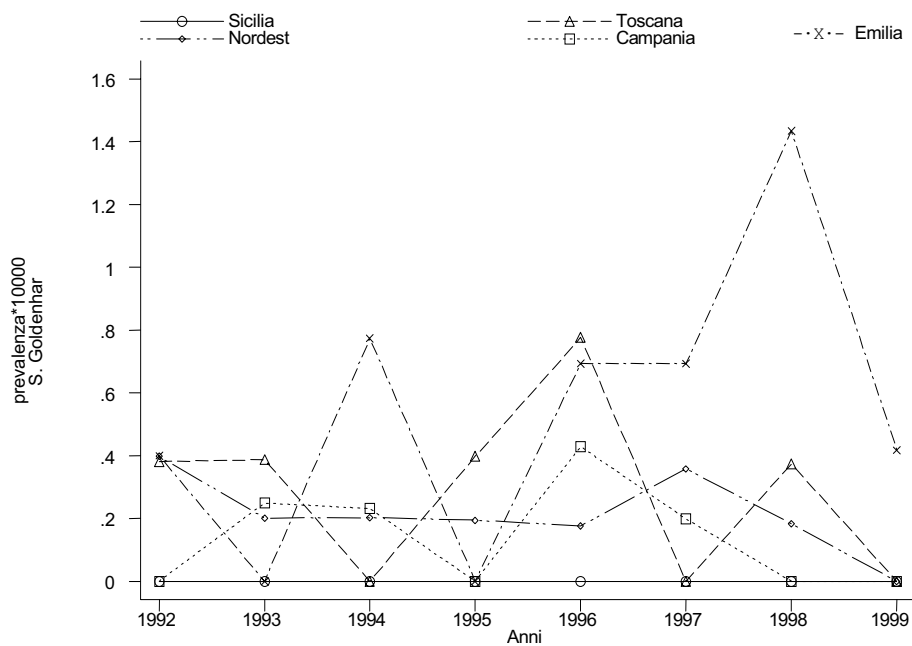


Figura D28. Sindrome di Goldenhar: andamento temporale, test di omogeneità, trend e linearità delle prevalenze nei nati

ISMAC
(O,ns)
(T,ns)
(L,ns)
RTDC
(O,ns)
(T,ns)
(L,ns)
NEI
(O,ns)
(T,ns)
(L,ns)
IMER
Non
considerato
RCDC
(O,ns)
(T,ns)
(L,ns)
Totale
(O,ns)
(T,ns)
(L,ns)

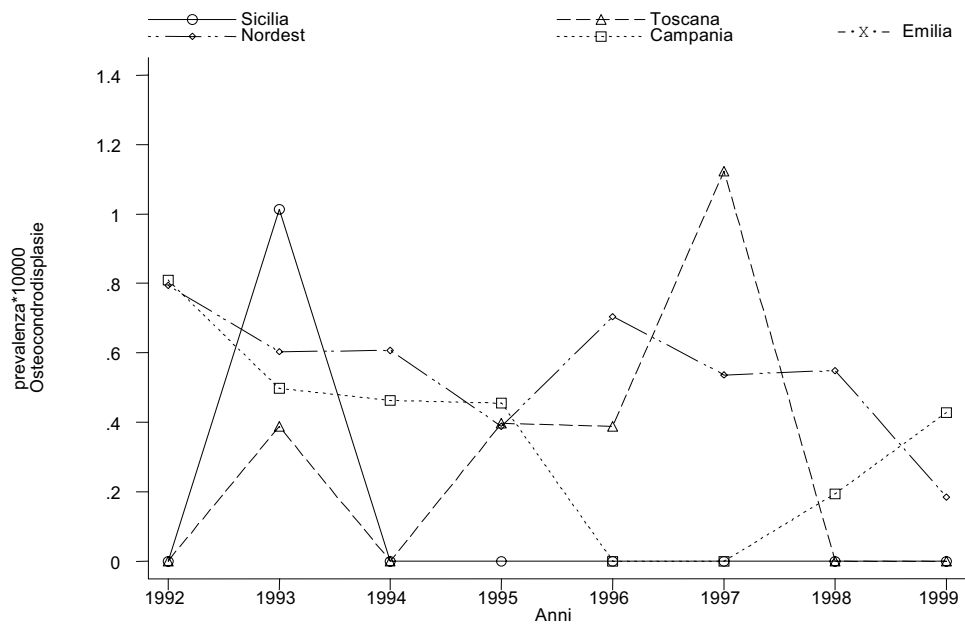


Figura D29. Osteocondrodisplasie: andamento temporale, test di omogeneità, trend e linearità delle prevalenze nei nati

ISMAC
(O,ns)
(T,ns)
(L,ns)
RTDC
(O,ns)
(T,ns)
(L,ns)
NEI
(O,ns)
(T,ns)
(L,ns)
IMER
(O,ns)
(T,ns)
(L,ns)
RCDC
(O,ns)
(T,ns)
(L,ns)
Totale
(O,ns)
(T,ns)
(L,ns)

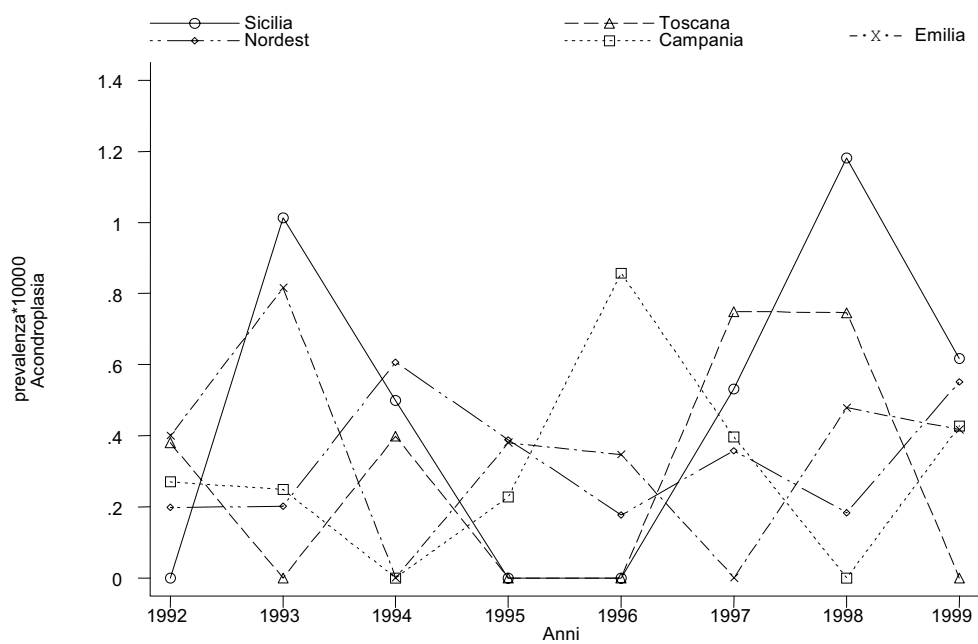


Figura D30. Acondroplasia: andamento temporale, test di omogeneità, trend e linearità delle prevalenze nei nati

ISMAC
(O,ns)
(T,ns)
(L,ns)
RTDC
(O,ns)
(T,ns)
(L,ns)
NEI
Non rilevato
IMER
(O,ns)
(T,ns)
(L,ns)
RCDC
(O,ns)
(T,ns)
(L,ns)
Totale
(O,ns)
(T,ns)
(L,ns)

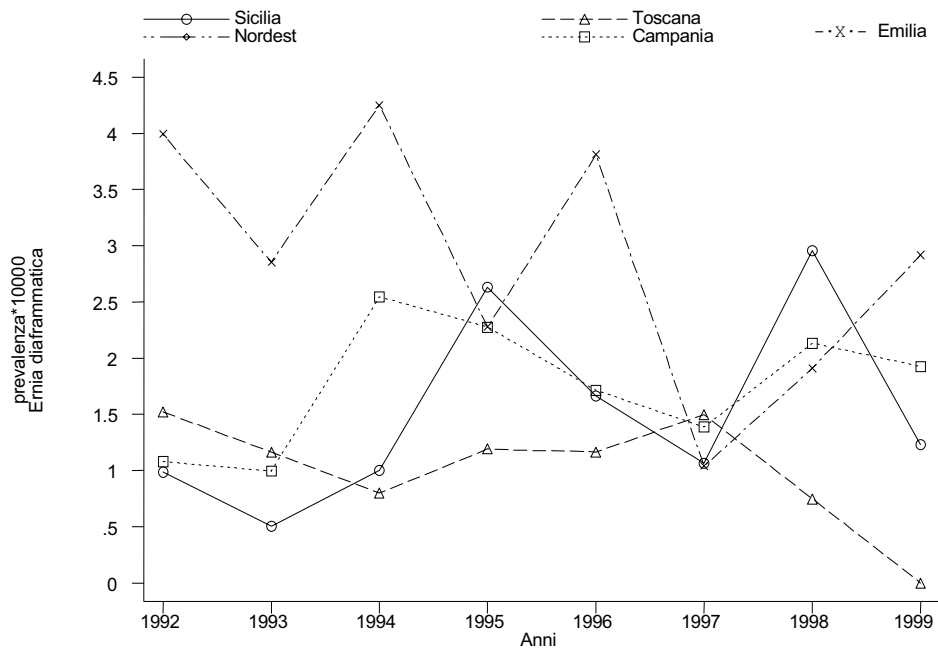


Figura D31. Ernia diaframmatica: andamento temporale, test di omogeneità, trend e linearità delle prevalenze nei nati

ISMAC
(O,ns)
(T,ns)
(L,ns)
RTDC
(O,ns)
(T,*)
(L,ns)
NEI
(O,ns)
(T,**)
(L,ns)
IMER
(O,ns)
(T,**)
(L,ns)
RCDC
(O,ns)
(T,ns)
(L,ns)
Totale
(O,***)
(T,***)
(L,ns)

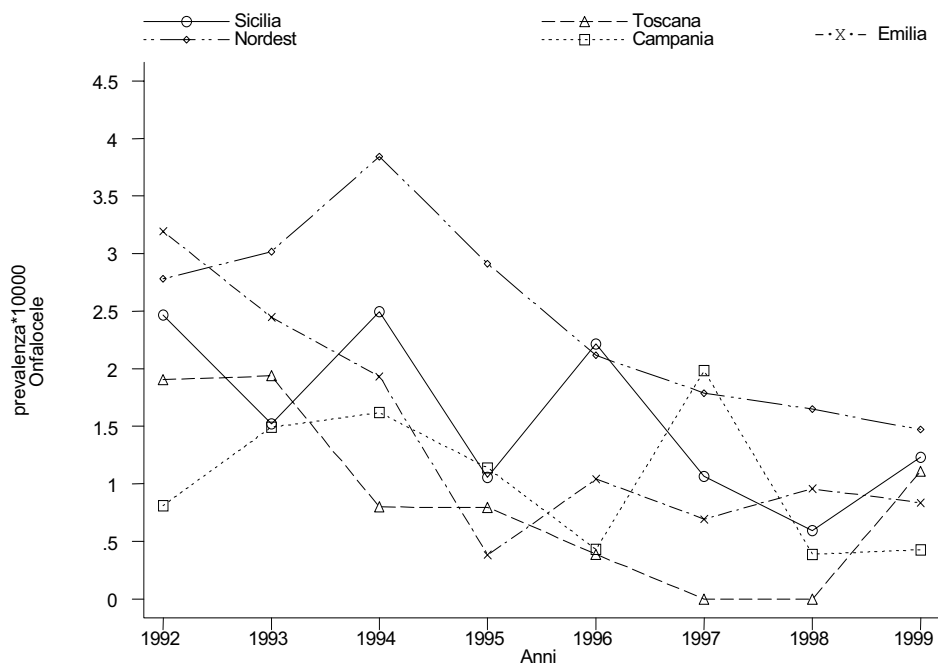


Figura D32. Onfalocelo: andamento temporale, test di omogeneità, trend e linearità delle prevalenze nei nati

ISMAC
(O,ns)
(T,ns)
(L,ns)
RTDC
(O,ns)
(T,ns)
(L,ns)
NEI
(O,ns)
(T,ns)
(L,ns)
IMER
(O,ns)
(T,ns)
(L,ns)
RCDC
(O,ns)
(T,ns)
(L,ns)
Totale
(O,ns)
(T,*)
(L,ns)

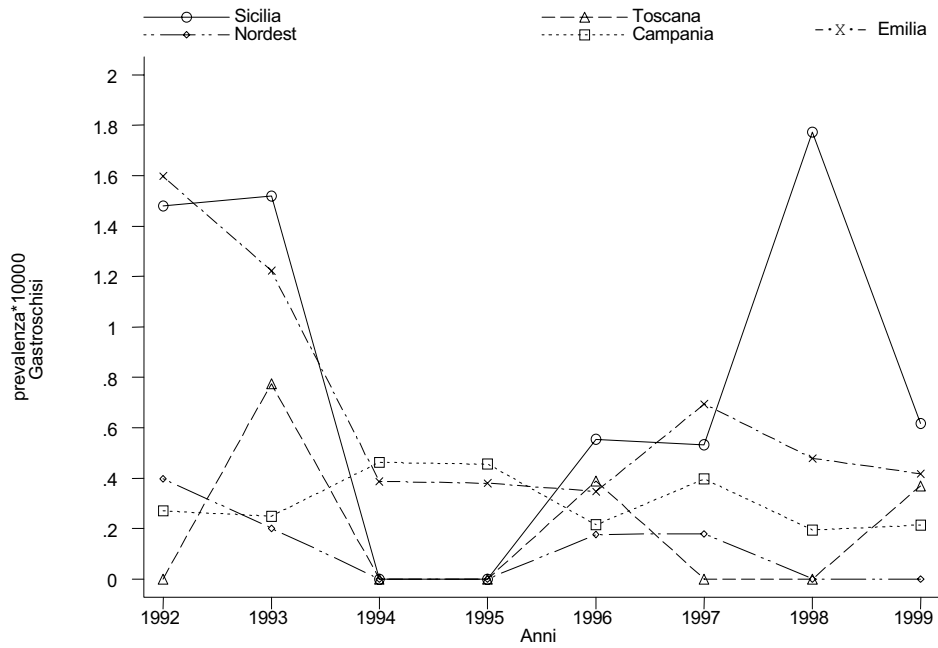


Figura D33. Gastroscichi: andamento temporale, test di omogeneità, trend e linearità delle prevalenze nei nati

ISMAC
(O,ns)
(T,ns)
(L,ns)
RTDC
(O,ns)
(T,ns)
(L,ns)
NEI
(O,ns)
(T,ns)
(L,ns)
IMER
(O,ns)
(T,ns)
(L,ns)
RCDC
(O,ns)
(T,ns)
(L,ns)
Totale
(O,ns)
(T,ns)
(L,ns)

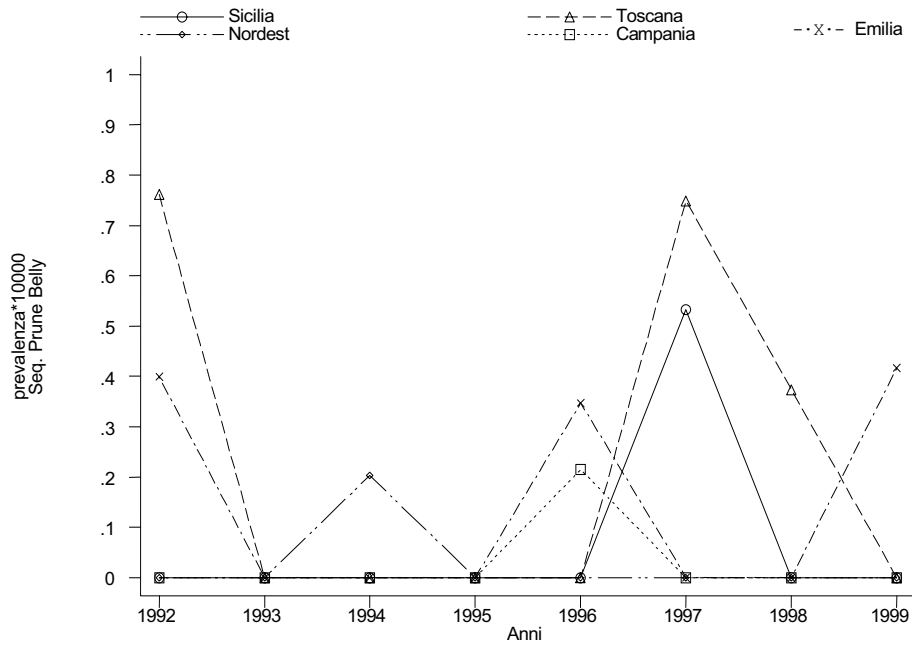


Figura D34. Sequenza di Prune Belly: andamento temporale, test di omogeneità, trend e linearità delle prevalenze nei nati

ISMAC
(O,ns)
(T,ns)
(L,ns)
RTDC
(O,ns)
(T,ns)
(L,ns)
NEI
(O,ns)
(T,ns)
(L,ns)
IMER
(O,*)
(T,*)
(L,ns)
RCDC
(O,ns)
(T,*)
(L,ns)
Totale
(O,ns)
(T,ns)
(L,ns)

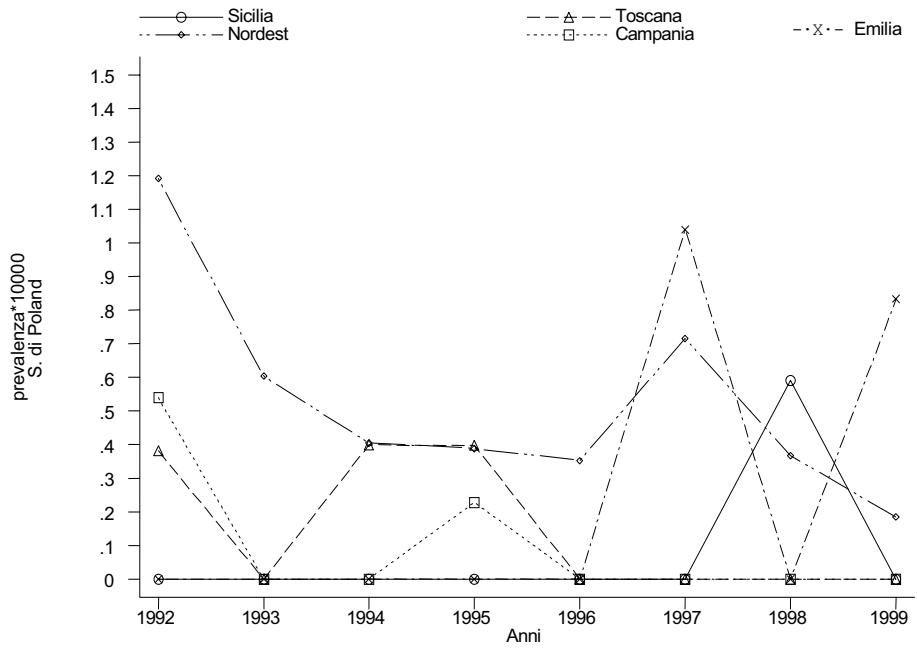


Figura D35. Sindrome di Poland: andamento temporale, test di omogeneità, trend e linearità delle prevalenze nei nati

ISMAC
(O,ns)
(T,ns)
(L,ns)
RTDC
(O,ns)
(T,*)
(L,ns)
NEI
(O,*)
(T,**)
(L,ns)
IMER
(O,ns)
(T,ns)
(L,ns)
RCDC
(O,ns)
(T,**)
(L,ns)
Totale
(O,***)
(T,***)
(L,ns)

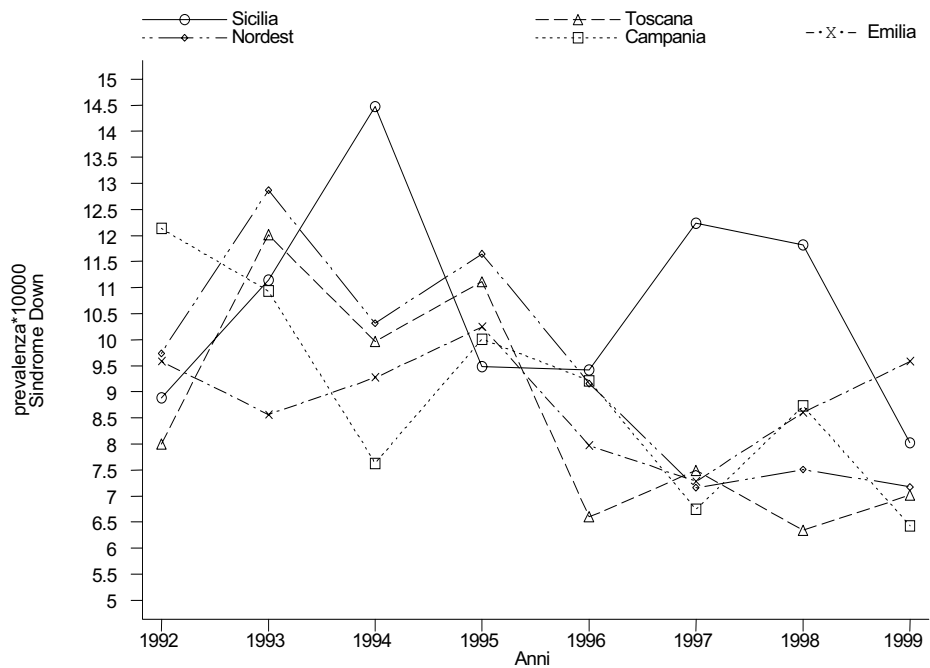


Figura D36. Sindrome di Down: andamento temporale, test di omogeneità, trend e linearità delle prevalenze nei nati

ISMAC
 (O,ns)
 (T,ns)
 (L,ns)
RTDC
 (O,ns)
 (T,ns)
 (L,ns)
NEI
 (O,ns)
 (T,ns)
 (L,ns)
IMER
 (O,ns)
 (T,ns)
 (L,ns)
RCDC
 (O,ns)
 (T,ns)
 (L,ns)
Totale
 (O,ns)
 (T,ns)
 (L,ns)

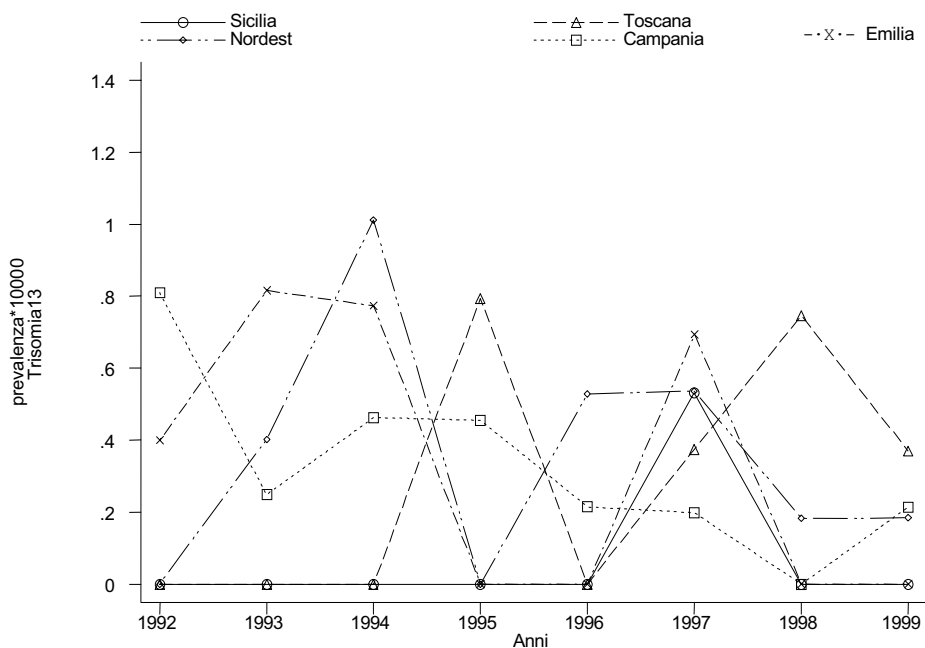


Figura D37. Trisomia 13: andamento temporale, test di omogeneità, trend e linearità delle prevalenze nei nati

ISMAC
 (O,ns)
 (T,ns)
 (L,ns)
RTDC
 (O,ns)
 (T,ns)
 (L,ns)
NEI
 (O,ns)
 (T,ns)
 (L,ns)
IMER
 (O,ns)
 (T,ns)
 (L,ns)
RCDC
 (O,ns)
 (T,ns)
 (L,ns)
Totale
 (O,ns)
 (T,ns)
 (L,ns)

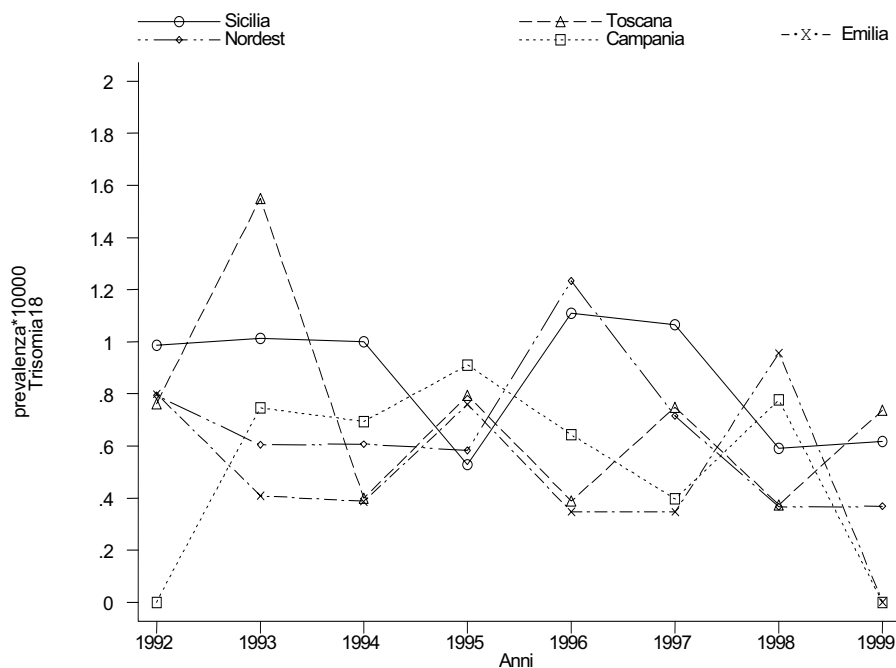


Figura D38. Trisomia 18: andamento temporale, test di omogeneità, trend e linearità delle prevalenze nei nati

ISMAC
(O,*)
(T,ns)
(L,*)
RTDC
(O,ns)
(T,ns)
(L,ns)
NEI
(O,ns)
(T,ns)
(L,ns)
IMER
(O,ns)
(T,ns)
(L,ns)
RCDC
(O,ns)
(T,ns)
(L,ns)
Totale
(O,ns)
(T,ns)
(L,ns)

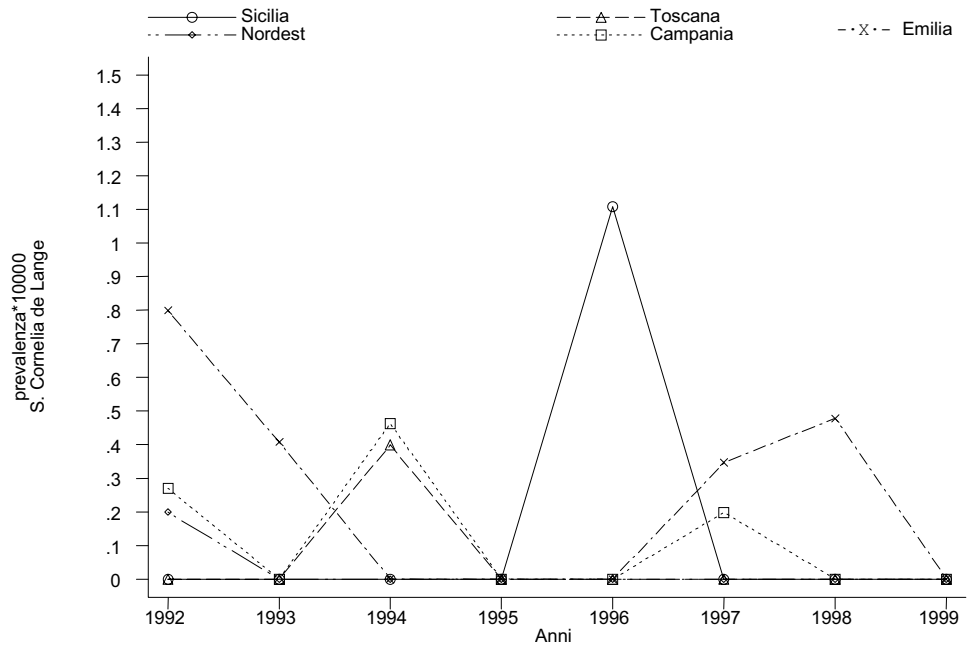


Figura D39. Sindrome di Cornelia de Lange: andamento temporale, test di omogeneità, trend e linearità delle prevalenze nei nati

ISMAC
(O,ns)
(T,ns)
(L,ns)
RTDC
(O,ns)
(T,ns)
(L,ns)
NEI
(O,ns)
(T,ns)
(L,ns)
IMER
(O,ns)
(T,ns)
(L,ns)
RCDC
(O,ns)
(T,ns)
(L,ns)
Totale
(O,ns)
(T,ns)
(L,ns)

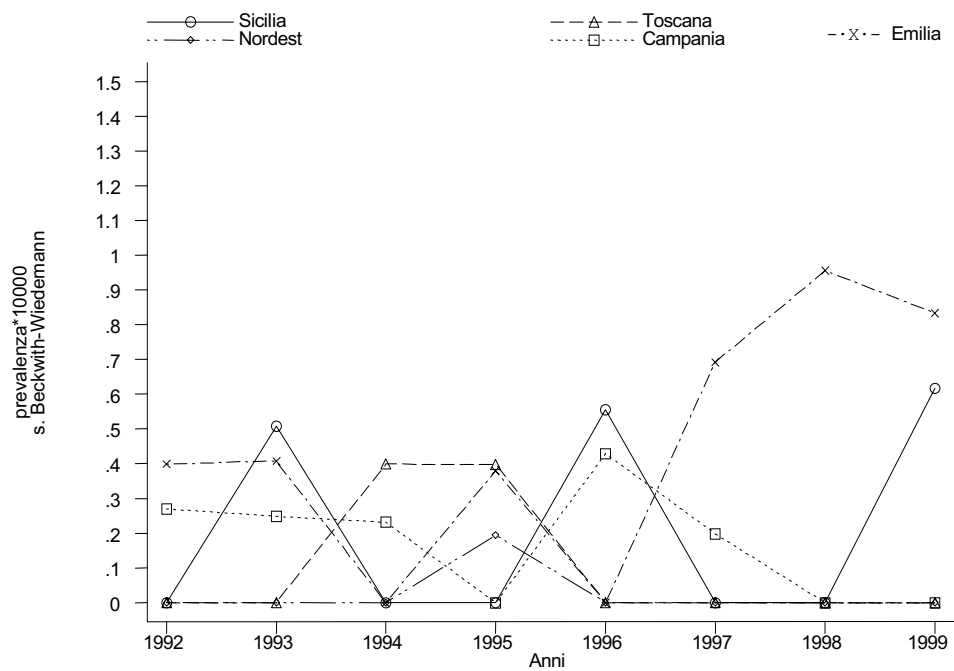


Figura D40. Sindrome di Beckwith-Wiedemann: andamento temporale, test di omogeneità, trend e linearità delle prevalenze nei nati

ISMAC
(O,ns)
(T,ns)
(L,ns)
RTDC
(O,ns)
(T,ns)
(L,ns)
NEI
(O,ns)
(T,ns)
(L,ns)
IMER
(O,ns)
(T,ns)
(L,ns)
RCDC
Nessun caso
Totale
(O,ns)
(T,ns)
(L,ns)

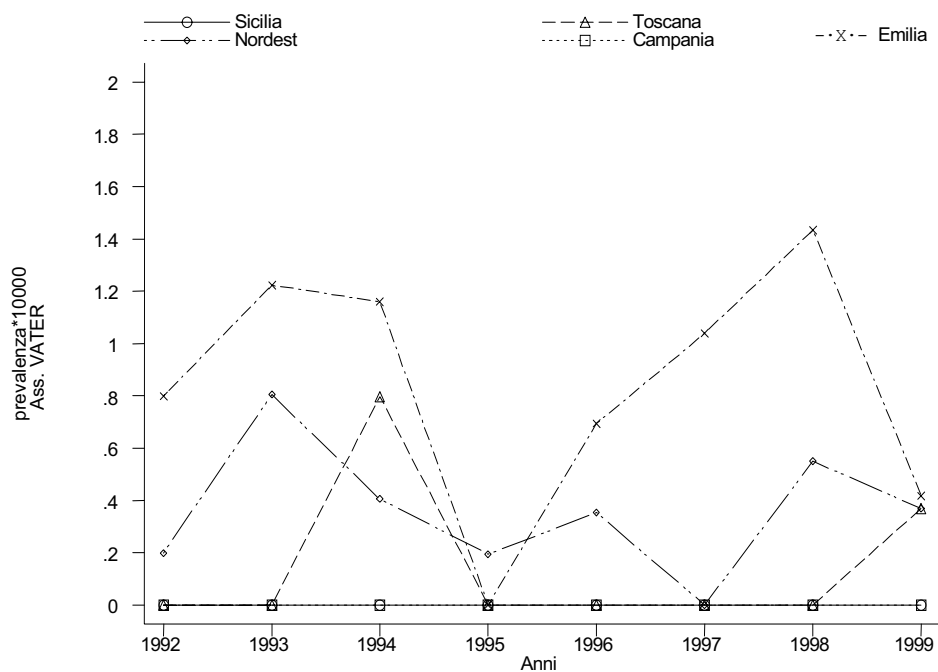


Figura D41. Associazione VATER: andamento temporale, test di omogeneità, trend e linearità delle prevalenze nei nati

ISMAC
Nessun caso
RTDC
(O,ns)
(T,ns)
(L,ns)
NEI
(O,ns)
(T,ns)
(L,ns)
IMER
(O,ns)
(T,ns)
(L,ns)
RCDC
(O,ns)
(T,ns)
(L,ns)
Totale
(O,ns)
(T,ns)
(L,ns)

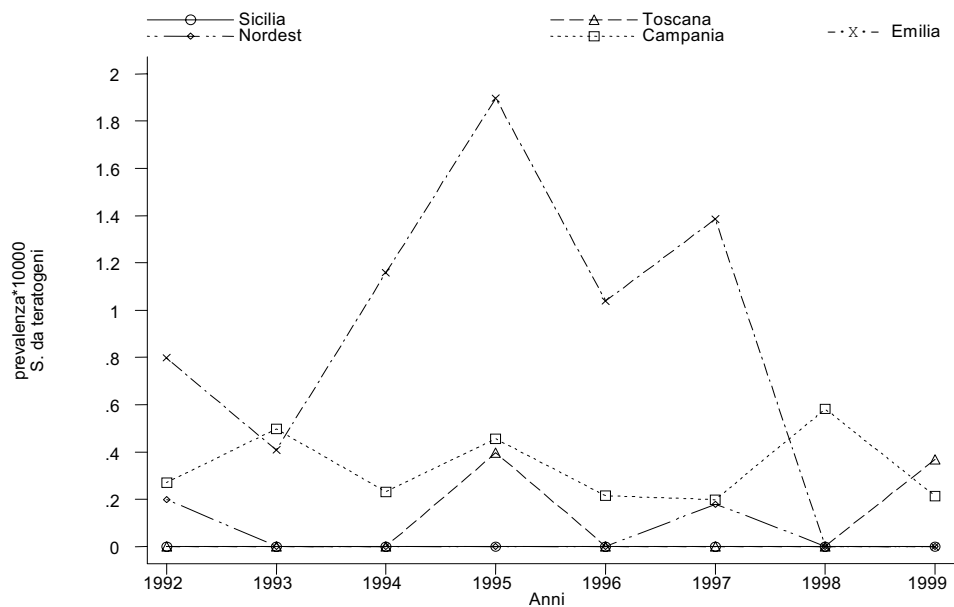


Figura D42. Sindrome da teratogeni: andamento temporale, test di omogeneità, trend e linearità delle prevalenze nei nati

RTDC
 (O,ns)
 (T,ns)
 (L,ns)
NEI
 (O,ns)
 (T,ns)
 (L,ns)
RCDC
 (O,ns)
 (T,ns)
 (L,ns)
IMER
 (O,ns)
 (T,ns)
 (L,ns)
Totale 92-99
 (O,ns)
 (T,ns)
 (L,ns)
Totale 96-99
 (O,ns)
 (T,ns)
 (L,ns)

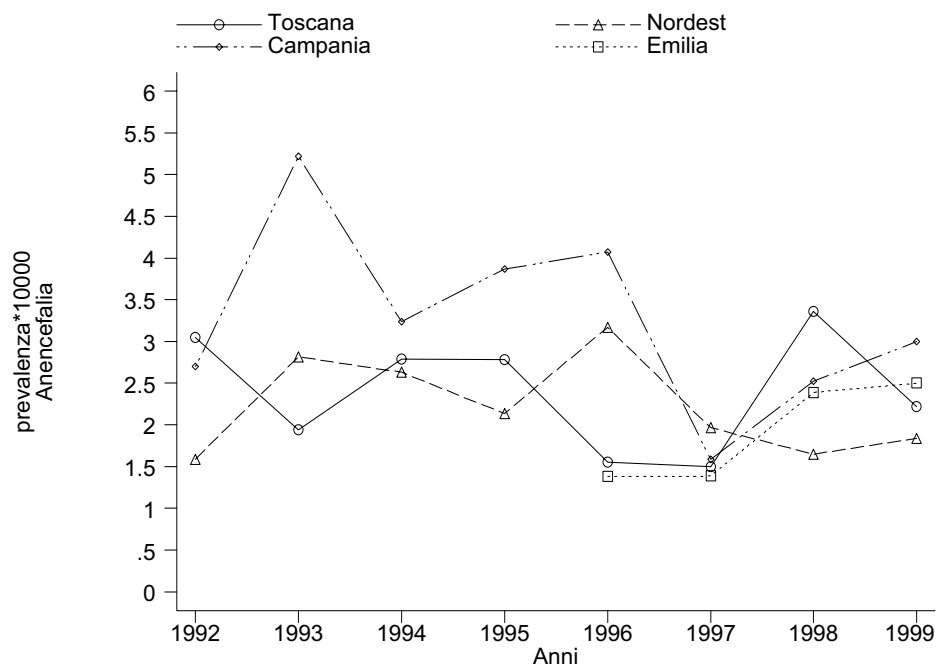


Figura D43. Anencefalia: andamento temporale, test di omogeneità, trend e linearità delle prevalenze totali

RTDC
 (O,ns)
 (T,ns)
 (L,ns)
NEI
 (O,*)
 (T,ns)
 (L,*)
RCDC
 (O,ns)
 (T,*)
 (L,ns)
IMER
 (O,ns)
 (T,ns)
 (L,ns)
Totale 92-99
 (O,ns)
 (T,ns)
 (L,ns)
Totale 96-99
 (O,*)
 (T,ns)
 (L,*)

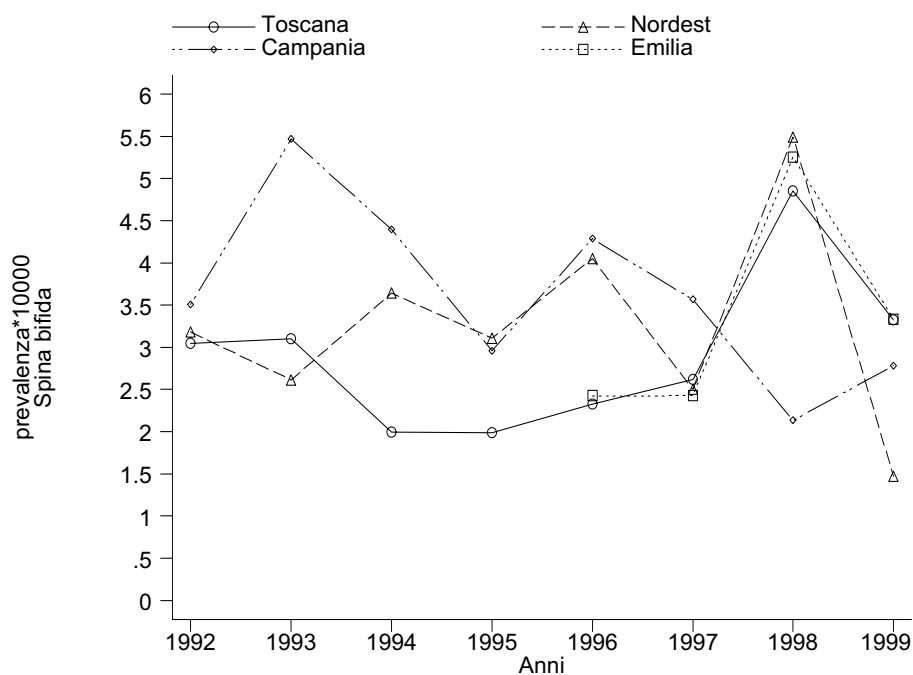


Figura D44. Spina bifida: andamento temporale, test di omogeneità, trend e linearità delle prevalenze totali

RTDC
 (O,ns)
 (T,ns)
 (L,ns)
NEI
 (O,ns)
 (T,ns)
 (L,ns)
RCDC
 (O,ns)
 (T,ns)
 (L,ns)
IMER
 (O,ns)
 (T,ns)
 (L,ns)
Totale 92-99
 (O,ns)
 (T,ns)
 (L,ns)
Totale 96-99
 (O,ns)
 (T,ns)
 (L,ns)

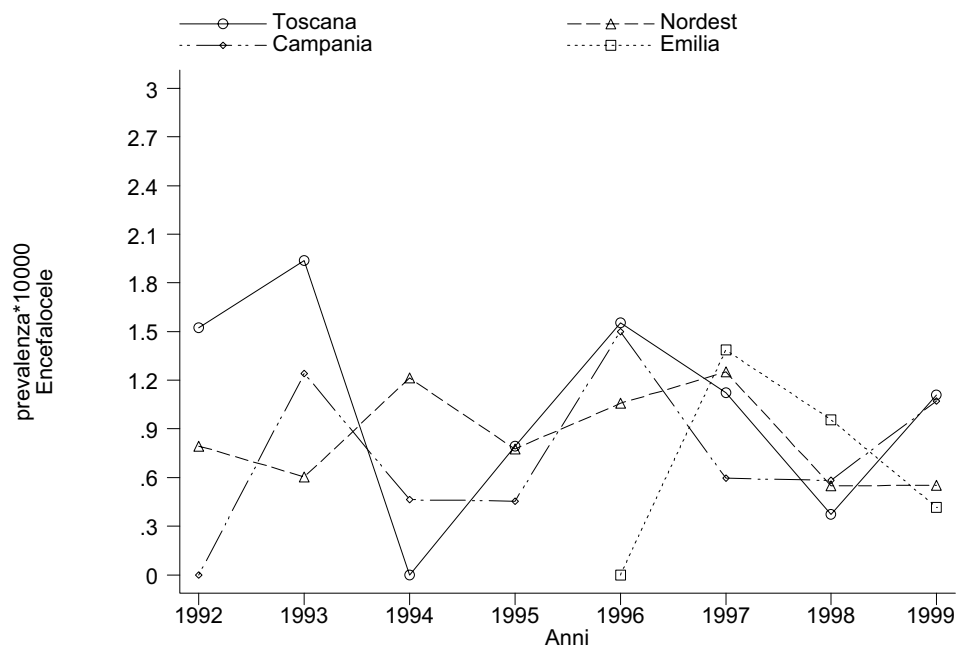


Figura D45. Encefalocele: andamento temporale, test di omogeneità, trend e linearità delle prevalenze totali

RTDC
 (O,ns)
 (T,ns)
 (L,ns)
NEI
 (O,ns)
 (T,ns)
 (L,ns)
RCDC
 (O,ns)
 (T,*)
 (L,ns)
IMER
 (O,ns)
 (T,ns)
 (L,ns)
Totale 92-99
 (O,ns)
 (T,ns)
 (L,ns)
Totale 96-99
 (O,ns)
 (T,ns)
 (L,ns)

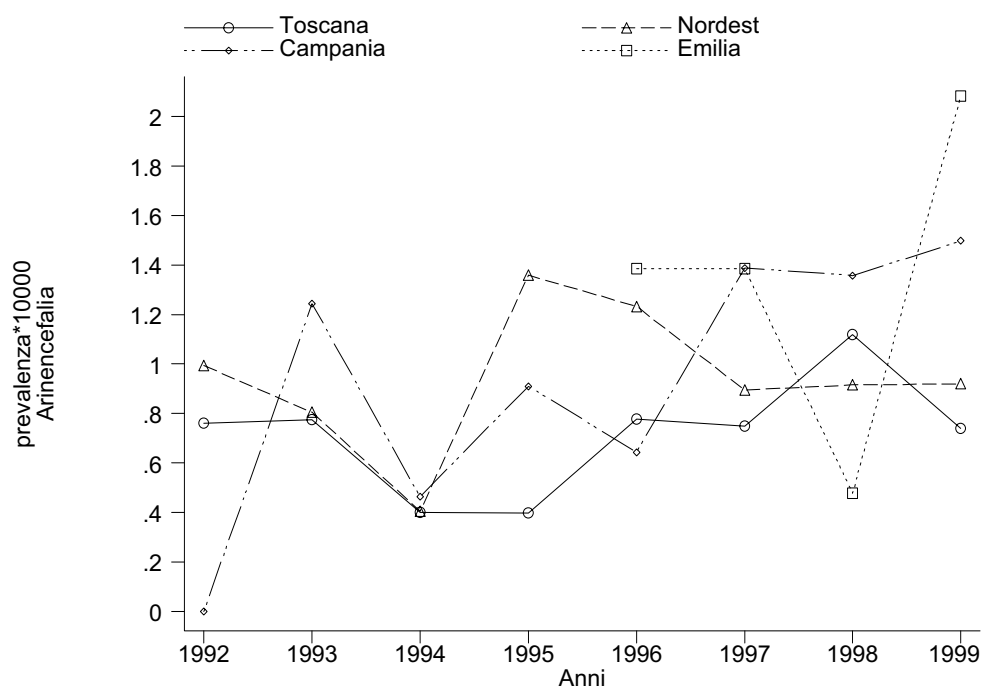


Figura D46. Arincefalia: andamento temporale, test di omogeneità, trend e linearità delle prevalenze totali

RTDC
 (O,ns)
 (T,ns)
 (L,ns)
NEI
 (O,ns)
 (T,ns)
 (L,ns)
RCDC
 (O,ns)
 (T,ns)
 (L,ns)
IMER
 (O,ns)
 (T,ns)
 (L,ns)
Totale 92-99
 (O,ns)
 (T,ns)
 (L,ns)
Totale 96-99
 (O,ns)
 (T,ns)
 (L,ns)

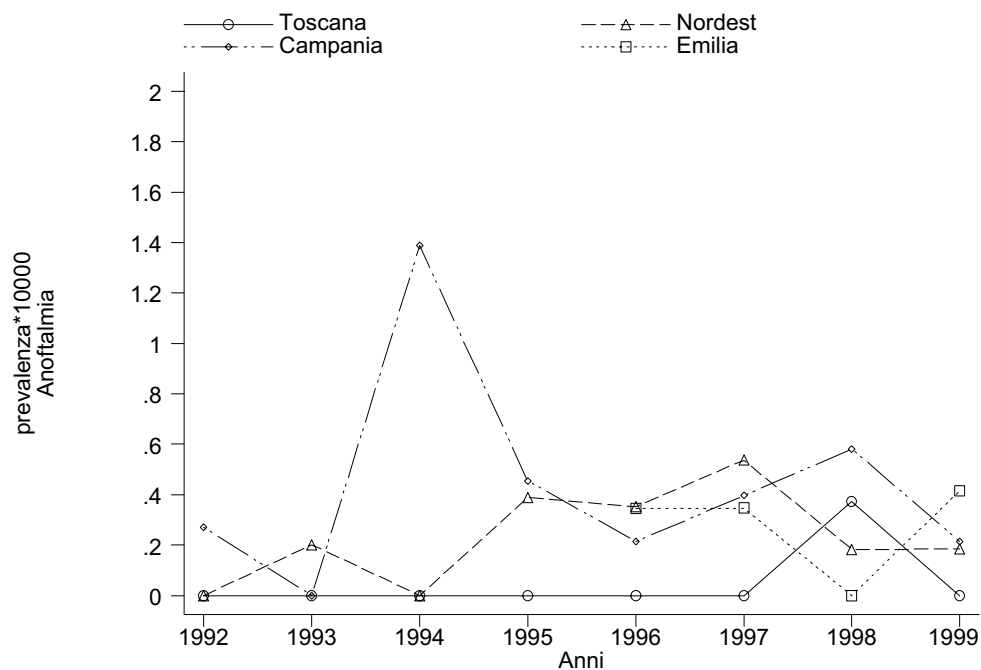


Figura D47. Anoftalmia: andamento temporale, test di omogeneità, trend e linearità delle prevalenze totali

RTDC
 (O,ns)
 (T,ns)
 (L,ns)
NEI
 (O,ns)
 (T,ns)
 (L,ns)
RCDC
 (O,ns)
 (T,ns)
 (L,ns)
IMER
 (O,ns)
 (T,ns)
 (L,ns)
Totale 92-99
 (O,ns)
 (T,ns)
 (L,ns)
Totale 96-99
 (O,ns)
 (T,ns)
 (L,ns)

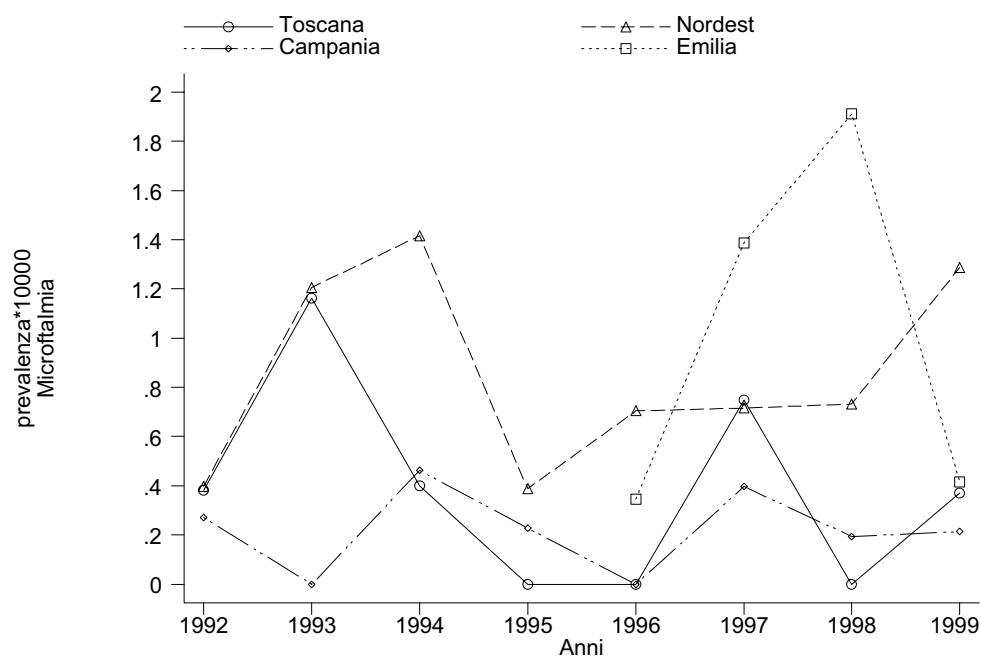


Figura D48. Microftalmia: andamento temporale, test di omogeneità, trend e linearità delle prevalenze totali

RTDC
 (O,ns)
 (T,ns)
 (L,ns)
NEI
 (O,ns)
 (T,ns)
 (L,ns)
RCDC
 (O,ns)
 (T,ns)
 (L,ns)
IMER
 (O,ns)
 (T,ns)
 (L,ns)
Totale 92-99
 (O,ns)
 (T,ns)
 (L,ns)
Totale 96-99
 (O,ns)
 (T,ns)
 (L,ns)

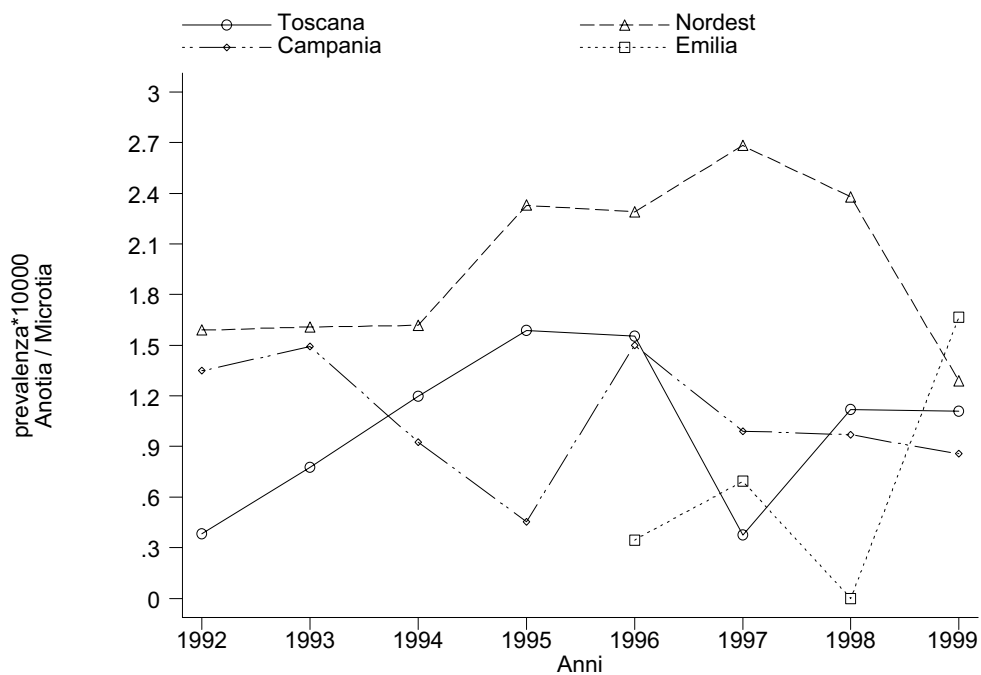


Figura D49. Aotia/Microtia: andamento temporale, test di omogeneità, trend e linearità delle prevalenze totali

RTDC
 (O,ns)
 (T,ns)
 (L,ns)
NEI
 (O,ns)
 (T,ns)
 (L,ns)
RCDC
 (O,ns)
 (T,ns)
 (L,ns)
IMER
 (O,ns)
 (T,*)
 (L,ns)
Totale 92-99
 (O,ns)
 (T,ns)
 (L,ns)
Totale 96-99
 (O,ns)
 (T,ns)
 (L,ns)

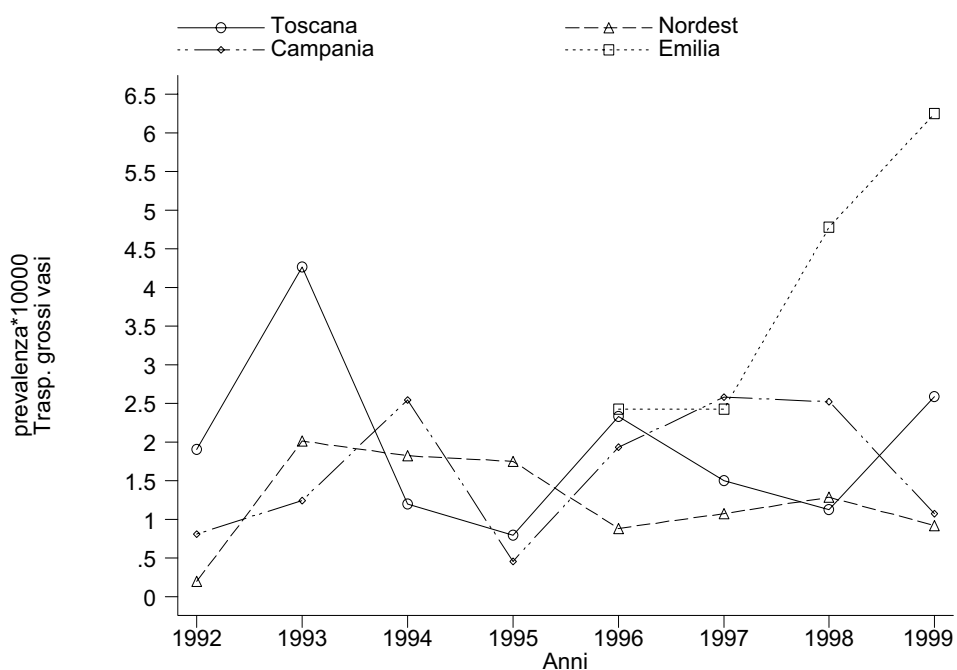


Figura D50. Trasposizione grossi vasi: andamento temporale, test di omogeneità, trend e linearità delle prevalenze totali

RTDC
 (O,ns)
 (T,ns)
 (L,ns)
NEI
 (O,ns)
 (T,ns)
 (L,ns)
RCDC
 (O,ns)
 (T,ns)
 (L,ns)
IMER
 (O,ns)
 (T,ns)
 (L,ns)
Totale 92-99
 (O,ns)
 (T,ns)
 (L,ns)
Totale 96-99
 (O,ns)
 (T,ns)
 (L,ns)

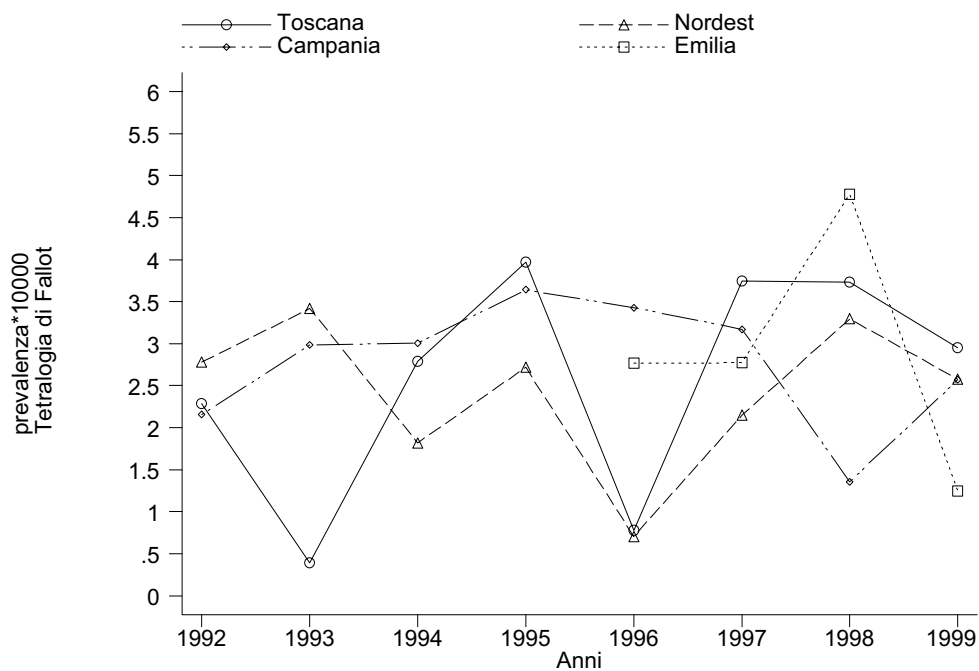


Figura D51. Tetralogia di Fallot: andamento temporale, test di omogeneità, trend e linearità delle prevalenze totali

RTDC
 (O,ns)
 (T,ns)
 (L,ns)
NEI
 (O,ns)
 (T,ns)
 (L,ns)
RCDC
 (O,*)
 (T,**)
 (L,ns)
IMER
 (O,ns)
 (T,ns)
 (L,ns)
Totale 92-99
 (O,ns)
 (T,ns)
 (L,ns)
Totale 96-99
 (O,ns)
 (T,ns)
 (L,ns)

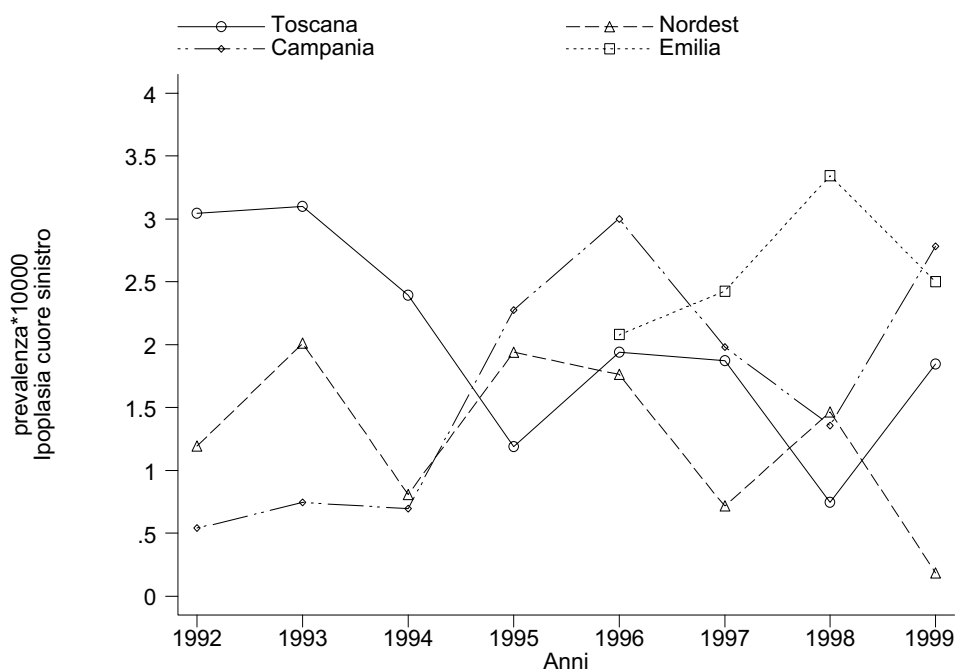


Figura D52. Ipoplasi cuore sinistro: andamento temporale, test di omogeneità, trend e linearità delle prevalenze totali

RTDC
 (O,ns)
 (T,ns)
 (L,ns)
NEI
 (O,ns)
 (T,ns)
 (L,ns)
RCDC
 (O,ns)
 (T,ns)
 (L,ns)
IMER
 (O,ns)
 (T,ns)
 (L,ns)
Totale 92-99
 (O,ns)
 (T,ns)
 (L,ns)
Totale 96-99
 (O,ns)
 (T,ns)
 (L,ns)

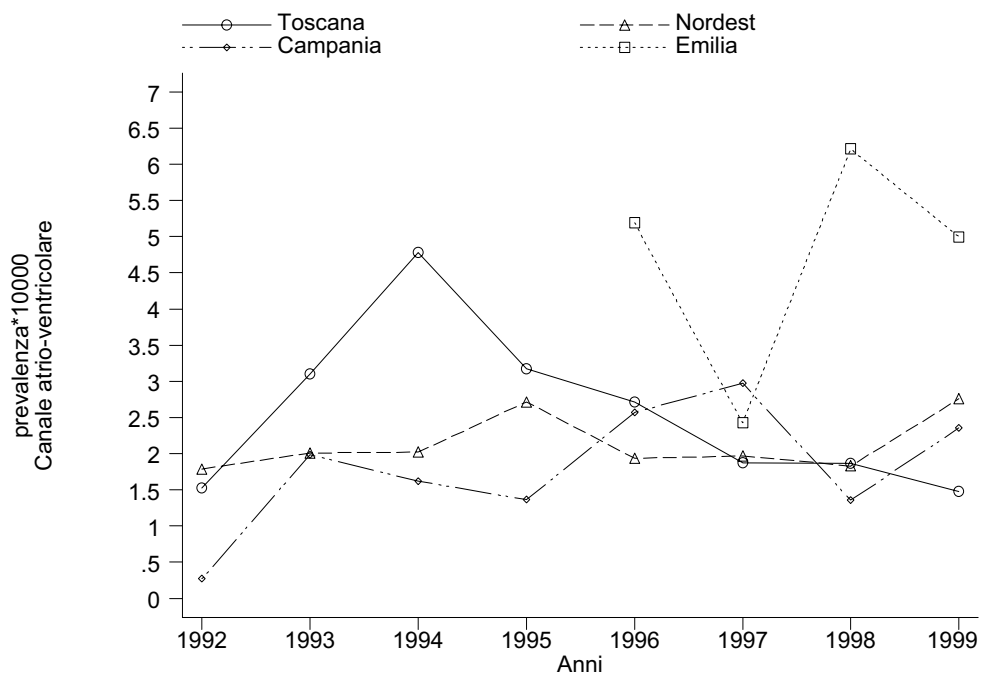


Figura D53. Canale atrio-ventricolare: andamento temporale, test di omogeneità, trend e linearità delle prevalenze totali

RTDC
 (O,ns)
 (T,ns)
 (L,ns)
NEI
 (O,ns)
 (T,ns)
 (L,ns)
RCDC
 (O,ns)
 (T,ns)
 (L,ns)
IMER
 (O,ns)
 (T,ns)
 (L,ns)
Totale 92-99
 (O,ns)
 (T,ns)
 (L,ns)
Totale 96-99
 (O,ns)
 (T,ns)
 (L,ns)

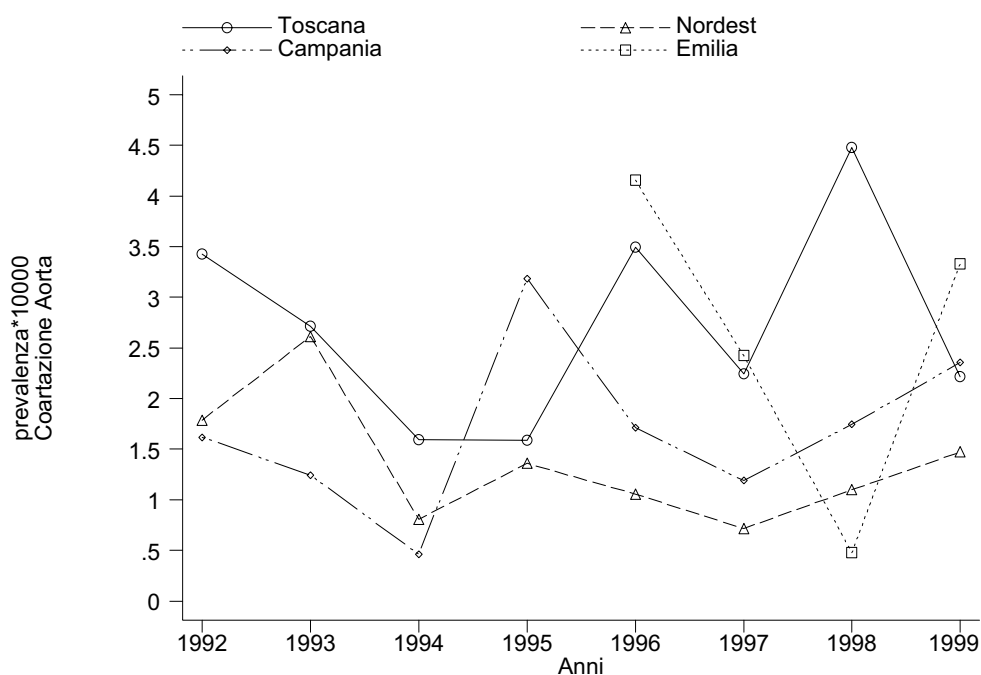


Figura D54. Coartazione aorta: andamento temporale, test di omogeneità, trend e linearità delle prevalenze totali

RTDC
(O,ns)
(T,ns)
(L,ns)
NEI
(O,ns)
(T,ns)
(L,ns)
RCDC
(O,ns)
(T,ns)
(L,ns)
IMER
(O,ns)
(T,ns)
(L,ns)
Totale 92-99
(O,ns)
(T,ns)
(L,ns)
Totale 96-99
(O,ns)
(T,*)
(L,ns)

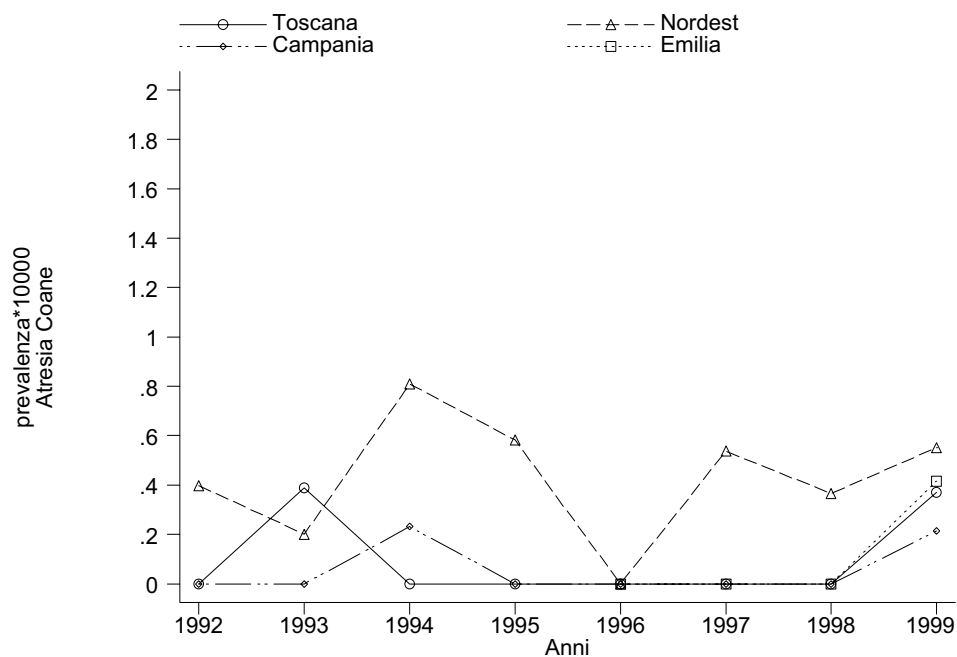


Figura D55. Atresia coane: andamento temporale, test di omogeneità, trend e linearità delle prevalenze totali

RTDC
(O,ns)
(T,ns)
(L,ns)
NEI
(O,ns)
(T,ns)
(L,ns)
RCDC
Nessun caso
IMER
Nessun caso
Totale 92-99
(O,ns)
(T,ns)
(L,ns)
Totale 96-99
(O,ns)
(T,ns)
(L,ns)

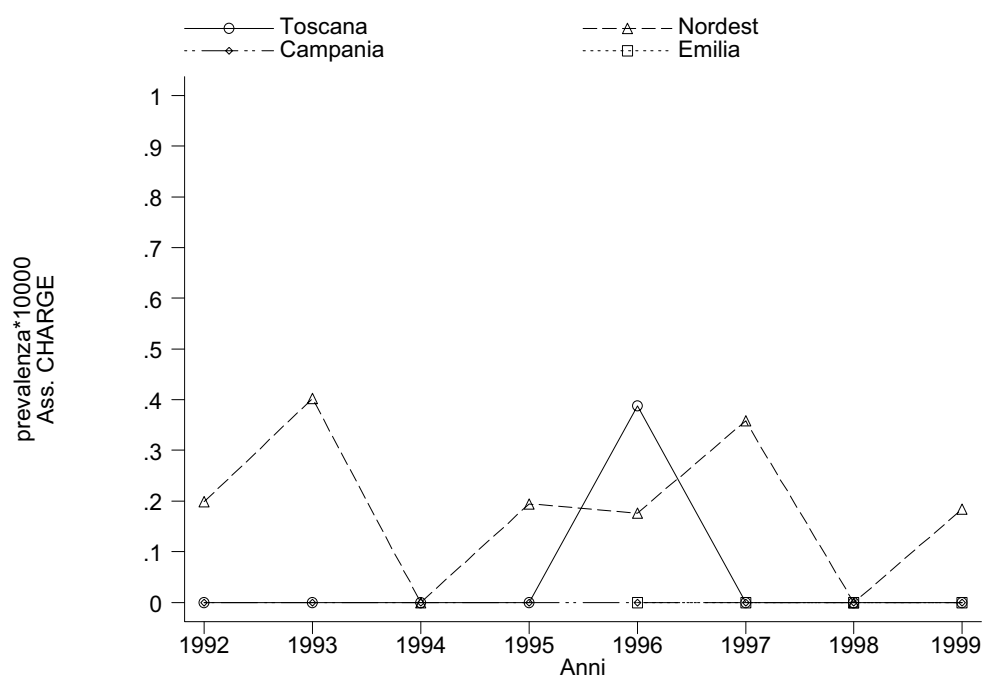


Figura D56. Associazione CHARGE: andamento temporale, test di omogeneità, trend e linearità delle prevalenze totali

RTDC
 (O,ns)
 (T,ns)
 (L,ns)
NEI
 (O,ns)
 (T,**)
 (L,ns)
RCDC
 (O,ns)
 (T,ns)
 (L,ns)
IMER
 (O,ns)
 (T,ns)
 (L,ns)
Totale 92-99
 (O,ns)
 (T,*)
 (L,ns)
Totale 96-99
 (O,ns)
 (T,ns)
 (L,ns)

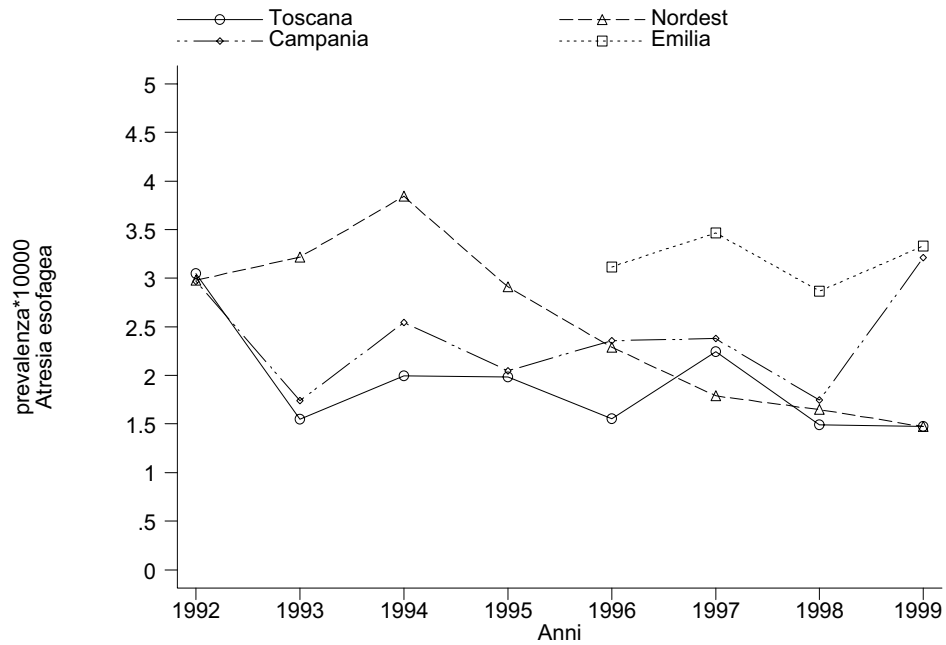


Figura D57. Atresia esofagea: andamento temporale, test di omogeneità, trend e linearità delle prevalenze totale

RTDC
 (O,ns)
 (T,ns)
 (L,ns)
NEI
 (O,ns)
 (T,**)
 (L,ns)
RCDC
 (O,ns)
 (T,ns)
 (L,ns)
IMER
 (O,ns)
 (T,ns)
 (L,ns)
Totale 92-99
 (O,ns)
 (T,*)
 (L,ns)
Totale 96-99
 (O,*)
 (T,**)
 (L,ns)

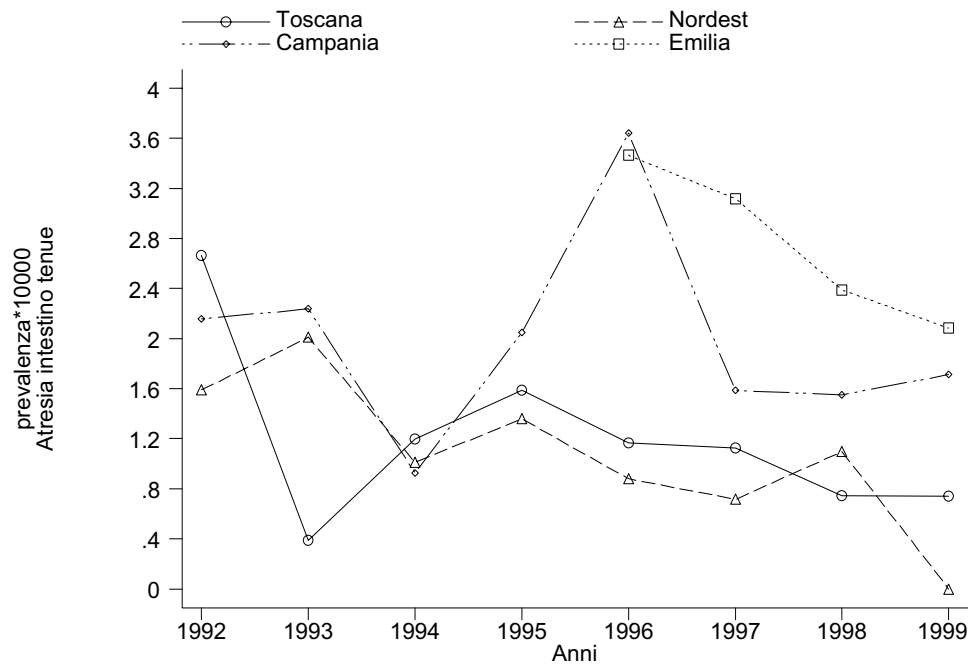


Figura D58. Atresia intestino tenue: andamento temporale, test di omogeneità, trend e linearità delle prevalenze totali

RTDC
 (O,ns)
 (T,ns)
 (L,ns)
NEI
 (O,ns)
 (T,ns)
 (L,ns)
RCDC
 (O,ns)
 (T,ns)
 (L,ns)
IMER
 (O,ns)
 (T,ns)
 (L,ns)
Totale 92-99
 (O,ns)
 (T,ns)
 (L,ns)
Totale 96-99
 (O,ns)
 (T,ns)
 (L,ns)

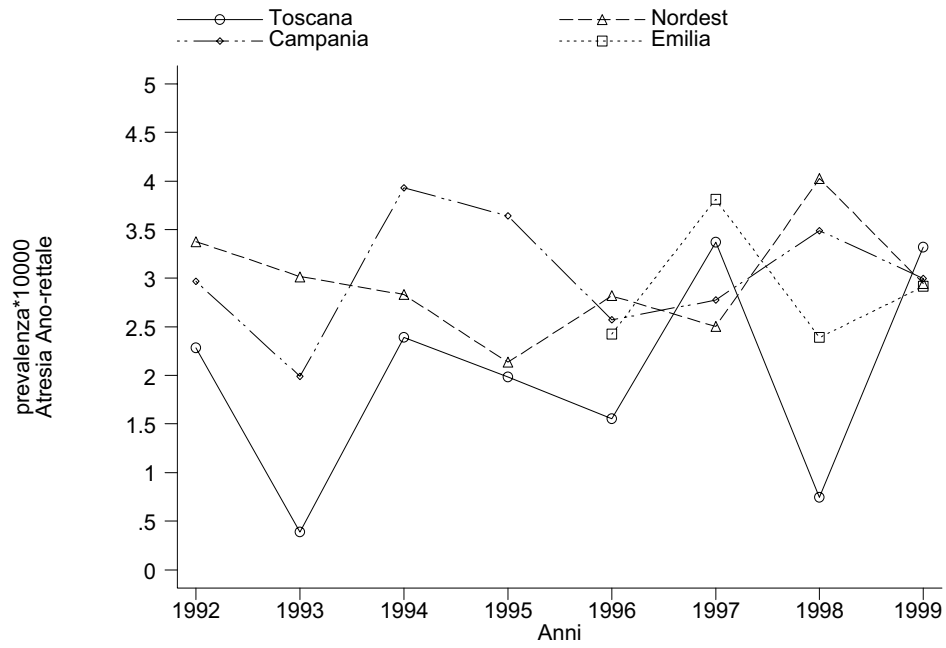


Figura D59. Aatresia ano-rettale: andamento temporale, test di omogeneità, trend e linearità delle prevalenze totali

RTDC
 (O,ns)
 (T,ns)
 (L,ns)
NEI
 (O,ns)
 (T,ns)
 (L,ns)
RCDC
 (O,ns)
 (T,ns)
 (L,ns)
IMER
 Nessun caso
Totale 92-99
 (O,ns)
 (T,ns)
 (L,ns)
Totale 96-99
 (O,ns)
 (T,ns)
 (L,ns)

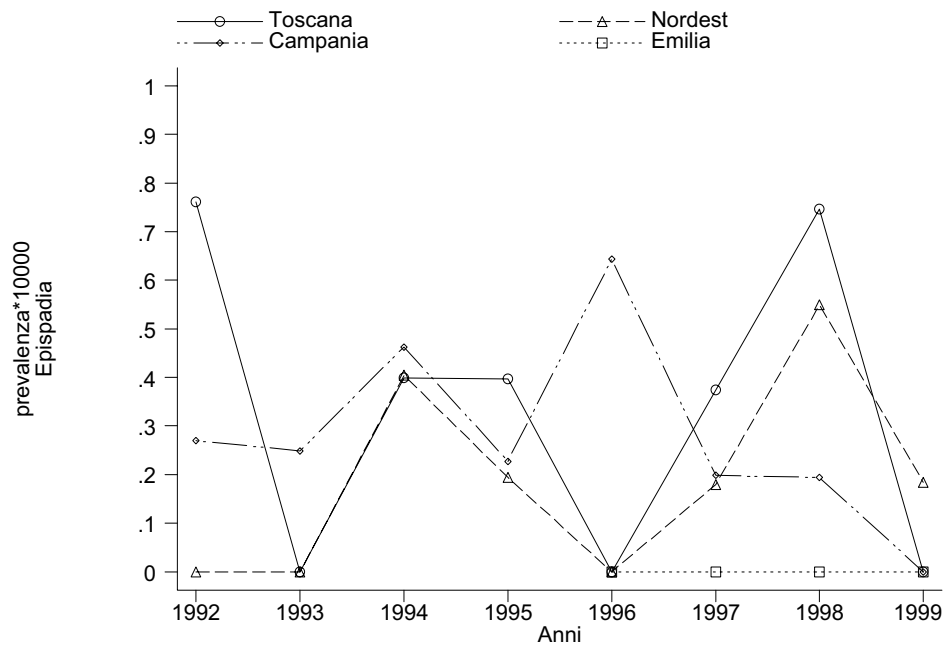


Figura D60. Epispadia: andamento temporale, test di omogeneità, trend e linearità delle prevalenze totali

RTDC
(O,*)
(T,ns)
(L,*)
NEI
Non
rilevato
RCDC
(O,ns)
(T,ns)
(L,ns)
IMER
(O,ns)
(T,ns)
(L,*)
Totale 92-99
(O,ns)
(T,ns)
(L,ns)
Totale 96-99
(O,ns)
(T,ns)
(L,ns)

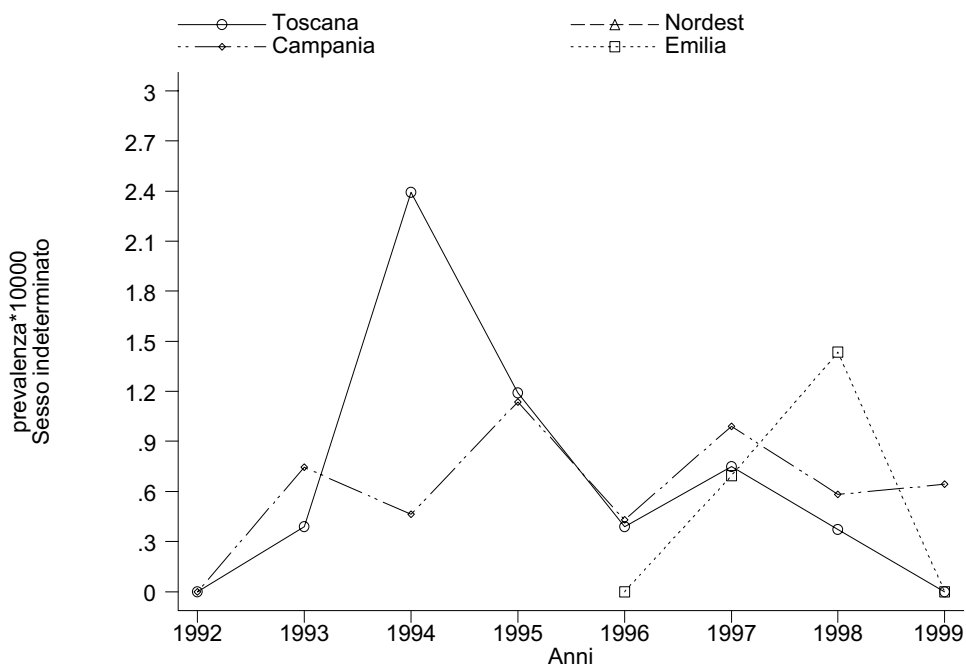


Figura D61. Sesso indeterminato: andamento temporale, test di omogeneità, trend e linearità delle prevalenze totali

RTDC
(O,ns)
(T,ns)
(L,ns)
NEI
(O,ns)
(T,ns)
(L,ns)
RCDC
(O,ns)
(T,ns)
(L,ns)
IMER
(O,ns)
(T,ns)
(L,ns)
Totale 92-99
(O,ns)
(T,ns)
(L,ns)
Totale 96-99
(O,ns)
(T,ns)
(L,ns)

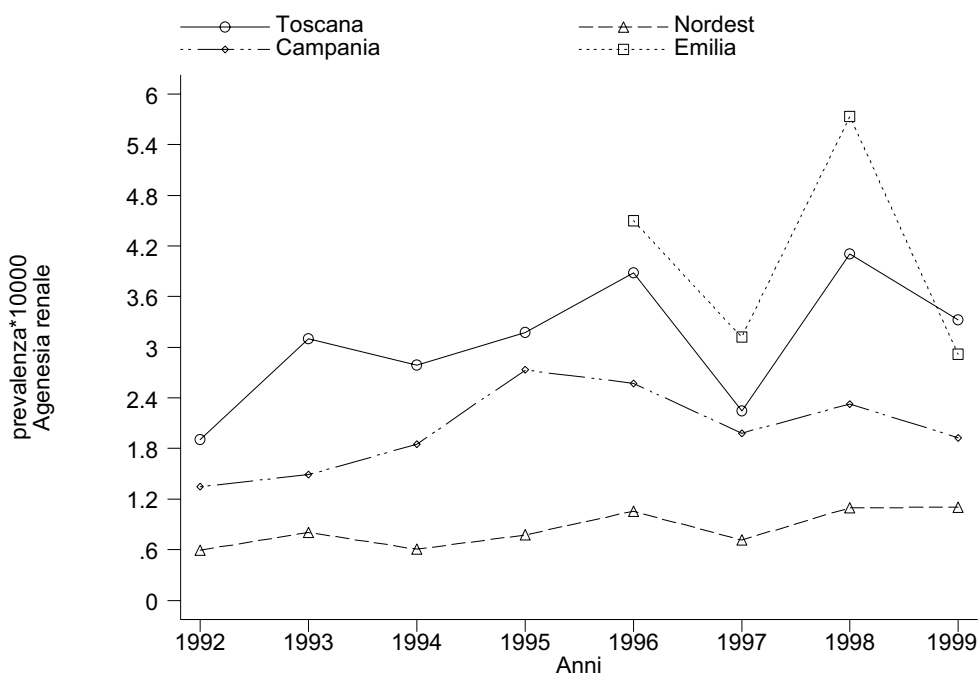


Figura D62. Agenesia renale: andamento temporale, test di omogeneità, trend e linearità delle prevalenze totali

RTDC
 (O,ns)
 (T,ns)
 (L,ns)
NEI
 Non rilevato
RCDC
 (O,ns)
 (T,ns)
 (L,ns)
IMER
 (O,ns)
 (T,ns)
 (L,ns)
Totale 92-99
 (O,ns)
 (T,ns)
 (L,ns)
Totale 96-99
 (O,ns)
 (T,ns)
 (L,ns)

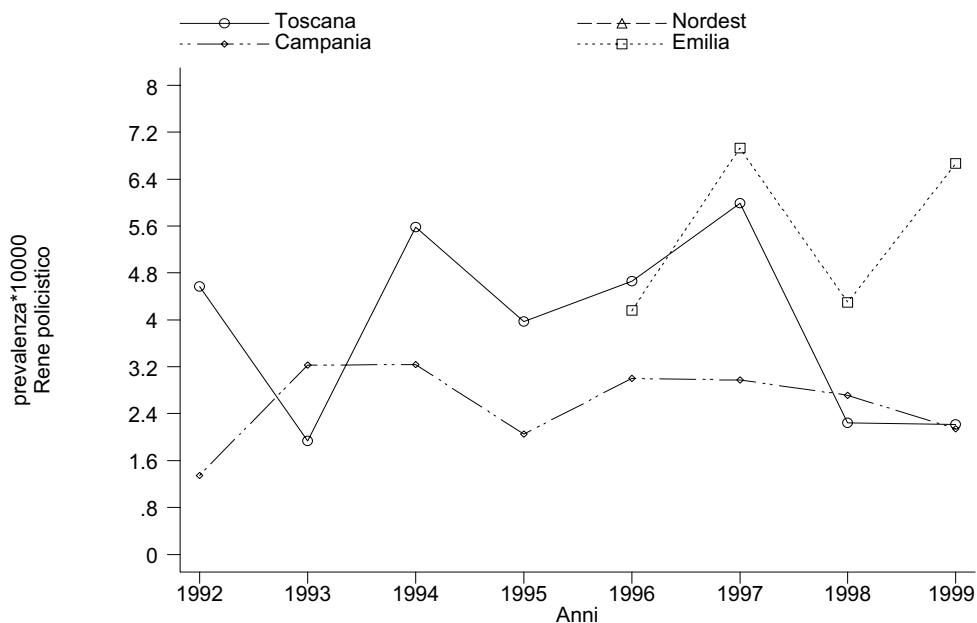


Figura D63. Rene policistico: andamento temporale, test di omogeneità, trend e linearità delle prevalenze totali

RTDC
 (O,ns)
 (T,ns)
 (L,ns)
NEI
 (O,ns)
 (T,ns)
 (L,ns)
RCDC
 (O,ns)
 (T,ns)
 (L,ns)
IMER
 (O,ns)
 (T,ns)
 (L,ns)
Totale 92-99
 (O,ns)
 (T,ns)
 (L,ns)
Totale 96-99
 (O,ns)
 (T,ns)
 (L,ns)

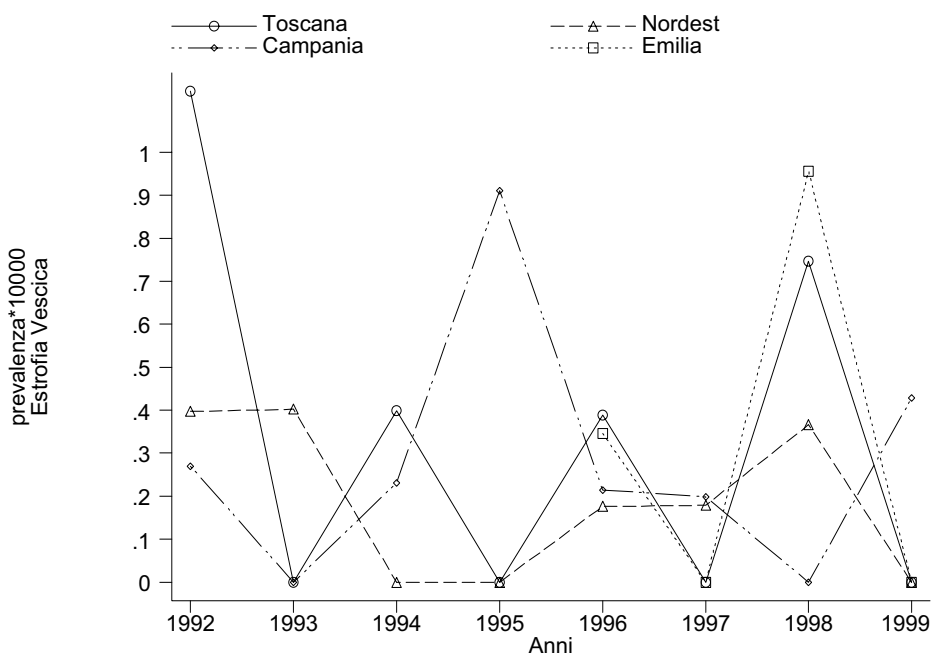


Figura D64. Estrofia vescica: andamento temporale, test di omogeneità, trend e linearità delle prevalenze totali

RTDC
 (O,ns)
 (T,ns)
 (L,ns)
NEI
 (O,ns)
 (T,ns)
 (L,ns)
RCDC
 (O,ns)
 (T,ns)
 (L,ns)
IMER
 (O,ns)
 (T,ns)
 (L,ns)
Totale 92-99
 (O,ns)
 (T,ns)
 (L,ns)
Totale 96-99
 (O,*)
 (T,ns)
 (L,ns)

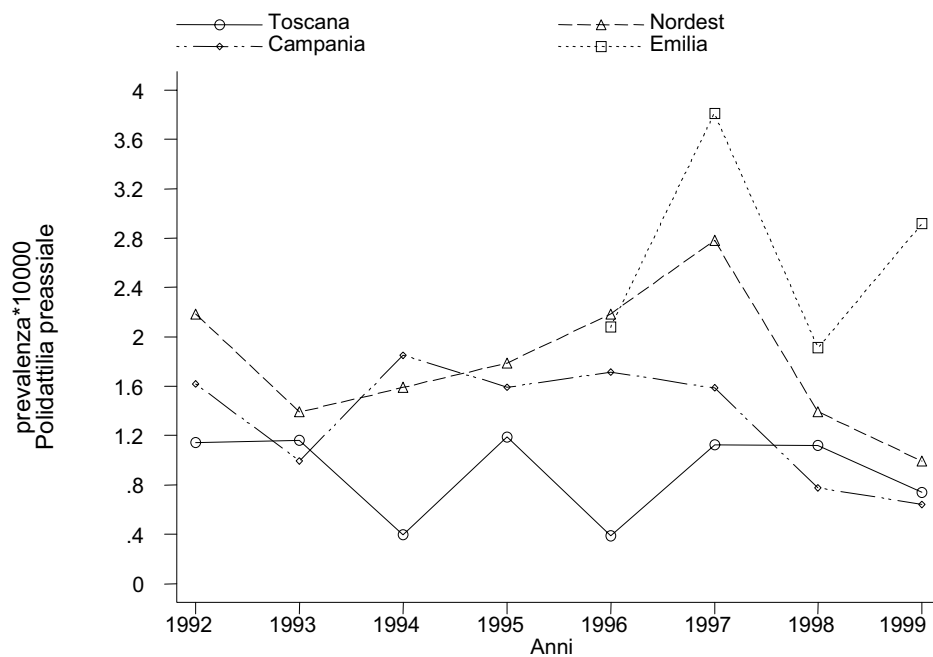


Figura D65. Polidattilia preassiale: andamento temporale, test di omogeneità, trend e linearità delle prevalenze totali

RTDC
 (O,ns)
 (T,ns)
 (L,ns)
NEI
 (O,ns)
 (T,ns)
 (L,ns)
RCDC
 (O,ns)
 (T,ns)
 (L,ns)
IMER
 (O,ns)
 (T,ns)
 (L,ns)
Totale 92-99
 (O,ns)
 (T,ns)
 (L,ns)
Totale 96-99
 (O,ns)
 (T,ns)
 (L,ns)

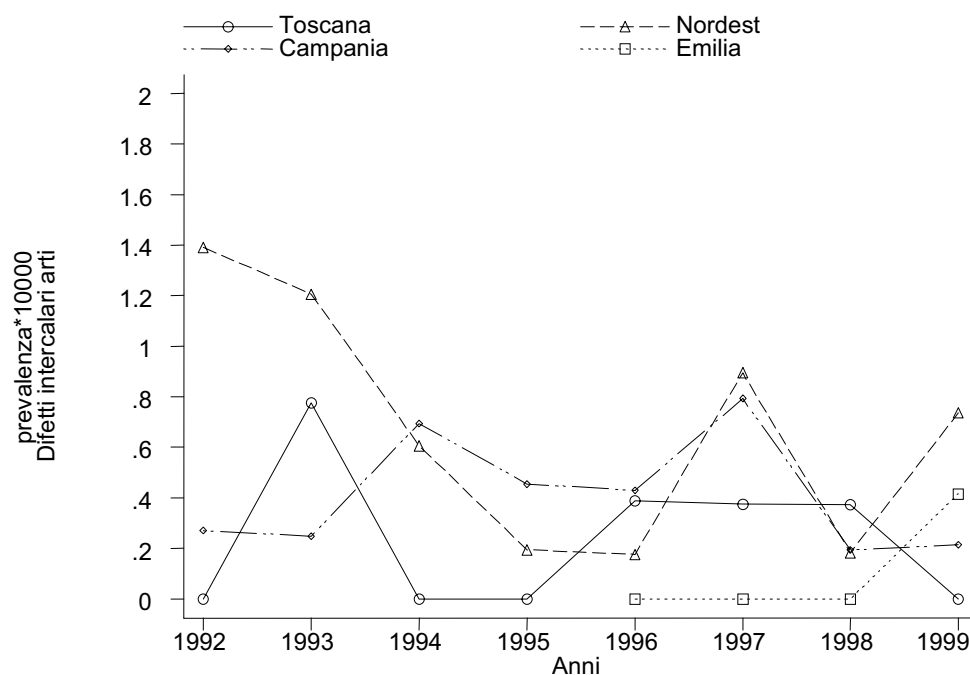


Figura D66. Difetti intercalari arti: andamento temporale, test di omogeneità, trend e linearità delle prevalenze totali

RTDC
(O,ns)
(T,ns)
(L,ns)
NEI
(O,ns)
(T,ns)
(L,ns)
RCDC
(O,ns)
(T,ns)
(L,ns)
IMER
(O,ns)
(T,ns)
(L,ns)
Totale 92-99
(O,ns)
(T,ns)
(L,ns)
Totale 96-99
(O,ns)
(T,ns)
(L,ns)

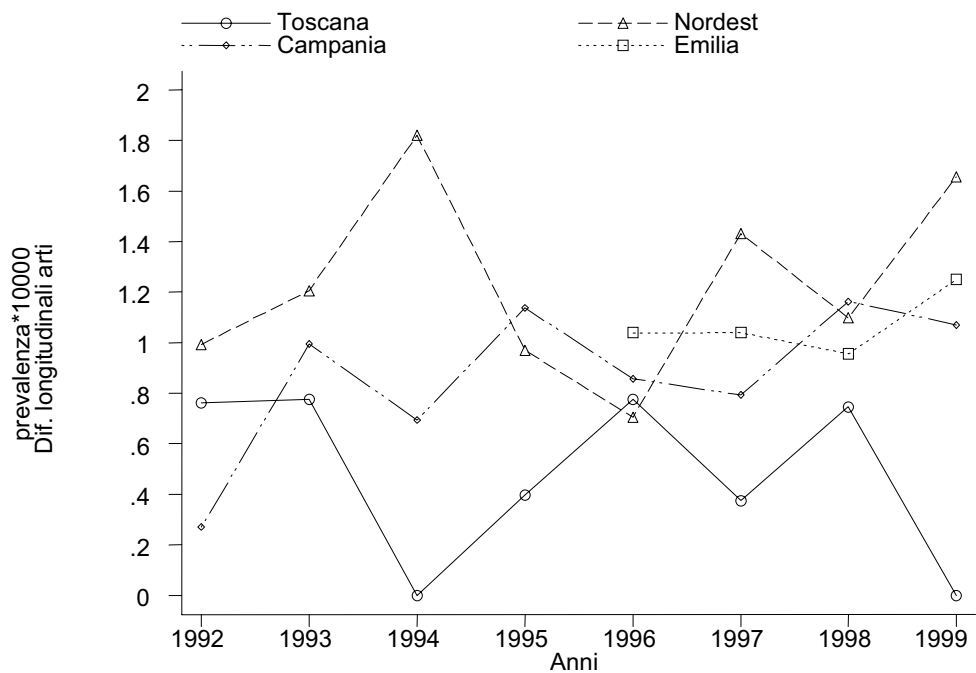


Figura D67. Difetti longitudinali arti: andamento temporale, test di omogeneità, trend e linearità delle prevalenze totali

RTDC
(O,ns)
(T,*)
(L,ns)
NEI
(O,ns)
(T,ns)
(L,ns)
RCDC
(O,ns)
(T,ns)
(L,ns)
IMER
(O,ns)
(T,ns)
(L,ns)
Totale 92-99
(O,ns)
(T,ns)
(L,ns)
Totale 96-99
(O,ns)
(T,*)
(L,ns)

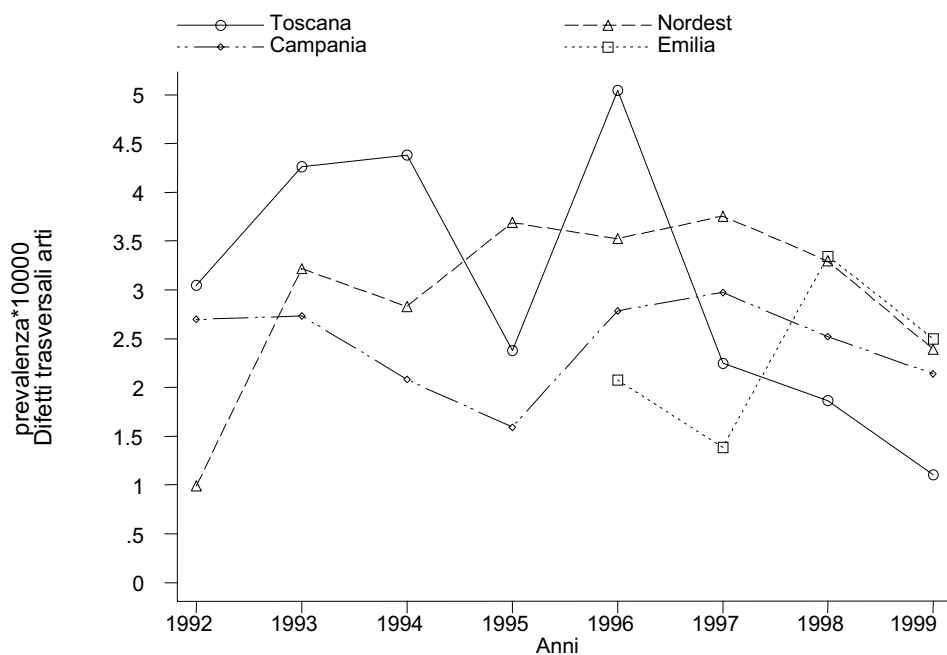


Figura D68. Difetti trasversali arti: andamento temporale, test di omogeneità, trend e linearità delle prevalenze totali

RTDC
(O,ns)
(T,*)
(L,ns)
NEI
(O,*)
(T,ns)
(L,ns)
RCDC
(O,ns)
(T,ns)
(L,ns)
IMER
Non rilevato
Totale 92-99
(O,ns)
(T,ns)
(L,ns)
Totale 96-99
(O,ns)
(T,ns)
(L,ns)

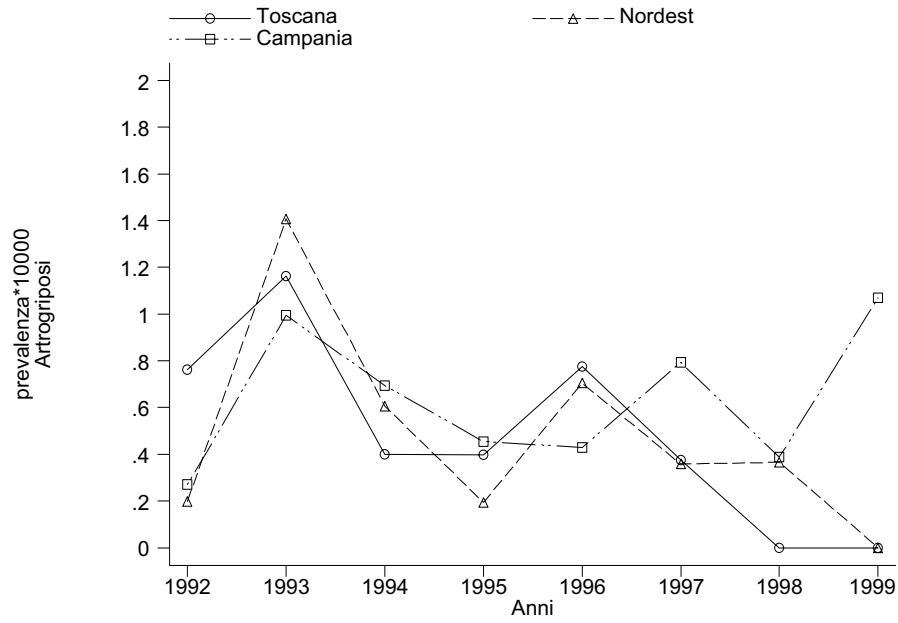


Figura D69. Arthrogriposi: andamento temporale, test di omogeneità, trend e linearità delle prevalenze totali

RTDC
(O,ns)
(T,ns)
(L,ns)
NEI
(O,ns)
(T,ns)
(L,ns)
RCDC
(O,ns)
(T,ns)
(L,ns)
IMER
(O,ns)
(T,ns)
(L,ns)
Totale 92-99
(O,ns)
(T,ns)
(L,ns)
Totale 96-99
(O,ns)
(T,ns)
(L,ns)

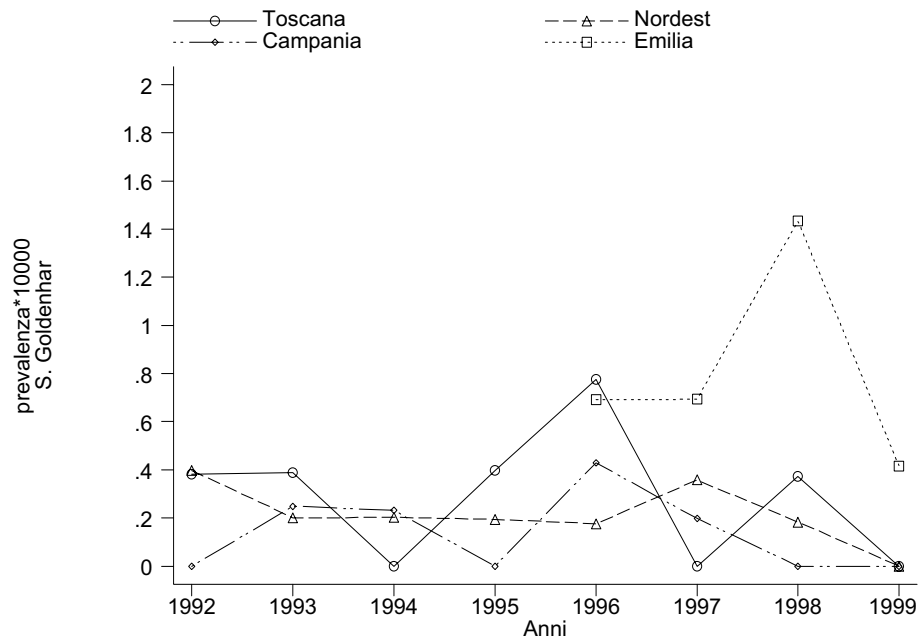


Figura D70. Sindrome di Goldenhar: andamento temporale, test di omogeneità, trend e linearità delle prevalenze totali

RTDC
 (O,ns)
 (T,ns)
 (L,ns)
NEI
 (O,ns)
 (T,ns)
 (L,ns)
IMER
 Non rilevato
RCDC
 (O,ns)
 (T,ns)
 (L,ns)
Totale 92-99
 (O,ns)
 (T,ns)
 (L,ns)
Totale 96-99
 (O,ns)
 (T,ns)
 (L,ns)

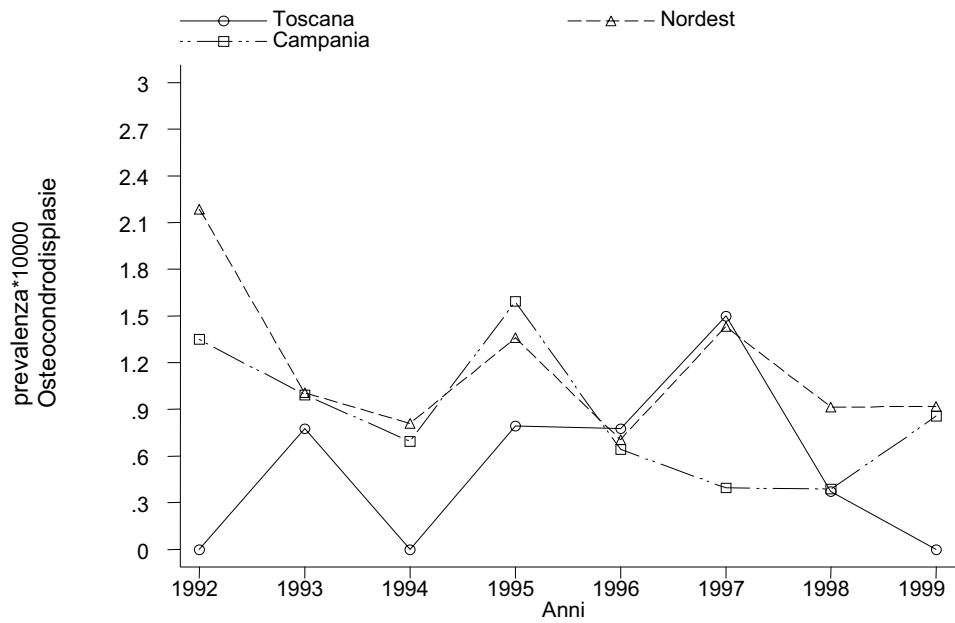


Figura D71. Osteocondrodisplasie: andamento temporale, test di omogeneità, trend e linearità delle prevalenze totali

RTDC
 (O,ns)
 (T,ns)
 (L,ns)
NEI
 (O,ns)
 (T,ns)
 (L,ns)
RCDC
 (O,ns)
 (T,ns)
 (L,ns)
IMER
 (O,ns)
 (T,ns)
 (L,ns)
Totale 92-99
 (O,ns)
 (T,ns)
 (L,ns)
Totale 96-99
 (O,ns)
 (T,ns)
 (L,ns)

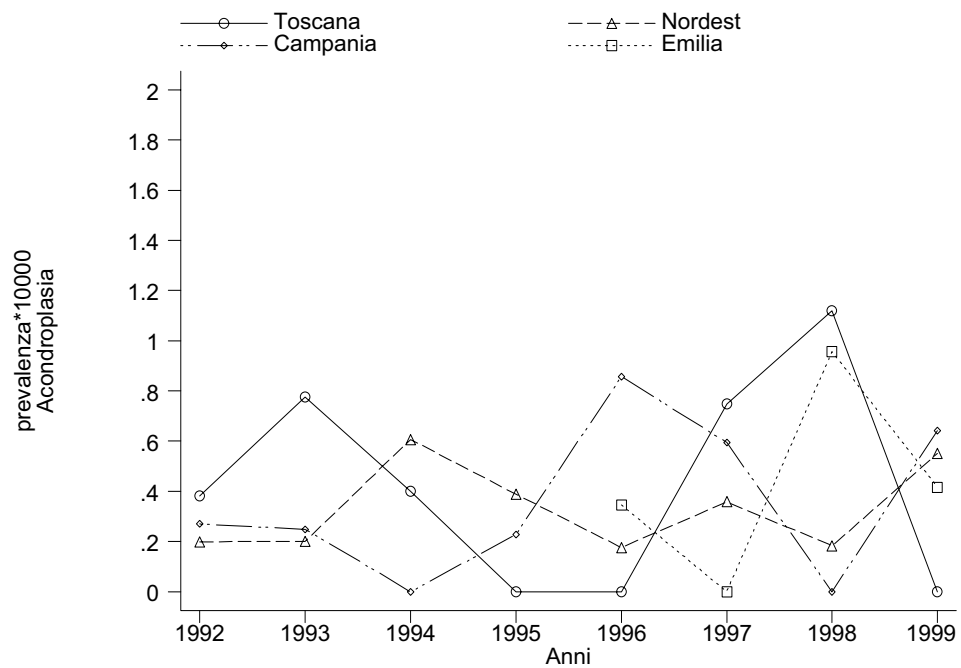


Figura D72. Acondroplasia: andamento temporale, test di omogeneità, trend e linearità delle prevalenze totali

RTDC
 (O,ns)
 (T,ns)
 (L,ns)
NEI
 Non rilevato
RCDC
 (O,ns)
 (T,ns)
 (L,ns)
IMER
 (O,ns)
 (T,ns)
 (L,ns)
Totale 92-99
 (O,ns)
 (T,ns)
 (L,ns)
Totale 96-99
 (O,ns)
 (T,ns)
 (L,ns)

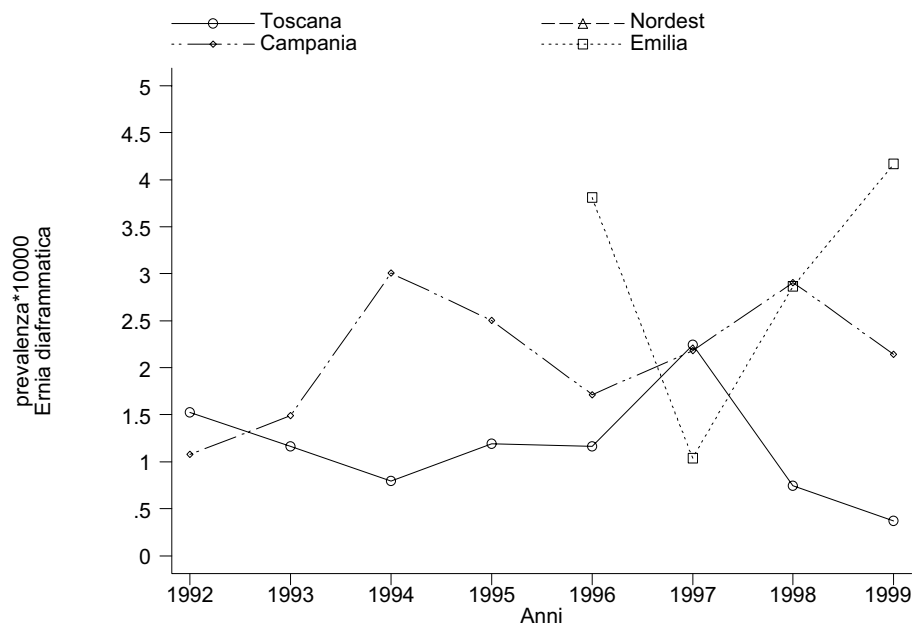


Figura D73. Ernia diaframmatica: andamento temporale, test di omogeneità, trend e linearità delle prevalenze totali

RTDC
 (O,ns)
 (T,ns)
 (L,ns)
NEI
 (O,ns)
 (T,ns)
 (L,ns)
RCDC
 (O,ns)
 (T,ns)
 (L,ns)
IMER
 (O,ns)
 (T,ns)
 (L,ns)
Totale 92-99
 (O,ns)
 (T,ns)
 (L,ns)
Totale 96-99
 (O,ns)
 (T,ns)
 (L,ns)

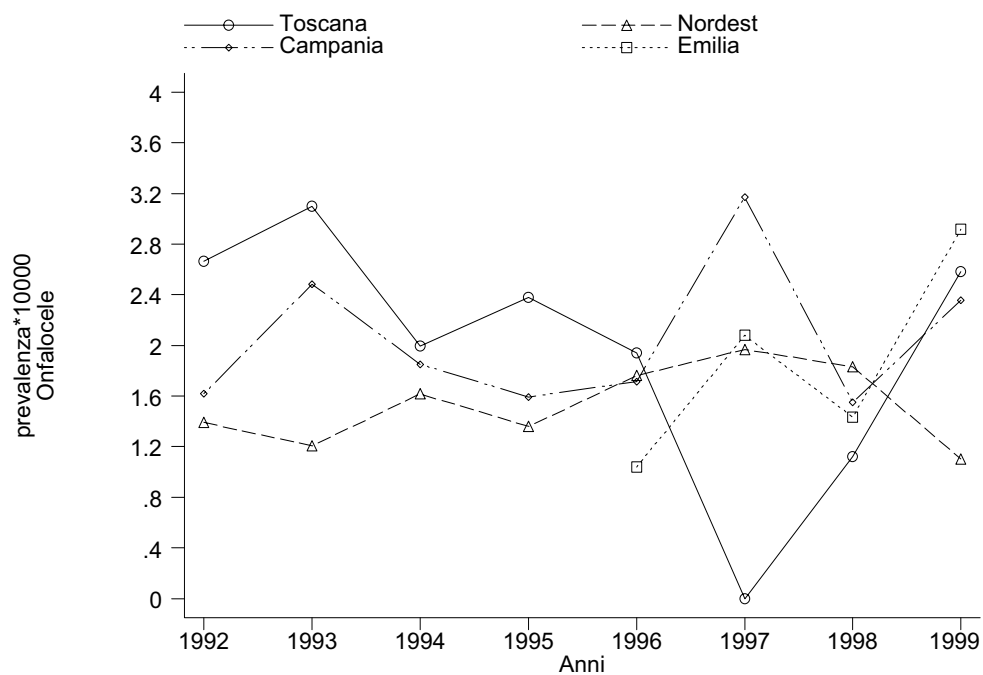


Figura D74. Onfalocoele: andamento temporale, test di omogeneità, trend e linearità delle prevalenze totali

RTDC
 (O,ns)
 (T,ns)
 (L,ns)
NEI
 (O,ns)
 (T,ns)
 (L,ns)
RCDC
 (O,ns)
 (T,ns)
 (L,ns)
IMER
 (O,ns)
 (T,ns)
 (L,ns)
Totale 92-99
 (O,ns)
 (T,ns)
 (L,ns)
Totale 96-99
 (O,ns)
 (T,ns)
 (L,ns)

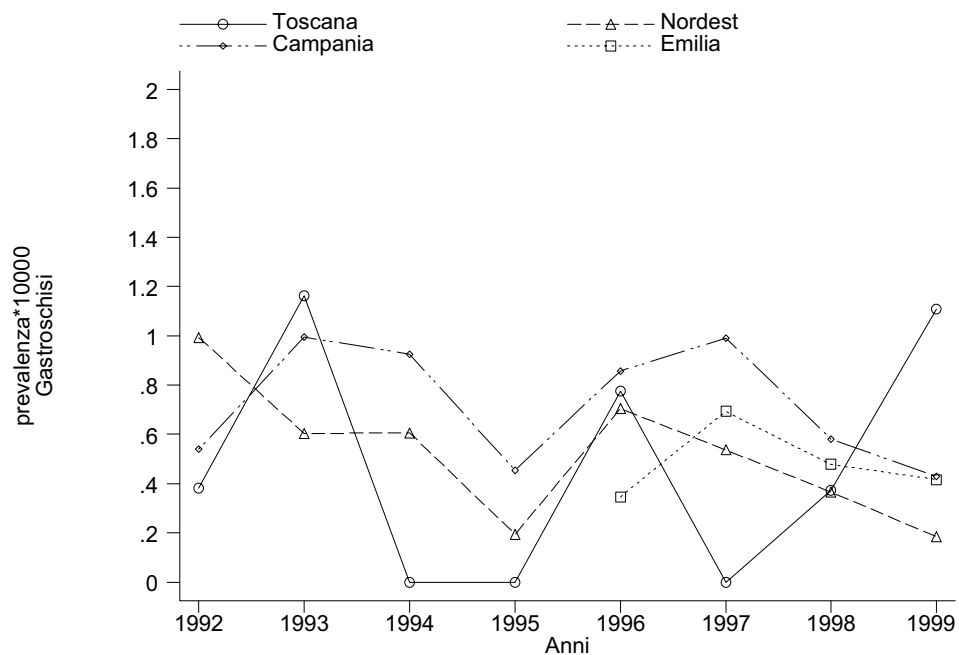


Figura D75. Gastrochisi: andamento temporale, test di omogeneità, trend e linearità delle prevalenze totali

RTDC
 (O,ns)
 (T,ns)
 (L,ns)
NEI
 (O,ns)
 (T,ns)
 (L,ns)
RCDC
 (O,ns)
 (T,ns)
 (L,ns)
IMER
 (O,ns)
 (T,ns)
 (L,ns)
Totale 92-99
 (O,ns)
 (T,ns)
 (L,ns)
Totale 96-99
 (O,ns)
 (T,ns)
 (L,ns)

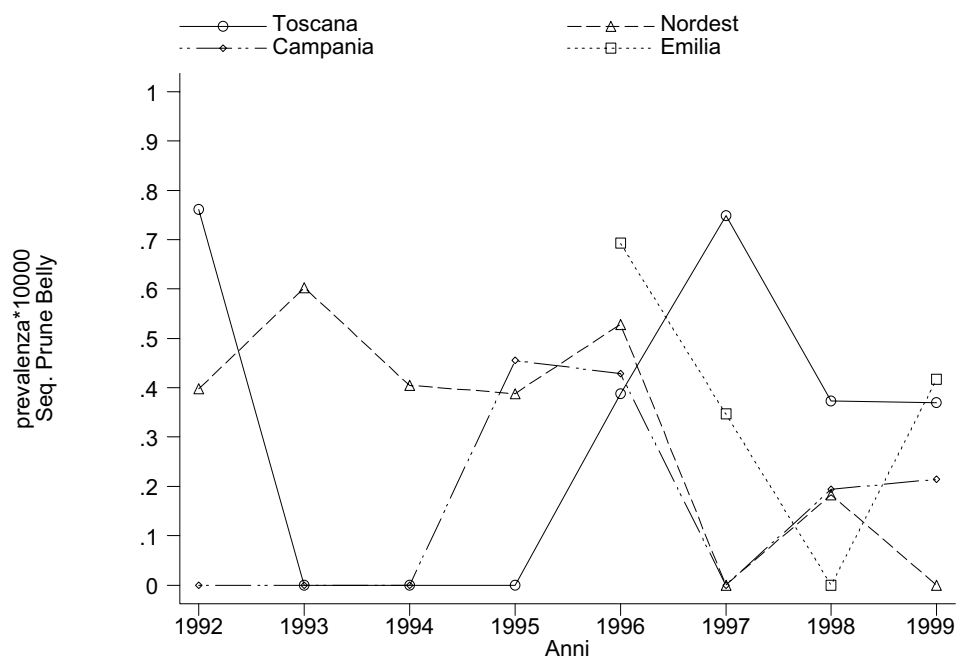


Figura D76. Sequenza di Prune Belly: andamento temporale, test di omogeneità, trend e linearità delle prevalenze totali

RTDC
 (O,ns)
 (T,ns)
 (L,ns)
NEI
 (O,ns)
 (T,ns)
 (L,ns)
RCDC
 (O,ns)
 (T,*)
 (L,ns)
IMER
 (O,ns)
 (T,ns)
 (L,ns)
Totale 92-99
 (O,ns)
 (T,ns)
 (L,ns)
Totale 96-99
 (O,ns)
 (T,ns)
 (L,ns)

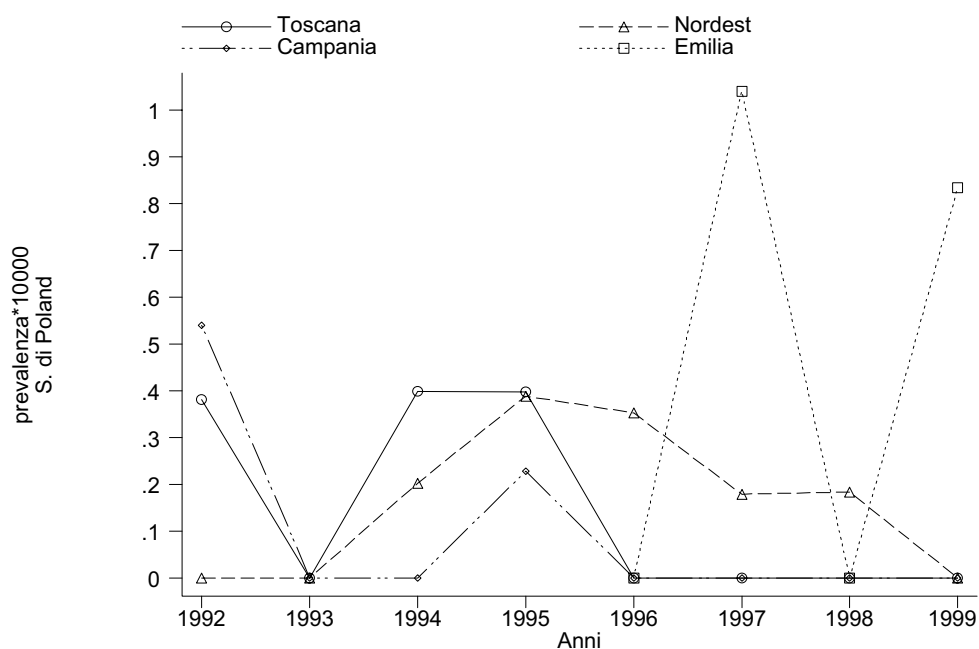


Figura D77. Sindrome di Poland: andamento temporale, test di omogeneità, trend e linearità delle prevalenze totali

RTDC
 (O,ns)
 (T,*)
 (L,ns)
NEI
 (O,ns)
 (T,ns)
 (L,ns)
RCDC
 (O,ns)
 (T,ns)
 (L,ns)
IMER
 (O,ns)
 (T,ns)
 (L,ns)
Totale 92-99
 (O,ns)
 (T,ns)
 (L,ns)
Totale 96-99
 (O,ns)
 (T,ns)
 (L,ns)

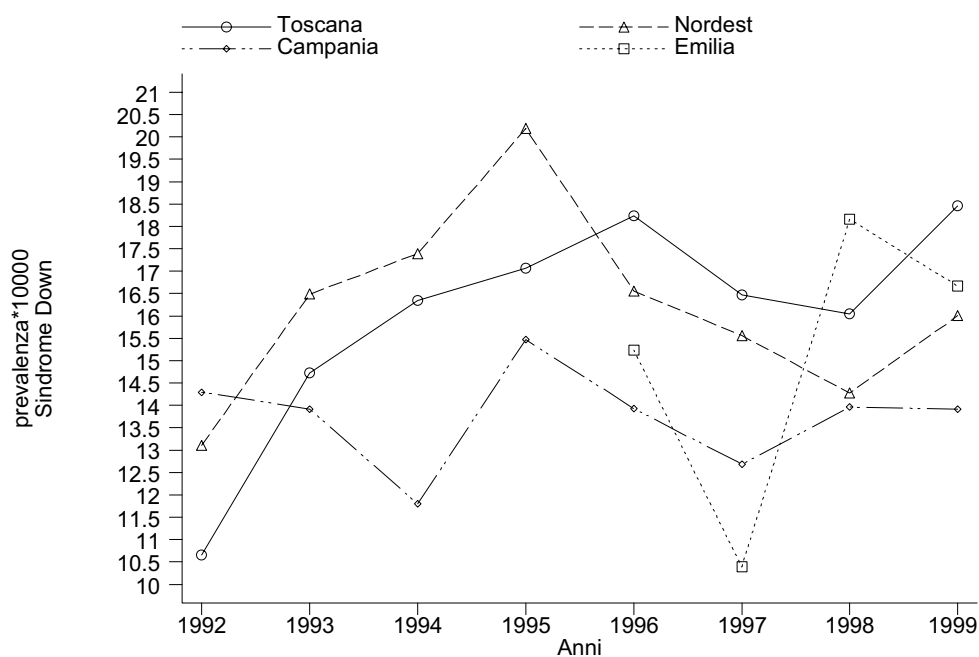


Figura D78. Sindrome di Down: andamento temporale, test di omogeneità, trend e linearità delle prevalenze totali

RTDC
 (O,ns)
 (T,ns)
 (L,ns)
NEI
 (O,ns)
 (T,ns)
 (L,ns)
RCDC
 (O,ns)
 (T,ns)
 (L,ns)
IMER
 (O,ns)
 (T,ns)
 (L,ns)
Totale 92-99
 (O,ns)
 (T,ns)
 (L,ns)
Totale 96-99
 (O,ns)
 (T,ns)
 (L,ns)

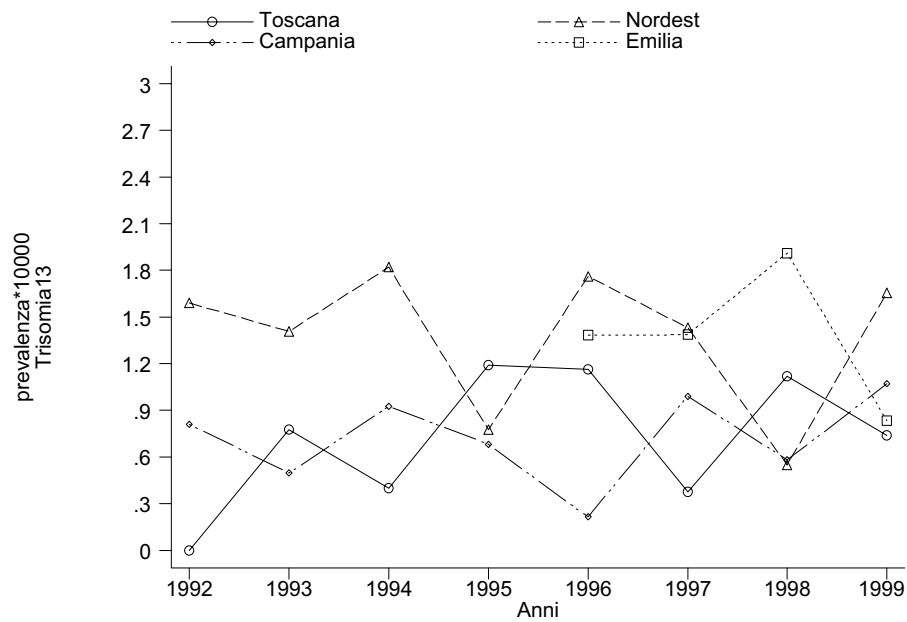


Figura D79. Trisomia 13: andamento temporale, test di omogeneità, trend e linearità delle prevalenze totali

RTDC
 (O,ns)
 (T,ns)
 (L,ns)
NEI
 (O,ns)
 (T,ns)
 (L,ns)
RCDC
 (O,ns)
 (T,ns)
 (L,ns)
IMER
 (O,ns)
 (T,ns)
 (L,ns)
Totale 92-99
 (O,ns)
 (T,ns)
 (L,ns)
Totale 96-99
 (O,ns)
 (T,ns)
 (L,ns)

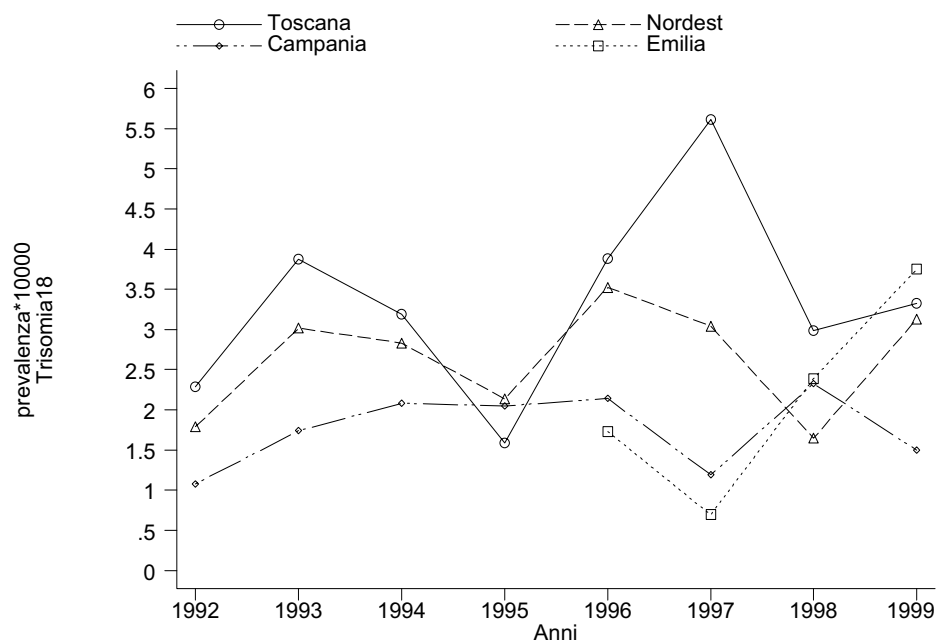


Figura D80. Trisomia 18: andamento temporale, test di omogeneità, trend e linearità delle prevalenze totali

RTDC
 (O,ns)
 (T,ns)
 (L,ns)
NEI
 (O,ns)
 (T,ns)
 (L,ns)
RCDC
 (O,ns)
 (T,ns)
 (L,ns)
IMER
 (O,ns)
 (T,ns)
 (L,ns)
Totale 92-99
 (O,ns)
 (T,ns)
 (L,ns)
Totale 96-99
 (O,ns)
 (T,ns)
 (L,ns)

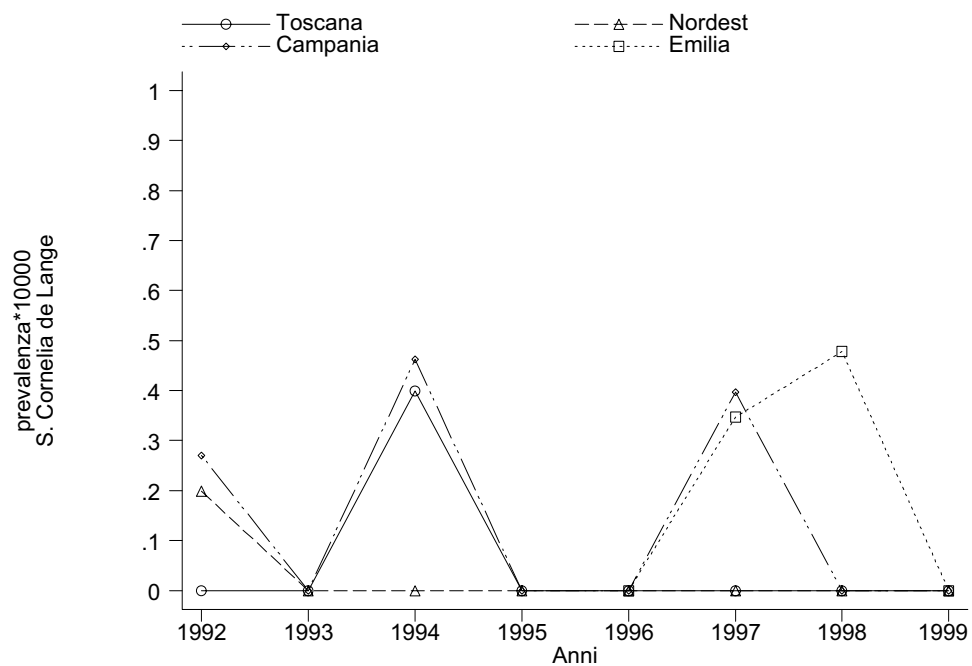


Figura D81. Sindrome di Cornelia de Lange: andamento temporale, test di omogeneità, trend e linearità delle prevalenze totali

RTDC
 (O,ns)
 (T,ns)
 (L,ns)
NEI
 (O,ns)
 (T,ns)
 (L,ns)
RCDC
 (O,ns)
 (T,ns)
 (L,ns)
IMER
 (O,ns)
 (T,ns)
 (L,ns)
Totale 92-99
 (O,ns)
 (T,ns)
 (L,ns)
Totale 96-99
 (O,ns)
 (T,ns)
 (L,ns)

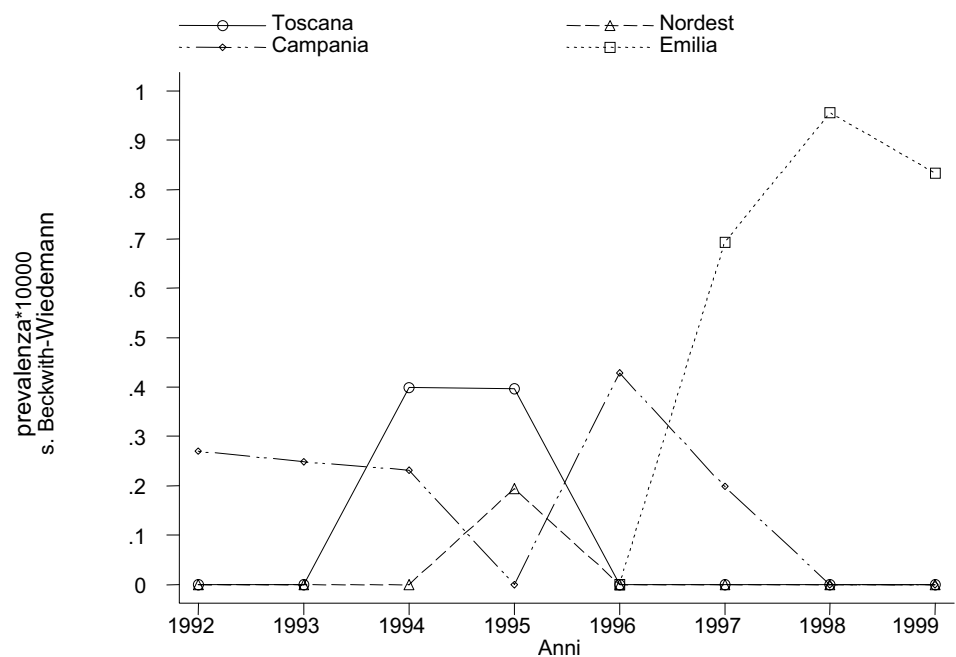


Figura D82. Sindrome di Beckwith-Wiedemann: andamento temporale, test di omogeneità, trend e linearità delle prevalenze totali

RTDC
 (O,ns)
 (T,ns)
 (L,ns)
NEI
 (O,ns)
 (T,ns)
 (L,ns)
RCDC
 Nessun caso
IMER
 (O,ns)
 (T,ns)
 (L,ns)
Totale 92-99
 (O,ns)
 (T,ns)
 (L,ns)
Totale 96-99
 (O,ns)
 (T,ns)
 (L,ns)

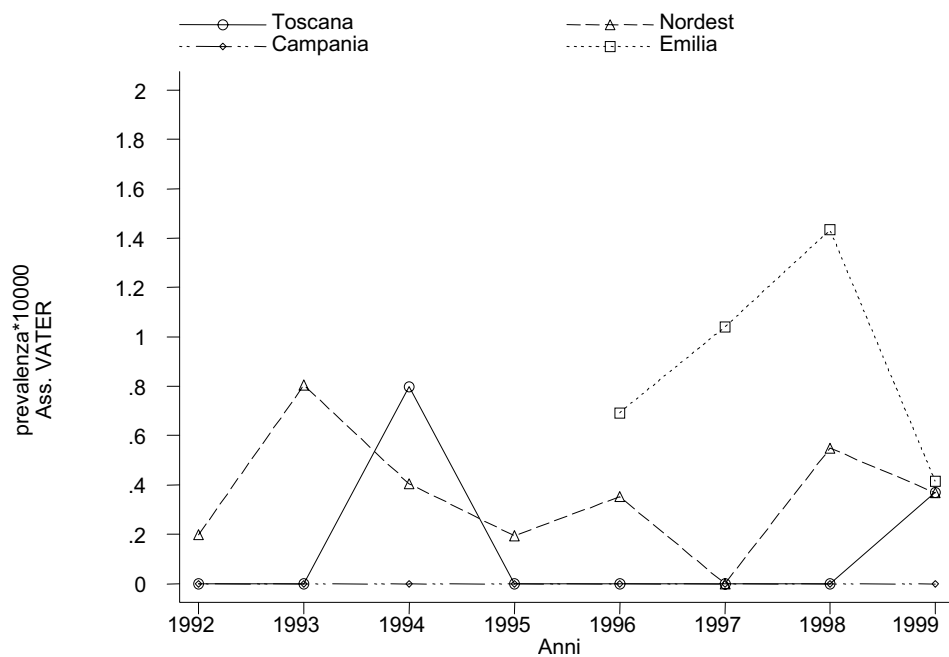


Figura D83. Associazione VATER: andamento temporale, test di omogeneità, trend e linearità delle prevalenze totali

RTDC
 (O,ns)
 (T,ns)
 (L,ns)
NEI
 (O,ns)
 (T,ns)
 (L,ns)
RCDC
 (O,**)
 (T,ns)
 (L,**)
IMER
 (O,ns)
 (T,ns)
 (L,ns)
Totale 92-99
 (O,**)
 (T,ns)
 (L,***)
Totale 96-99
 (O,*)
 (T,**)
 (L,ns)

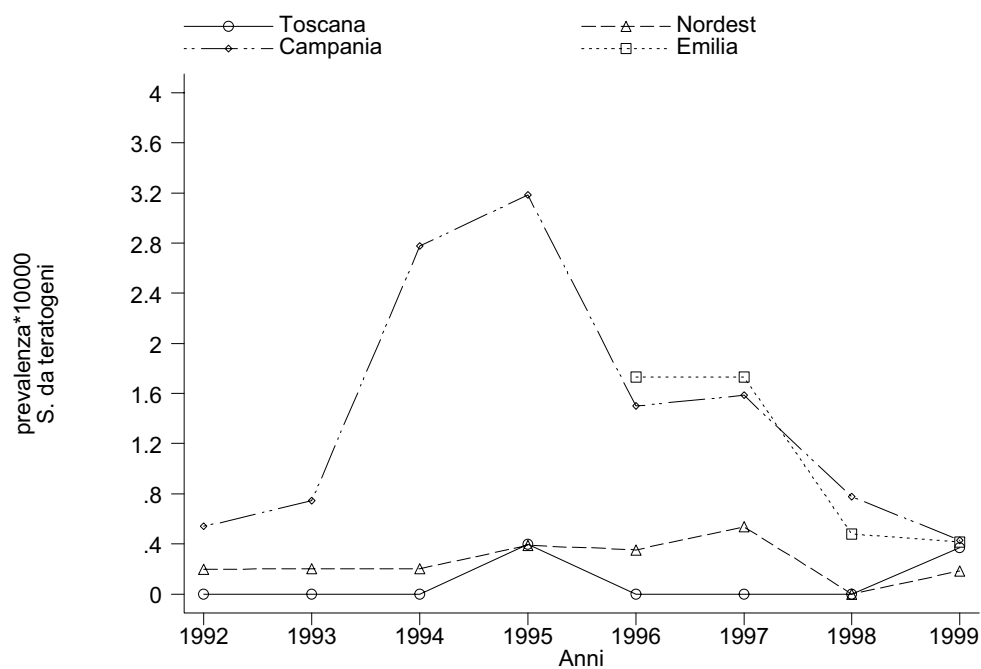


Figura D84. Sindrome da teratogeni: andamento temporale, test di omogeneità, trend e linearità delle prevalenze totali

APPENDICE E
Bibliografia prodotta da ogni singolo RDC

NEI

Barisic I, Clementi M, Häusler M, Gjergja R, Stoll C, Kern J, Euroscan study group. Evaluation of Prenatal Ultrasound Diagnosis of Fetal Abdominal Wall Defects by 19 European Registries. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* 2001;18:309-316.

Bassi MT, Bergen AAB, Clementi M, Gosselin R, Lewis RA, Lorenz B, Meitinger T, Messiaen L, Norbury G, Ramesar RS, Yates JRW, Ballabio A, Schiaffino MV. Diverse prevalence of large deletions within the OAI gene in Ocular Albinism type 1 patients from Europe and North America. *Human Genetics* 2001;108:51-54.

Boyd PA, Wellesley DG, De Walle HEK, Tenconi R, Garcia-Minaur S, Zandwijken GRJ, Stoll C, Clementi M. Evaluation of the prenatal diagnosis of neural tube defects by ultrasonographic examination in different centres across Europe. *Journal of Medical Screening* 2000;7:169-174.

Calzolari E, Bianchi F, Dolk H, Milan M, Lechat M, Leurquin P, Goyens S, Astolfi G, Volpato S, Ayme S, Calabro A, Clementi M, Tenconi R, Cornel M, Cuschieri A, Garcia-Minaur S, Garne E, Gillerot Y, Goujard J, Hansen-Koenig D, Roulleaux M, Howard PJ, Johnson Z, Lilles DF, Nevin NC, Nelen V, Pexieder T, Pierini A, Stoll C, Stone DH, Svel I. Omphalocele and gastroschisis in Europe: a survey of 3 million births 1980-1990. *American Journal of Medical Genetics* 1995;58:187-194.

Calzolari E, Bianchi F, Dolk H, Stone D, Milan M, Lechat M, Leurquin P, Goyens S, Astolfi G, Volpato S, Aymé S, Calabro A, Clementi M, Tenconi R, Cornel M, Cuschieri A, Garcia-Minaur S, Garne E, Gillerot Y, Goujard J, Hansen-Koenig D, Roulleaux M, Howard PJ, Johnson Z, Lilles DF, Nevin NC, Nelen V, Pexieder T, Pierini A, Stoll C, Svel I. Are omphalocele and neural tube defects related congenital anomalies?: Data from 21 registries in Europe (EUROCAT). *American Journal of Medical Genetics* 1997;72:79-84.

Clementi M, Angi M, Forabosco P, Di Gianantonio E, Tenconi R. Inheritance of astigmatism. Evidence for a major autosomal locus. *American Journal of Human Genetics* 1998;63:825-830.

Clementi M, Bianca S, Benedicenti F, Tenconi R. Down syndrome and parity. *Community Genetics* 1999;2:18-22.

Clementi M, Di Gianantonio E, Pelo E, Mammi I, Basile RT, Tenconi R. Methimazole embryopathy: Delineation of the phenotype. *American Journal of Medical Genetics* 1999;83:43-46.

Clementi M, Mammi I, Tenconi R. Family with branchial arch anomalies, hearing loss, ear and commissural lip pits, and rib anomalies. A new autosomal recessive condition: Branchio-oto-costal syndrome? *American Journal of Medical Genetics* 1997;68:91-93.

Clementi M, Notari L, Borghi A, Tenconi R. Familial congenital bicuspid aortic valve. a disorder of uncertain inheritance. *American Journal of Medical Genetics* 1996;62:336-338.

Clementi M, Notari L, Tenconi R. Lethal multiple pterygium syndrome. Importance of foetal physical examination. *American Journal of Medical Genetics* 1995;57:119-120.

Clementi M, Stoll C. The EUROSCAN study. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* 2001;18:297-300.

Clementi M, Tenconi R, Bianchi F, Botto L, Calabro A, Calzolari E, Cianciulli D, Mammi I, Mastroiacovo PP, Meli P, Spagnolo A, Turolla L, Volpato S. Congenital eye malformations: a descriptive epidemiologic study in about one million newborns in Italy. *Birth Defects: Original Article Series* 1996;30(1):413-424.

Clementi M, Tenconi R, Bianchi F, Stoll C and the EUROSCAN study group. Evaluation of prenatal diagnosis of cleft lip with or without cleft palate and cleft palate by ultrasound: experience from 20 European registries. *Prenatal Diagnosis* 2000;20:870-875.

Clementi M, Tenconi R, Collins A, Calzolari E, Milan M. Complex segregation analysis in a sample of consecutive newborns with cleft lip with or without cleft palate in Italy. *Human Heredity* 1995;45:157-165.

- Clementi M, Tenconi R, Forabosco P, Calzolari E, Milan M. Inheritance of cleft palate in Italy. Evidence for a major autosomal recessive locus. *Human Genetics* 1997;100:204-209.
- D'Addio M, Pizzigoni A, Baschiroto C, Bassi MT, Valetti C, Incerti B, Clementi M, De Luca M, Ballabio A, Schiaffino MV. Detective intracellular transport and processing of OAI is a major cause of Ocular Albinism type 1. *Human Molecular Genetics*, 2000;9:3011-3018.
- Dolk H and the EUROHAZCON Collaborative Group (Vrijheid M, Armstrong B, Abramsky L, Bianchi F, Garne E, Nelen V, Robert E, Stone D, Tenconi R). Author's reply to the Editor letter "Landfill sites and congenital abnormalities". *The Lancet* 1998;352:1705.
- Dolk H, Vrijheid M, Armstrong B, Abramsky L, Bianchi F, Garne E, Nelen V, Robert E, Stone D, Tenconi R. Risk of congenital anomalies near hazardous waste landfill sites in Europe: the EUROHAZCON study. *The Lancet* 1998;352:423-427.
- Garne E, Stoll C, Clementi M. Evaluation of Prenatal Diagnosis of Congenital Heart Diseases by Ultrasound: Experience from 20 European Registries. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* 2001;17:386-391.
- Guzzetta V, Defabiani E, Galli G, Colombo C, Corso G, Lecora M, Parenti G, Strisciuglio P, Andria G, Dirocco M, Giannotti S, Lupi L, Selicorni A, Clementi M, Gabrielli O, Pinto L, Rizzo A, Zelante L. Clinical and biochemical screening for Smith Lemli Opitz syndrome. *Acta-Paediatrica* 1996;85:937-942.
- Kozłowski K, Tenconi R. Stüve-Wiedemann dysplasia in a 3½-year-old boy. *American Journal of Medical Genetics* 1996;63:17-19.
- Mammi I, De Giorgio P, Clementi M, Tenconi R. Cardiovascular anomaly in Rieger syndrome: heterogeneity or contiguity? *Acta Ophthalmologica Scandinavica* 1998;76:509-512.
- Mammi I, Iles DE, Smeets D, Clementi M, Tenconi R. Anesthesiological problems in Williams syndrome: the CACNL2A locus is not involved. *Human Genetics* 1996;98:317-320.
- Mastroiacovo P, Mazzone T, Addis A, Elephant E, Carlier P, Vial T, Garbis H, Robert E, Bonati M, Ornoy A, Finardi A, Schaffer C, Caramelli L, Rodriguez-Pinilla E, Clementi M. High vitamin A intake in early pregnancy and major malformations: a multicenter prospective controlled study. *Teratology* 1999, 59:7-11.
- Mees de A, Sarda P, Tenconi R, Ferrière M, Bouvagnet P. Blastogenesis dominant 1: a sequence with midline anomalies and heterotaxy. *American Journal of Medical Genetics* 1997;68:405-408.
- Paavlova P, Salonen R, Baumer A, Schinzel A, Boyd PA, Gould S, Meusburger H, Tenconi R, Barnicoat A, Winter R, Peltonen L. Clinical and genetic heterogeneity in Meckel syndrome. *Human Genetics* 1997;101:88-92.
- Rossi E, Piccini F, Zollino M, Neri G, Caselli D, Tenconi R, Castellan C, Carrozzo R, Danesino C, Zuffardi O, Ragusa A, Castiglia L, Galesi O, Greco D, Romano C, Pierluigi M, Perfumo C, Di Rocco M, Faravelli F, Dagna Bricarelli F, Bonaglia MC, Bedeschi MF, Borgatti R. Cryptic telomeric rearrangements in subjects with mental retardation associated with dysmorphism and congenital malformations. *Journal of Medical Genetics* 2001;38:417-420.
- Smith FJD, Coleman CM, Bayoumy NM, Tenconi R, Nelson J, David A, McLean WHI. Novel keratin 17 mutations in pachyonychia congenita type 2. *Journal of Investigative Dermatology* 2001;116:806-808.
- Stoll C, Garne E, Clementi M. Evaluation of prenatal diagnosis of associated congenital heart diseases by fetal ultrasonographic examination in Europe. *Prenatal Diagnosis* 2001;21:243-252.
- Stoll C, Wiesel A, Queisser Luft A, Froster U, Bianca S, Clementi M and the EUROSCAN study group. Evaluation of the prenatal diagnosis of limb reduction deficiencies. *Prenatal Diagnosis* 2000; 20:811-818.
- Superti-Furga A, Tenconi R, Clementi M, Eich G, Steinmann B, Boltshauser E, Giedion A. Schwartz-Jampel syndrome type 2 and Stüve-Wiedemann syndrome: a case for "lumping". *American Journal of Medical Genetics* 1998;78:150-154.

Tartaglia M, Bordoni V, Velardi F, Basile RT, Saulle E, Tenconi R, Di Rocco C, Battaglia PA. Fibroblast growth factor receptor mutational screening in newborns affected by metopic synostosis. *Child's Nervous System* 1999;15:389-394.

Van Bokhoven H, Hamel BCJ, Bamshad M, Sangiorgi E, Gurrieri F, Duijf PHG, Vanmolkot KRJ, van Beusekom E, van Beersum SEC, Celli J, Merckx GFM, Tenconi R, Fryns JP, Verloes A, Newbury-Ecob RA, Raas-Rotschild A, Majewski F, Beemer FA, Janecke A, Chitayat D, Crisponi G, Kayserili H, Yates JRW, Neri G, Brunner HG. *P63* gene mutations in EEC syndrome, limb mammary syndrome, and isolated split-hand split-foot malformation suggest a genotype-phenotype correlation. *American Journal of Human Genetics* 2001;69:481-492.

Vrijheid M, Dolk H, Armstrong B, Abramsky L, Bianchi F, Fazarinc I, Garne E, Ide R, Nelen V, Robert E, Scott JES, Stone D, Tenconi R. Risk of chromosomal congenital anomalies in relation to residence near hazardous waste landfill sites in Europe. *The Lancet* 2002;359:320-322.

Zolezzi F, Valli M, Clementi M, Mammi I, Cetta G, Pignatti PF, Mottes M. Mutation producing alternative splicing of exon 26 in the *COL1A2* gene causing type IV osteogenesis imperfecta with intrafamilial clinical variability. *American Journal of Medical Genetics* 1997;71:366-370.

Zollino M, Di Stefano M, Zampino G, Mastroiacovo PP, Wright TJ, Sorge G, Selicorni A, Tenconi R, Zappalà A, Battaglia A, Di Rocco M, Palka G, Pallotta R, Altherr MR, Neri G. Genotype-phenotype correlations and clinical diagnostic criteria in Wolf-Hirschhorn syndrome. *American Journal of Medical Genetics* 2000;94:254-261.

IMER

Baroncini A, Calzolari E. La consulenza genetica. *XV Convegno annuale Gruppo IMER: Anomalie cerebrali: Epidemiologia, Diagnosi e Assistenza*. Forlì, 24 Aprile 1999.

Bianchi F, Calzolari E, Ciulli L, Pierini A, Mossey P, and Cordier S. Interazioni tra dieta ambiente e genetica nell'etiologia delle labioschisi e palatoschisi. *Epidemiologia e prevenzione* 2000;24(1).

Bianchi F, Calzolari E, Ciulli L, Cordier S, Gualandi F, Pierini A, Mossey P. Environment and genetics in the etiology of cleft lip and cleft palate with reference to the role of folic acid. *Epidemiologia e Prevenzione* 2000;24(1):21-27. Review. Italian.

Bigoni S, Gualandi F, TrabANELLI C, Calabrese O, Calzolari E. Studio genetico molecolare del gene *HOXD13* in un caso di ricorrenza familiare di polidattilia pre-postassiale agli arti inferiori in forma isolata. *XI° Congresso Nazionale SIGU*. Orvieto, 29 Settembre - 1 Ottobre 1999.

Bosi G, Scorrano M, Sensi A. Atrial septal defect type ostium secundum with and without prolonged atrioventricular conduction. In: Schumacher G, Sauer U, (Ed.). *Genetics of cardiopathies*. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbh; 1999.

Calzolari E. Come lavorare insieme sulle malattie genetiche. *III Convegno Malattie genetiche e malattie rare: ricerca, servizi e comunicazione*. Istituto Superiore di Sanità, Roma, 29-30 Novembre 1999.

Calzolari E. Fattori di suscettibilità a sostanze teratogene :aspetti genetici. *Workshop: Valutazione e comunicazione del rischio teratogeno*. Istituto Superiore di Sanità, Roma, 29 Novembre 1999.

Calzolari E, Sensi A. The diagnostic Approach to Syndromal Hearing Loss. In: Martinia, Read A, Stephens D, (Ed). *Genetics and Hearing Impairment*. Whurr Publishers; 1996.

Calzolari E, Vinceti M. Risk of birth defects and environmental lead pollution in industrial areas in northern Italy. *Convegno Gargnano*. Gargnano, 1999.

Calzolari F, Garani GP, Sensi A, Martini A. Malformazioni congenite dell'orecchio associate a microtia: studio con TC. *Rivista di neuroradiologia* 1999;12:33.

Calzolari E, Garani GP, Cocchi G, Magnani C, Rivieri F, Neville AJ, Astolfi G, Garavelli G, Gualandi F, Volpato S, Bosi G, IMER Working Group Congenital Heart Defects. 15 years of experience of the Emilia Romagna Register (ITALY). *European Journal of Epidemiology*. Submitted 2002.

D'alessandro M, Naom I, Ferlini A, Sewry C, Dubowitz V, Muntoni F. Is there selection in favour of heterozygotes in families with merosin-deficient congenital muscular dystrophy? *Human Genetics* 1999;105:308-313.

De Vigan C, De Walle H, Cordier S, Gojard J, Knill-Jones R, Ayme S, Calzolari E, Bianchi F, Working Group. Therapeutic Drug Use During Pregnancy: A Comparison in Four European Countries. *Journal of clinical epidemiology* 1999;52(2):977-982.

Dolk H, Nichols R, Eurocat Working Group. Evaluation of the impact of Chernobyl on the prevalence of congenital anomalies in 16 regions of Europe. *Journal of epidemiology* 1999;28:941-948.

Feriotto G, Ferlini A, Ravani A, Calzolari E, Mischiati C, Bianchi N, Gambari R. Biosensor technology for real-time detection of the cystic fibrosis W1282X mutation in CFTR. *Human mutation* 2001;18(1):70-81.

Garavelli L, Donadio A, Banchini G, Magnani C, Calzolari E, and Fryns JP. Marden Walker Syndrome: case report, nosologic discussion and aspects of counselling. *Genetic Counselling* 2000;11(2):111-118

Gualandi F, Sensi A, Calabrese O, Gruppioni R, Pittalis MC, Calzolari E. Prenatal exclusion of UPD from cytogenetic slides: a simple methods. *Prenatal diagnosis* 1999;19:87-88.

Gualandi F, Sensi A, Trabanelli C, Falciano F, Bonfatti A, Calzolari E. Prenatal UPD testing survey in Robertsonian translocations. *Prenatal diagnosis* 2000;20(6):465-468.

Gualandi F, Sensi A, Trabanelli C, Falciano F, Calzolari E. Traslocazioni robertsoniane e rischio di UPD: implicazioni per la consulenza genetica. *11 Congresso Nazionale SIGU*. Orvieto, 29 Settembre - 1 Ottobre 1999.

Gualandi F, Sensi A, Trabanelli C, Falciano F, Bonfatti A, Calzolari E. Prenatal UPD testing survey in robertsonian translocation. *Prenatal diagnosis*, Submitted 1999.

Incorvaia C, Lamberti G, Parmeggiani F, Ferraresi P, Calzolari E, Bernardi F, Sebastiani. Idiopathic central retinal vein occlusion in a thrombophilic patient with the heterozygous 20210 G/A prothrombin genotype. *American journal of ophthalmology* 1999;128(2):247-248.

Lorente C, Cordier S, Bergeret A, De Walle HE, Goujard J, Ayme S, Knill-Jones R, Calzolari E, Bianchi F. Maternal occupational risk factors for oral clefts. Occupational Exposure and Congenital Malformation Working Group. *Scandinavian journal of work, environment & health* 2000;26(2):137-145.

Lorente C, Cordier S, Goujard J, Segolene A, Bianchi F, Calzolari E, De Walle HEK, Knill-Jones R, and The Occupational Exposure and Congenital Malformation Working Group. Cigarette smoking and alcohol drinking during pregnancy and the risk of oral clefts. *American journal of public health* in press 1999.

Lorente C, Cordier S, Goujard J, Ayme S, Bianchi F, Calzolari E, De Walle HE, Knill-Jones R. Tobacco and alcohol use during pregnancy and risk of oral clefts. Occupational Exposure and Congenital Malformation Working Group. *American journal of public health* 2000;90(3):415-419.

Lorente C, Cordier S, Goujard J, Segolene A, Bianchi F, Calzolari E, De Walle HEK, Knill Jones R, and The Occupational Exposure and Congenital Malformation Working Group. Maternal occupational risk factors for oral clefts. *American journal of public health*, in press 1999.

Magnani C, Bussolati G, Gambini L, Garani GP, Bosi G, Cocchi G, Garavelli L, Calzolari E. Congenital cardiopathy in a data-based population. *Acta Biomedical Ateneo Parmense* 2000;71(1):483-486.

Mangino M, Sangiuolo F, Cappon F, Novelli G, Carraro E, Gualandi F, Mazzoli M, Martini A, Dalla Piccola B. Mapping of a new autosomal dominant non-syndromic hearing loss to chromosome 15q26. *American Journal of Human Genetics* 1999;65(4):434.

Milan M, Astolfi G, Cocchi G, Magnanic, Garani GP, Garavelli L, Bottoni M, Volpato S, Calzolari E. 1978-1995: 18 anni di sorveglianza delle malformazioni congenite. Indagine malformazioni congenite IMER - Fondazione Cassa di Risparmio Ferrara; 1999.

Ravani A, Gualandi F, Sensi A, Trabanelli C, Brandi A, Falciano F, Toffoli C, Calzolari E. Frequenza del portatore della mutazione 35delG (Gene GJB2) nella popolazione dell'Italia centro-settentrionale. 11 Congresso Nazionale SIGU. Orvieto, 29 Settembre - 1 Ottobre 1999.

Salvi F, Mascalchi M, Ferlini A, Plasmati R, Tassinari CA. Superficial siderosis of the central nervous system in transthyretin-related hereditary amyloidosis. In: Kyle RA, Gertz MA. *Amyloid and Amyloidosis*. Parthenon Publishing Group; 1999. p. 244-245.

Sensi A, Gualandi F, Pittalis MC, Calabrese O, Falciano F, Maestri I, Bovicelli L, Calzolari E. Mole maker phenotype: possible narrowing of the candidate region. *Eur J Hum Genet* 2000;8(8):641-644.

Sensi A, Gualandi F, Mazzoli M, Martini A, Calzolari E. A Systematic diagnostic approach to syndromal hearing loss. *Eur.J.Hum. Genet* 1999;7(1):66.

Sensi A, Gualandi F, Pittalis MC, Calabrese O, Falciano F, Maestri I, Bovicelli L, Calzolari E. Mole maker phenotype: possible narrowing of the candidate region. *European Journal of Human Genetics*. Submitted 1999.

Sensi A. Genetica della sordità. In: Burdo S, Masson. *La sordità infantile*. Milano, Parigi, Barcellona; 1998. p. 49-59.

Sollazzo V, Bertolani G, Calzolari E, Atti G, Scapoli C. A two-locus model for non-syndromic congenital dysplasia of the hip (CDH). *Annals of Human Genetics* 2000;64(1):51-59.

Sollazzo V, Bertolani G, Calzolari E, Atti G, Scapoli C. Complex segregation analysis of nonsyndromic congenital dysplasia of the hip (CDH). *Human Heredity* accepted.

Vinceti M, Cann CI, Calzolari E, Vivoli R, Garavelli L, Bergomi M. Reproductive outcomes in a population exposed long-term to inorganic selenium via drinking water. *The Science of the Total Environment* 2000;250(1-3):1-7.

Vinceti M, Rovesti S, Bergomi M, Calzolari E, Candela S, Campagna A, Milan M, Vivoli G. Risk of birth defects in a population exposed to environmental lead pollution. *The Science of the Total Environment* 2001; 278(1-3):23-30.

Vinceti M, Rovesti S, Calzolari E, Vivoli R, Astolfi G, Bergomi M. Teratogenic effects of environmental lead exposure: a population case-control study. *Annali di igiene, medicina preventiva e di comunità* 2001;13(2):129-138.

Vinceti M, Rovesti S, Calzolari E, Vivoli R, Bergomi M. Environmental lead pollution as a risk factor for cardiovascular defects and oral clefts: a population-based case-control study. *Atti del XV International Scientific Meeting of the International Epidemiological Association*. Florence, 31 August - 4 September 1999. Firenze: PuntoStampa;1999. p. 339.

Volpato S, Calzolari E. Difetti congeniti e patologia genetica. In: *Pediatria Generale e Specialistica* ed Gaburro, Paolucci, Salvioli, Volpato Idelson-Lavinia Medica Napoli.

RTDC

Benincasa A, Anichini C, Baldini I, Bartolozzi G, Bartolozzi M, Bianchi F, Pierini A et al. Registro Toscano dei Difetti congeniti: sorveglianza della casistica dei difetti del Sistema Nervoso Centrale. Strategia di intervento. *Acta Paediatrica Latina* 1995;48(3):188-191.

Benincasa A, Bartolozzi M, Bianchi F, Scarinci R, Pierini A, Tarantino E. Follow up of congenital defects in babies born in 1992 in Toscana, Italy. Abstracts of the XVth European Congress of Perinatal Medicine. Glasgow, 10-13 settembre 1996. *Prenatal and Neonatal Medicine-The International Journal of basic and clinical research and practice* 1996;1(1):352.

- Benincasa A, Bartolozzi M, Cianciulli D, Bini R, Anichini C, Pierini A, Scarinci R. Mortality of babies with Multiple Defects born in 1992 in Toscana, Italia. A follow up study. Abstracts of the XVth European Congress of Perinatal Medicine. Glasgow, 10-13 settembre 1996. *Prenatal and Neonatal Medicine-The International Journal of basic and clinical research and practice* 1996;1(1):352.
- Benincasa A, Bianchi F, Pierini A, Bartolozzi M, Scarinci R, Cecchi MG, Segr. Registro Toscano Difetti Congeniti. Follow-up dei nati con difetti congeniti nella regione Toscana nel 1992. *Salute e Territorio* 1997;102:142-144.
- Bianchi F, Calabro A, Calzolari E, Ciulli L, Pierini A, Scarano G, Siepi G, Spagnolo A, Tangucci M, Tenconi R. Pesticides and congenital abnormalities: a registries based ecological study in Italy. *Comunicazione presentata al XV International Scientific Meeting of the International Epidemiological Association*. Firenze, 31 agosto-4 settembre 1999.
- Bianchi F, Calabro A, Calzolari E, Clementi F, Cocchi G, Mastroiacovo PP, Milan M, Pierini A, Scarano G, Spagnolo A, Tenconi R. Trend temporale della prevalenza alla nascita della Sindrome di Down in Italia. *Atti delle giornate di studio su "Sorveglianza e studio delle malformazioni congenite in Toscana e in Italia"*. Cortona, 15-16 aprile 1994. Collana di Studi ed Esperienze, n. 7, Regione Toscana-Giunta Regionale; 1995. p. 93-98.
- Bianchi F, Calzolari E, Eurocat Working Group. Epidemiology of Oral Clefts in Europe. *Abstract book, 6th European Symposium on the Prevention of Congenital Anomalies*. Catania, 2 June 2001. p. 84-85.
- Bianchi F, Calzolari E, Ciulli L, Cordier S, Gualandi F, Pierini A, Mossey P. Rassegna. Interazioni tra dieta, ambiente e genetica nell'eziologia delle labioschisi e palatoschisi. *Epidemiologia e prevenzione* 2000;24(1).
- Bianchi F, Calzolari E, Dolk H, Milan M, Eurocat Working Group. Associazione tra difetti della parete addominale e del tubo neurale: risultati di uno studio europeo su 2.905.866 nascite sorvegliate. *Acta Paediatrica Latina* 1995;48(3):183-187.
- Bianchi F, Candela S, Calzolari E, OECM Working Group. *Ergonomic stressors, physical constraints and congenital malformations*. Abstract Book of the European teratology Society, P36, Cannes; 1997.
- Bianchi F, Candela S, Calzolari E, Cordier S, Aymé S, Goujard J, de Walle H, Knill-Jones R. & OECM WG. Ergonomic stressors, physical constraints and adverse pregnancy outcomes. Proceedings EUROCAT-ICBDMS international symposium on registration and prevention of congenital anomalies, September 25-26, 1998, Firenze, Italy; *Reproductive Toxicology* 1999;13:331-332.
- Bianchi F, Catalano S, Pierini A, Segreteria Scientifica del Registro Toscano Difetti Congeniti. Diagnosi prenatale di patologia fetale e scolarità come indicatore di equità. *Atti della XXIV Riunione annuale dell'Associazione Italiana di Epidemiologia*. Roma, 18-21 ottobre 2000. p. 50.
- Bianchi F, Cecchi MG, Massa D, Pierini A, Signorini S. *Rilevazione dei Difetti Congeniti in periodo prenatale, alla nascita, nel primo anno di vita. Rapporto annuale 1993*. Firenze: Regione Toscana; 1995. p. 1-62.
- Bianchi F, Cecchi MG, Garzella P, Massa D, Pierini A, Signorini S. *Rilevazione dei Difetti Congeniti in periodo prenatale, alla nascita, nel primo anno di vita. Rapporto annuale 1994*. Firenze: Regione Toscana-Giunta Regionale; 1996. p. 1-82.
- Bianchi F, Cecchi MG, Massa D, Pierini A, Signorini S. *Rilevazione dei Difetti Congeniti in periodo prenatale, alla nascita, nel primo anno di vita. Rapporto annuale 1995*. Pisa: Istituto di Fisiologia Clinica CNR; 1997. p. 1-78.
- Bianchi F, Cecchi MG, Massa D, Pierini A, Signorini S. *Rilevazione dei Difetti Congeniti in periodo prenatale, alla nascita, nel primo anno di vita. Rapporto annuale 1996*. Firenze: Regione Toscana, Giunta Regionale, Istituto di Fisiologia Clinica CNR; 1999. p. 1-82.
- Bianchi F, Cecchi MG, Pierini A. *Rilevazione dei Difetti Congeniti in periodo prenatale, alla nascita, nel primo anno di vita. Rapporto annuale 1997*. Firenze: Regione Toscana, Giunta Regionale, Istituto di Fisiologia Clinica CNR; 2000. p. 1-86.

- Bianchi F, Cecchi MG, Pierini A. *Rilevazione dei Difetti Congeniti in periodo prenatale, alla nascita, nel primo anno di vita. Rapporto annuale 1998*. Firenze: Regione Toscana, Giunta Regionale, Istituto di Fisiologia Clinica CNR; 2000. p. 1-86.
- Bianchi F, Cianciulli D, Pierini A, Seniori Costantini A. Congenital malformations and maternal occupation: a registry based case-control study. *Occupational and environmental medicine* 1997;54(4):223-228.
- Bianchi F, Cianciulli D, Pierini A, Seniori Costantini A. *Congenital malformations and maternal occupation: results from a registry based case-referent study*. Proceedings of the XIV International Scientific Meeting of the International Epidemiological Association. Nagoya (Japan), August 27-30, 1996. OS510; 137, 1996.
- Bianchi F, et al. Malformazioni Congenite. *Salute e Territorio* 1996;97:157-166.
- Bianchi F, Linzalone N, Pierini A, Catalano S, Clementi M, Calzolari E, Scarano G, Bianca S. Parental occupation in agriculture and risk of congenital malformations: a multicentre case-control study in Italy. *Abstract presentato al Joint Conference of the Society for Social Medicine and the International Epidemiological Association*. Oxford, 12-15 settembre, 2001.
- Bianchi F, Manetti A, Pierini A, Romanelli AM, Marchi M. *Cardiovascular congenital malformations: analysis of familial aggregation with generalized estimating equations*. *Bulletin of the International Statistical Institute*. Proceedings of the 50th Session of the International Statistical Institute. Beijing, Agosto 21-29, 1995. CP, Book 1; 1996. p.95-96.
- Bianchi F, Pierini A, Segreteria Scientifica del Registro Toscano Difetti Congeniti. *Rilevazione dei Difetti Congeniti in periodo prenatale, alla nascita, nel primo anno di vita. Rapporto quinquennale 1992-96*. Regione Toscana, Giunta Regionale, Istituto di Fisiologia Clinica CNR; 2001. p. 1-86.
- Bianchi F, Pierini A, Catalano S, Linzalone N, Rial M, Clementi M, Tenconi R, Calzolari E, Scarano G, Bianca S. Parental occupation in agriculture and risk of hypospadias: a multicentre case-control study in Italy. *Atti del 6th. European Symposium on Prevention of Congenital Anomalies*. Catania, 1-4 giugno 2001. p. 113-114.
- Bianchi F, Pierini A, Romanelli AM, Protti MA, Signorini S, Seniori Costantini A. Occupazione materna e rischio di difetti congeniti: risultati del Registro Eurocat della provincia di Firenze. *Atti del XIX Convegno annuale dell'Associazione Italiana Epidemiologia*. Firenze, 3-5 maggio 1995. *Epidemiologia e Prevenzione* 1996;20:197-199.
- Bianchi F, Pierini A, Romanelli AM, Signorini S. Epidemiologia delle malformazioni congenite all'autopsia. In: *Anatomia Patologica, I Incontro di formazione - Firenze, 15 gennaio 1994*. Firenze: Regione Toscana - Giunta Regionale; 1995. p. 9-17.
- Bianchi F, Pierini A, Scarinci R, Bartolozzi M, Anichini C, Tarantino E. and the Registro Toscano Difetti Congeniti Secretariat. Multiple Congenital Anomalies (MCAs) in Tuscany between 1992-1997. *Atti del 1st International Symposium on Prevention and Epidemiology of Congenital Malformations*. Cardiff, 15-16 settembre 2000. p. 51.
- Bianchi F, Pierini A, Scarinci R, Bartolozzi M, Anichini C, Tarantino E and the Registro Toscano Difetti Congeniti Secretariat. Multiple Congenital Anomalies (MCAs) in Tuscany between 1992-1997. Guest Editorial 1st International Symposium on Prevention and Epidemiology of Congenital Malformations, *Frontiers in Fetal Health* 2000;2(9-11):26.
- Bianchi F, Tarantino E, Ciulli L, Memmini G, Pierini A. Parental occupation, familiarity and cardiovascular malformations: a case-control study in Tuscany (Italy). *Atti dell'European Regional Meeting of the International Epidemiological Association*. Münster (Germany), 3-6 settembre 1997.
- Bianchi F. Aspetti epidemiologici. In: *Un Progetto Integrato Per La Sindrome di Down: Aspetti clinici, riabilitativi e psicosociali*. Pisa: Edizioni Del Cerro; 1996. p. 13-18.
- Bianchi F. Hazardous waste sites and reproductive health: a critical review. *Abstract book, 28th Conference of the European Teratology Society*. Ferrara (Italy), September 11-14, 2000. p. 26.

- Bianchi F. Metodi per la sorveglianza epidemiologica in aree agricole sugli eventi avversi della riproduzione. In: Petrelli G, Pace F. *Flusso informativo sugli antiparassitari agricoli*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 1995 (Rapporti ISTISAN 95/11), (ISSN 1123-3117).
- Bianchi F. Evidenze epidemiologiche su esposizione a pesticidi e malformazioni congenite. *Atti Convegno "Esposizione a pesticidi con particolare riguardo all'infanzia: gli estrogeni ambientali e la salute riproduttiva"*. Istituto Italiano di Medicina Sociale; 1998. p. 23-37.
- Calzolari E, Bianchi F, Dolk H, Milan M and Eurocat Working Group. Omphalocele and Gastroschisis in Europe: A Survey of 3 Million Births 1980-1990. *American Journal of Medical Genetics* 1995;58:187-194.
- Calzolari E, Bianchi F, Dolk H, Stone D, Milan M, EUROCAT Working Group. Are Omphalocele and Neural Tube Defects Related Congenital Anomalies?: Data from 21 Registries in Europe (EUROCAT). *American Journal of Medical Genetics* 1997;72:79-84.
- Candela S, Bianchi F. Studio Europeo su Occupazione Materna e Malformazioni Congenite. *Epidemiologia e prevenzione* 1996;20:183-185.
- Clementi M, Tenconi R, Bianchi F, et al. Congenital Eye Malformations: A Descriptive Epidemiological Study in about one Million Newborns in Italy. *Birth Defects: Original Article Series* 1996;32(1):411-422.
- Clementi M, Bianchi F, Pierini A, et al.: Achondroplasia. An epidemiological study on 891,793 consecutive births in Italy. 27th Annual Meeting of the European Society of Human Genetics, Berlin, 23-27 May, 1995. *Medizinische Genetik* 1995; p.177.
- Clementi M, Tenconi R, Bianchi F, Stoll C, EUROSCAN study group. Evaluation of prenatal diagnosis of cleft lip with or without cleft palate and cleft palate by ultrasound: experience from 20 European registries. *Prenatal Diagnosis* 2000;20:870-875.
- Cordier S, Bergeret A, Goujard J, Ha MC, Aymé S, Bianchi F, et al. Congenital Malformations and Maternal Occupational Exposure to Glycol Ethers. *Epidemiology* 1997;8(4):355-363.
- Danti DA, Bernardini R, Bianchi F, Landi L, Pancani S, Pierini A, Seracini D. Epidemiologia dei difetti del tubo neurale nelle province di Firenze, Prato e Pistoia. In: Danti DA. *Spina bifida*. Bologna: Alfa Wassermann; 1999. p. 3-63.
- De Vigan C, De Walle HEK, Cordier S, Goujard J, Knill-Jones R, Aymé S, Calzolari E, Bianchi F, OECM Working Group. Therapeutic Drug Use During Pregnancy: A Comparison in Four European Countries. *Journal of clinical epidemiology* 1999;52:977-982.
- Dolk H, Nichols R, EUROCAT Working Group. Evaluation of the impact of Chernobyl on the prevalence of congenital anomalies in 16 regions of Europe. *International journal of epidemiology* 1999;28:941-948.
- Dolk H, Vrijheid M, Amstrong B, Abramsky L, Bianchi F, et al. Risk of Congenital anomalies near hazardous-waste landfill sites in Europe: the EUROHAZCON study. *The Lancet* 1998;352:423-427.
- Eurocat Register of Emilia Romagna e Toscana. *European School On Risk Assessment For Reproduction, WORKBOOK I*. Pisa: CNR Area di Ricerca di Pisa; 1997.
- Eurocat Register of Emilia Romagna e Toscana. *European School On Risk Assessment For Reproduction, WORKBOOK II*. Pisa: CNR Area di Ricerca di Pisa; 1998.
- Ieri A, Smorlesi C, Caramelli L, Occupati B, Pistelli A, Bianchi F. Controlled study on pregnancy outcome following gestational exposure to organic solvents. *Abstract book. EUROCAT-ICBDMS international symposium on registration and prevention of congenital anomalies*. Firenze (Italy), 25-26 September 1998. p. 34.
- Ieri A, Smorlesi C, Caramelli L, Occupati B, Pistelli A, Bianchi F. *Controlled study on pregnancy outcome following gestational exposure to organic solvents*. Proceedings EUROCAT-ICBDMS international symposium on registration and prevention of congenital anomalies. Firenze, September 25-26, 1998. *Reproductive Toxicology* 1999;13:334.

- Linzalone N, Pierini A, Catalano S, Rial M, Tenconi R, Calzolari E, Scarano G, Bianca S, Bianchi F. Occupazione parentale in agricoltura e malformazioni congenite: studio multicentrico in Italia. *Atti della XXV Riunione annuale dell'Associazione Italiana di Epidemiologia*. Venezia, 3-5 ottobre, 2001.
- Lorente C, Cordier S, Bergeret A, De Walle E, Goujard J, Aymé S, Knill-Jones R, Calzolari E, Bianchi F, OECM WG. Maternal occupational risk factors for oral clefts. *Scandinavian journal of work, environment & health* 2000;26(2):137-145.
- Lorente C, Cordier S, Goujard J, Aymé S, Bianchi F, Calzolari E, De Walle H, Knill-Jones R, OECM WG. Tobacco and Alcohol Use During Pregnancy and Risk of Oral Clefts. *American Journal of Public Health* 2000;90:415-419.
- Lorente C, Cordier S, Goujard J, Aymé S, Bianchi F, Calzolari E, De Walle H, Knill-Jones R, OECM WG. Environmental risk factors for oral cleft in a multicentric European case-control study. Proceedings EUROCAT-ICBDMS international symposium on registration and prevention of congenital anomalies. Firenze, Italy, September 25-26, 1998; *Reproductive Toxicology* 1999;13:327.
- Manetti A, Pollini I, De Simone L, Bianchi F, Pierini A. Registro Toscano dei Difetti Congeniti: epidemiologia delle malformazioni cardiovascolari. *Atti del Congresso regionale della Società Italiana di Pediatria - Sezione Toscana "Aggiornamenti in pediatria"*. Pietrasanta (Lu), 9 novembre 1995. p. 131-133
- Manetti A, Pollini I, De Simone L, Minneci C, Bianchi F, Pierini A. Registro Toscano dei Difetti Congeniti: epidemiologia delle malformazioni cardiovascolari. *Atti del XXVI Congresso Nazionale della Società Italiana di Cardiologia Pediatrica*. Venezia - S. Giuliano, 10-12 ottobre 1996. *Giornale italiano di cardiologia* 1996;26(2):48.
- Pierini A, Bianchi F. *Rilevazione dei Difetti Congeniti in periodo prenatale, alla nascita, nel primo anno di vita. Rapporto annuale 1999*. Regione Toscana, Giunta Regionale, Istituto di Fisiologia Clinica CNR; 2001.
- Pierini A, Bianchi F. *Rilevazione dei Difetti Congeniti in periodo prenatale, alla nascita, nel primo anno di vita. Rapporto annuale 2000*. Regione Toscana, Giunta Regionale, Istituto di Fisiologia Clinica CNR; 2002.
- Pierini A, Capuzzo L, Cianciulli D, Manetti A, Bianchi F. Follow-up delle malformazioni cardiovascolari osservate presso la Maternità' di Careggi nel periodo 1985-94. *Atti della XXV Riunione annuale dell'Associazione Italiana di Epidemiologia*. Venezia, 3-5 ottobre 2001.
- Pierini A, Capuzzo L, Cianciulli D, Manetti A, Bianchi F. Long-term follow-up study on congenital heart defects in Firenze, Italy: 1985-1994. Atti dell'Annual Meeting del International Clearinghouse for Birth Defects Monitoring System. Groningen, 1-5 settembre. *Frontiers in Fetal Health* 200;3(8): 222.
- Pierini A. Risultati conseguiti nel primo anno di attività del Registro Toscano dei Difetti Congeniti. *Atti delle giornate di studio su "Sorveglianza e studio delle malformazioni congenite in Toscana e in Italia"*. Cortona, 15-16 aprile 1994. Collana di Studi ed Esperienze, n. 7, Regione Toscana-Giunta Regionale, pagg. 10-20; 1995.
- Pollini I, Romanelli AM, De Simone L, Favilli S, Minneci C, Bianchi F, Manetti A. Analisi delle curve di sopravvivenza di alcune cardiopatie congenite. *Giornale Italiano di Cardiologia* 1996;26(2):34. Supplemento (Abstract).
- CNR-Area di Ricerca di Pisa. *Progetto di Ricerca Malformazioni Congenite e Pesticidi*. Pisa: CNR-Area di Ricerca di Pisa; 1997.
- Quataert PKM, Amstrong A, Berghold A, Bianchi F, Kelly A, Marchi M, Martuzzi M, Rosano A. Methodological Problems and the Role of Statistics in Cluster Response Studies: a Framework. *European Journal of Epidemiology* 1999;15:821-831.
- Scarinci R, Tomassini B, De Filippo M, De Felice C, Pierini A, Bianchi F. The femoral hypoplasia – Unusual Facies Syndrome. Guest Editorial 1st International Symposium on Prevention and Epidemiology of Congenital Malformations. *Frontiers in Fetal Health* 2000;2(9-11):35-36.

Scarinci R, Tripodi A, Centini G, Rosignoli L, Kenanidis A, Mancini R, Pierini A, Bianchi F, Registro Toscano Difetti Congeniti Secretariat. First trimester cystic hygroma. *Atti del 1st International Symposium on Prevention and Epidemiology of Congenital Malformations*. Cardiff, 15-16 settembre 2000. p. 70.

Scarinci R, Tripodi A, Centini G, Rosignoli L, Kenanidis A, Mancini R, Pierini A, Bianchi F, Registro Toscano Difetti Congeniti Secretariat. First trimester cystic hygroma. Guest Editorial 1st International Symposium on Prevention and Epidemiology of Congenital Malformations, *Frontiers in Fetal Health* 2000;2(9-11):35.

Smorlesi C, Caramelli L, Bianchi F, et al. Outcome of infants born to opiate-addicted mothers. *Teratology* 1996;50:36.

Spagnolo A, Meli P, Patriarca V, Bianchi F, et al. A co-ordinated study on congenital malformations in Italy. Research Project on risk factor for mother and child. *Teratology* 1996;51:37.

Stoll C. and EUROSCAN study group: Evaluation of the prenatal diagnosis of limb reduction deficiencies. *Prenatal Diagnosis* 2000;20:811-881.

Strigini F, Bianchi F, Pierini A. Prenatal detection of cardiac heart defects in the Italian region Tuscany. Proceedings of EUROCAT-ICBDMS international symposium on registration and prevention of congenital anomalies. Firenze, 25-26 settembre 1998. *Reproductive Toxicology* 1999;13:328-329.

Strigini F, Cariati E, Centini G, Bianchi F, et al. Performance of biochemical screening for fetal trisomy 21 in the Italian region Tuscany. Book of Abstracts of the European Society of Human Genetics, Supplement to *Medizinische Genetik* 1997;9(2):60.

Strigini F, Cariati E, Centini G, Registro Toscano Difetti Congeniti. Performance of biochemical screening for fetal trisomy 21 in the Italian region Tuscany. *Abstracts of the 29th Annual meeting of the European Society of Human Genetics*. Genova, May 17-20, 1997.

Strigini FAL, De Luca G, Scida PAM, Pierini A, Bianchi F, Genazzani AR, and the Secretariat of Registro Toscano Difetti Congeniti. Prenatal detection rates of central nervous system anomalies in the general population versus selected high-risk pregnancies. *Atti del 4th Congress of the European Society for Gynecologic and Obstetric Investigation*. March 14-20, 1999. CIC Ediz. Internazionali. p. 211-215.

Tarantino E, Bianchi F, et al. Parental occupation, familiarity and cardiovascular malformations: a case-control study in the "leather area" of Tuscany region. Book of Abstracts of the European Society of Human Genetics, Supplement to *Medizinische Genetik* 1997;9(2):187.

Tenconi R, Clementi M, Bianchi F, et al. Clinical and Epidemiological Analysis of Eye Malformations at Birth. *Teratology* 1996;53(3):15.

Vrijheid M, Dolk H, Armstrong B, and the EUROHAZCON Collaborative Group. Risk of chromosomal anomalies in relation to residence near hazardous waste landfill sites in Europe. multicentre study in Italy. *Abstract book, 6th European Symposium on the Prevention of Congenital Anomalies*. Catania, 2 June 2001. p. 154.

RCDC

Diagnosi prenatale e prevalenza alla nascita della Sindrome di Down in Italia. *Rivista Italiana di Pediatria* 1999;25:756-759.

Geographic, ethnic, and gender variations of the C677T allele of 5,10 Methylene tetrahydrofolate reductase (MTHFR): an international study of representative populations. Inviato a *American Journal of Epidemiology*.

Geographic variations of cleft palate in Europe: implications for genetic research strategy. Inviato al *British Medical Journal*.

International Study of Sex ratio of Malformed Infants. Inviato a *American Journal of Medical Genetics*.

Occupazione parentale in agricoltura e malformazioni congenite: studio multicentrico in Italia. *XXV Riunione Annuale Associazione di Epidemiologia*. Venezia, 3-5 ottobre 2001.

Parental occupation in agriculture and risk of hypospadias: a multicentre case-control study in Italy. *Atti del 6th European Symposium on Prevention of Congenital Anomalies*. Catania, 1-4 giugno 2001. p. 1-4.

Parental occupation in agriculture and risk of congenital malformations: a multicentre case-control study in Italy. *Joint Conference of the Society for Social Medicine and the International Epidemiological Association*. Oxford, 12-15 Settembre 2001.

Linee guida per la sorveglianza dei difetti congeniti nella Regione Campania. Delibera GR n.2254 dell'8 aprile 1994. *Bollettino Ufficiale Regione Campania* n.26, 23 maggio 1994. p. 17386-17393.

Linee guida sulla diagnosi prenatale e sulla corretta applicazione dell'art.6, legge 194/78. Delibera GR n.1555 dell'10 marzo 2000. *Bollettino Ufficiale Regione Campania* n.19, 17 aprile 2000. p. 175-181.

Linee guida per il flusso informativo del Registro campano dei Difetti Congeniti (modifica DGR 2254 dell'8/4/94). Delibera GR n.4388 del 20 settembre 2001. *Bollettino Ufficiale Regione Campania* n. 52, 8 ottobre 2001. p. 451-462.

Scarano G, et al. *Rapporto sulla sorveglianza in Campania 1991*. Registro Campano Malformazioni Congenite – Regione Campania Assessorato alla Sanità, Osservatorio Epidemiologico Regionale, Napoli; 1993.

Scarano G, et al. *Rapporto sulla sorveglianza in Campania 1992*. Registro Campano Malformazioni Congenite – Regione Campania Assessorato alla Sanità, Osservatorio Epidemiologico Regionale, Napoli; 1994.

Scarano G, et al. *Rapporto sulla sorveglianza in Campania 1993*. Registro Campano Difetti Congeniti – Regione Campania Assessorato alla Sanità, Osservatorio Epidemiologico Regionale, Napoli; 1995.

Scarano G, et al. *Rapporto sulla sorveglianza in Campania 1994 e 1995*. Registro Campano Difetti Congeniti – Regione Campania Assessorato alla Sanità, Osservatorio Epidemiologico Regionale, Napoli; 1997.

Scarano G, et al. *Difetti Congeniti in Campania: 1993-1997*. Registro Campano Difetti Congeniti – Regione Campania Assessorato alla Sanità, Osservatorio Epidemiologico Regionale, Napoli; 1999.

Scarano G, et al. *Rapporto annuale Difetti Congeniti in Campania: 1998-1999*. Registro Campano Difetti Congeniti – Regione Campania Assessorato alla Sanità, Osservatorio Epidemiologico Regionale, Napoli; 2001.

ISMAC

Bianca S, and Ettore G. The relationship between neural tube defect or congenital cardiovascular malformations and spontaneous

us abortion in a previous pregnancy. *Frontiers in Fetal Health* 1999;1(6):17.

Bianca S, Bianca M, Bonaffini F, Ettore G. The role of maternal reproductive history in the etiology of neural tube defects. *Medical Hypotheses* 2002;58:113-114.

Bianca S, Bianca M, Ettore G. Oesophageal Atresia and Down Syndrome. *Down's syndrome, research and practice : the journal of the Sarah Duffen Centre / University of Portsmouth* 2002;8:29-30.

Bianca S, Bianca M, Ettore G. Sex ratio imbalance and Down's syndrome. *Journal of perinatal medicine* 2001;29:266-267.

Bianca S, Caruso-Nicoletti M, Li Volti G, Mancuso M, Li Volti S. An isolated syndrome of renal, genital and feet malformations. *Annales de genetique* 2001;44:121-123.

- Bianca S, Ettore G. Sex Ratio imbalance in transposition of the great arteries and possible agricultural environmental risk factors. *Images Paediatr Cardiol* 2001;8:10-14.
- Bianca S, Ettore G. Anorectal Malformations and Down Syndrome. *Paediatric and perinatal epidemiology* 2000;14:372.
- Bianca S, Ettore G, Guarnera S. Management of Fetal Supraventricular Tachyarrhythmia with Non Immune Hydrops. *Frontiers in Fetal Health* 2000;2(1/2):6.
- Bianca S, Ettore G, Guarnera S, Meli S, Mollica F. The relationship between congenital cardiovascular malformations and spontaneous abortion in preceding pregnancy. *Paediatric and perinatal epidemiology* 1999;13:236.
- Bianca S, Ettore G, Meli S, Mollica F. The role of postnatal diagnosis in a Birth Defects Surveillance System: The experience of the Sicilian Registry. *Frontiers in Fetal Health* 1999;1(2):10.
- Clementi M, Bianca S, Benedicenti F, Tenconi R and the Working Group on Down Syndrome. Down Syndrome and Parity. *Community genetics* 1999;2:18-22.
- Ettore G, Guarnera S and Bianca S. Diagnosis and management of non-immune hydrops fetalis. *Prenatal diagnosis* 1998;18:1213.
- Meli S. Il Registro Siciliano delle Malformazioni Congenite è nato dopo dieci anni di gestazione tormentata. *L'Informatore ASMAC* 1992;6(3):2-4.
- Mollica F. Struttura generale del registro I.S.MA.C. *L'Informatore ASMAC* 1992;6(4):10.
- Stoll C, Wiesel A, Queisser-Luft A, Froster U, Bianca S, Clementi M and Euroscan study group. Evaluation of prenatal diagnosis of limb reduction deficiencies. *Prenatal diagnosis* 2000;10:811-818.

GLOSSARIO

Le definizioni dei difetti congeniti presenti nel glossario sono state tratte dai seguenti testi e siti internet:

- Buyse ML. *Birth defects encyclopedia*. Dover, MA: Center for Birth Defects Information Services, Inc; 1990.
- Centro delle malattie rare Regione Veneto, Registro delle malattie rare. *Elenco delle malattie rare*. Dipartimento di pediatria di Padova. Disponibile all'indirizzo http://malattierare.pediatria.unipd.it/pagine_statiche/index.htm.
- International Clearinghouse for Birth Defect Monitoring System. *Annual report 2000 with data 1998*. Roma: International Centre of Birth Defect; 2000.
- Mastroiacovo P, Dallapiccola B, Andria G, Camera G, Lungarotti MS. *Difetti congeniti e sindromi malformative*. Milano: McGraw-Hill; 1990.
- Mazzerà E. *Le cardiopatie congenite in età pediatrica*. Ospedale Pediatrico Bambino Gesù. Disponibile all'indirizzo: <http://www.opbg.net/sitoweb/cardio.nsf/>.
- Meli P, Spagnolo A, Gruppo dei Registri italiani sulle malformazioni congenite. *Sorveglianza delle malformazioni congenite in Italia (1986-1990). Revisione e standardizzazione delle metodologie di rilevamento e risultati dell'esperienza collaborativi con i Registri italiani*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 1993. (Rapporti ISTISAN 93/39).
- Telethon. *Informazioni sulle malattie genetiche e rare*. Comitato Telethon Fondazione Onlus. Disponibile all'indirizzo http://www.telethon.it/informagene/lista_malattie.asp.

Acondroplasia

Malattia genetica caratterizzata da un mancato sviluppo armonico della cartilagine di accrescimento delle ossa lunghe degli arti. La cartilagine di accrescimento è quella parte dell'osso che nel bambino non è ancora saldata e che permette l'allungamento progressivo dell'osso stesso. La malattia provoca perciò gravi disturbi della crescita e risulta in una forma di nanismo (nanismo acondroplastico).

Agenesia renale

Difetto congenito caratterizzato da assenza dei reni e degli ureteri o presenza di abbozzi embrionari renali. All'esame obiettivo si osserva: deficit di accrescimento; cute sovrabbondante e disidratata; facies (appiattita e grinzosa con aspetto vecchieggiante, ipertelorismo, radice nasale appiattita, microstomia, micrognazia, ecc.); estremità relativamente voluminose con deformazioni; ipoplasia polmonare costante e marcata.

Anencefalia

Difetto congenito caratterizzato da assenza parziale o totale delle ossa della volta cranica e della corrispondente cute dello scalpo, con esposizione di tessuto cerebrale degenerato. L'encefalo può essere assente del tutto o può essere estremamente rudimentale ed apparire come un bottone di tessuto fortemente vascolarizzato che contiene a volte neuroni, glia e plessi corioidei. Può essere distinta una forma completa (olo-anencefalia) in cui sono assenti tutte le strutture della volta cranica, ed una forma parziale (mero-anencefalia) dove l'occipitale è presente con integrità del forame.

Anoftalmia

Assenza uni o bilaterale dei bulbi oculari con presenza costante delle palpebre e dei muscoli motori, in quanto la loro origine è diversa da quella del bulbo oculare. L'esame clinico non consente di distinguere l'anoftalmia dalla microftalmia estrema (abbozzo microscopico di tessuto oculare) che possono essere differenziate solo tramite esame istologico. Il termine anoftalmia clinica comprende l'anoftalmia vera e propria e la microftalmia estrema e va usato qualora il bulbo oculare sembri assente.

Anotia/Microtia

Anotia e microtia rappresentano gradi diversi dello stesso difetto caratterizzato da:

- iposviluppo del padiglione auricolare di grado variabile che comprende: padiglione molto piccolo a struttura conservata; completa disorganizzazione strutturale delle sue componenti; completa assenza del padiglione auricolare (anotia);
- atresia del meato uditivo esterno con condotto stenotico o atresico;
- anomalie dell'orecchio che danno luogo a sordità;
- ipoplasia più o meno marcata della branca mandibolare omolaterale.

Arinencefalia

Malformazione del cervello caratterizzata da incompleta lobazione di vario grado degli emisferi cerebrali. Il primo tratto del nervo olfattivo può essere assente.

Artrogriposi

Il difetto congenito è caratterizzato da: contratture articolari che generalmente coinvolgono simmetricamente quattro arti; rotazione interna delle spalle, gomiti fissati in estensione, polsi flessi; anche generalmente dislocate, ginocchia o flesse o estese, piedi in equino-varo; angioma piano del volto. La muscolatura degli arti colpiti è molto ipoplasica, rimpiazzata da tessuto fibroso o adiposo. Gli arti possono presentarsi di dimensioni differenti e nel tempo la crescita degli arti colpiti può essere ridotta.

Associazione CHARGE

Il nome CHARGE trae origine dall'acronimo delle iniziali dei difetti più comuni presenti in questi casi:

- C: Coloboma (difetto visivo);
- H: Heart defects (difetti cardiaci);
- A: Atresia delle coane;
- R: Ritardo mentale, di crescita e/o sviluppo;
- G: Genital and urinary abnormalities (malformazioni dell'apparato genitale ed urinario);
- E: ear (orecchio) (malformazioni dell'orecchio interno ed esterno).

Associazione VATER

L'acronimo VATER è utilizzato per descrivere l'associazione di anomalie vertebrali, atresia o stenosi anale, fistola tracheoesofagea, malformazioni a carico del radio e dei reni. Alcuni autori hanno esteso l'acronimo a VACTERL per includere difetti cardiaci e malformazioni degli arti non riguardanti il radio. (R.M. Winter, M. Baraitser, London Dysmorphology Database, Oxford Medical Databases, 2000).

Atresia ano-rettale

Difetto congenito caratterizzato da assenza dell'ano o da comunicazione tra ano e retto o da stenosi serrata del canale anale, con o senza fistola con gli organi vicini. Il retto non si è sviluppato caudalmente e non si fonde con l'abbozzo anale. Esistono di conseguenza due tipi di difetti di malformazioni:

- le forme alte in cui il moncone rettale non ha contatti con il muscolo elevatore dell'ano,
- le forme basse in cui il retto è inserito correttamente nell'elevatore dell'ano ma non è presente la canalizzazione dell'ano e del retto.

Atresia coane

Le coane sono quel tratto dell'apparato respiratorio che, dalle narici, passa alla gola permettendo di respirare attraverso il naso. Nei bambini con atresia delle coane, questi passaggi sono ostruiti (atresia) o molto stretti (stenosi). Il difetto è correggibile chirurgicamente ma spesso sono necessari più interventi.

Atresia esofagea

Difetto congenito caratterizzato da atresia dell'esofago, per cui l'esofago risulta diviso in due monconi variamente distanti e non comunicanti tra loro ma che possono comunicare tramite fistola con la trachea. La distensione addominale può essere imponente. La presenza di una fistola tracheo-esofagea contribuisce ad un peggioramento della respirazione. Infatti una grande quantità di aria giunge allo stomaco, anziché ai polmoni, a causa della fistola stessa.

Atresia intestino tenue

Completa ostruzione o atresia del lume di un segmento dell'intestino tenue. Il difetto può comprendere una singola area o più aree dell'intestino. Il caso malformato mostra una notevole distensione addominale, vomito biliare e chiusura dell'alvo al meconio. È possibile l'emissione di feci mucose, più o meno tinte. Il difetto congenito non comprende l'atresia duodenale.

Canale atrio-ventricolare

Questo difetto congenito comprende quello spettro di malformazioni che derivano dall'alterato sviluppo dei cuscinetti endocardici. Nel canale atrio ventricolare completo la parte inferiore del setto interatriale e la parte superiore del setto interventricolare sono malformate ed anche il piano delle valvole atrio-ventricolari (tricuspide e mitrale) è alterato. Ne deriva una comunicazione tra i due atri associata a una comunicazione tra i due ventricoli ed alla presenza di una valvola atrio-ventricolare unica, che generalmente è insufficiente.

Coartazione aorta

Malformazione congenita caratterizzata da un restringimento dell'aorta localizzato, nella maggior parte dei casi, all'istmo aortico (tratto di aorta alla fine dell'arco aortico), dopo l'origine dell'arteria che va al braccio sinistro (succlavia). Un restringimento a tale livello ostacola il flusso di sangue diretto al settore inferiore del corpo.

Cuore sinistro ipoplasico

Grave insufficiente sviluppo del ventricolo sinistro conseguente ad una lesione ostruttiva valvolare e vascolare del lato sinistro del cuore. Il ventricolo sinistro è piccolo o assente, l'atrio sinistro è piccolo, le valvole mitrale e aortica sono atresiche o gravemente ipoplasiche.

Difetti degli arti

Difetti congeniti caratterizzati da assenza o severa ipoplasia delle strutture scheletriche. In base alla sede del difetto si riconoscono:

- *terminale trasverso*: assenza delle strutture distali dell'arto (o degli arti) con strutture prossimali più o meno normali.
- *intercalare*: assenza o severa ipoplasia delle strutture prossimali (omero e femore) e/o distali (radio e ulna o tibia e fibula) con mani e piedi normali o malformati. La presenza di strutture ossee distali distingue il difetto intercalare dal terminale trasverso.
- *longitudinale*: assenza o severa ipoplasia della parte laterale di un arto:
 - preassiale: sono considerate strutture preassiali il pollice, il primo metacarpo e il radio, o l'alluce, il primo metatarso e la tibia.
 - postassiale: sono considerate strutture postassiali il mignolo, il quinto metatarso e l'ulna, o il quinto metacarpo e la fibula.

Encefalocele

Difetto congenito caratterizzato da protrusione attraverso soluzioni di continuità della volta cranica, di meningi e/o tessuto cerebrale. In base alla sede si riconosce: encefalocele mediano-anteriore (naso-

frontale), encefalocele mediano-parietale (al vertice), encefalocele mediano-posteriore (in sede occipitale), encefalocele laterale atipico.

Epispadia

L'epispadia è il risultato di una alterata fusione dei tubercoli genitali. L'uretra si apre sulla parte superiore (dorsale) del pene ed è aperta a doccia per tutto o parte di esso. Il pene è fortemente incurvato e di dimensioni ridotte. Se l'uretra è aperta per un solo tratto della parte superiore del pene si tratta di epispadia incompleta, se invece l'uretra è aperta sino al collo vescicale si tratta di epispadia completa con incontinenza urinaria.

Ernia diaframmatica

Il difetto congenito è caratterizzato dalla dislocazione degli organi addominali nel torace attraverso un difetto del diaframma. L'ernia diaframmatica si determina per un'imperfetta formazione e/o fusione della membrana pleuro-peritoneale cui consegue un difetto del diaframma di grandezza variabile, solitamente monolaterale. Le ernie diaframmatiche vengono classificate in base alla localizzazione del difetto: posterolaterali, retrosternali, paraiaiale e di destra.

Estrofia vescica

Difetto congenito caratterizzato da ernia della vescica o parte di essa attraverso un'breccia della parete addominale localizzata sotto l'ombelico. Nella forma incompleta può essere esposta solo la parte superiore della vescica e la cute al pube è integra (forma incompleta superiore), oppure la breccia è localizzata nel tratto addominale più basso ed è esposta la parte inferiore della vescica (forma incompleta inferiore). La forma completa, che si osserva nel 95% dei casi, è caratterizzata da separazione dei rami pubici e la vescica e l'uretra sono completamente esposte. Il pene si appoggia rovesciato sulla regione tra i muscoli retti separati.

Gastroschisi

Difetto congenito caratterizzato dalla erniazione del contenuto addominale attraverso un difetto della parete addominale, laterale ad un cordone ombelicale integro. La gastroschisi è quindi un difetto della parete addominale. I visceri non sono mai ricoperti da membrane.

Microftalmia

Il termine, che significa occhio di piccole dimensioni, comprende una grande varietà di condizioni: dalla vera e propria microftalmia con normali strutture oculari, alla più comune microftalmia colobomatoso da involuzione della vescica ottica o da anomalia della chiusura della fessura embrionale, alla microftalmia complicata il cui quadro è estremamente variabile per le numerose cause che la determinano.

Onfalocele

Difetto congenito caratterizzato da erniazione del contenuto addominale attraverso l'anello ombelicale il cui rivestimento può rimanere integro o presentarsi lacerato. L'onfalocele deve quindi essere considerato come un difetto dell'ombelico. Il contenuto addominale erniato, ricoperto da una duplice membrana, peritoneo all'interno e membrana amniotica all'esterno, può essere costituito da una o più anse intestinali di solito malrotate, a volte atresiche, del fegato, milza, pancreas.

Osteocondrodisplasia

Con il nome di osteocondrodisplasie (OCD) si indica un gruppo eterogeneo di malattie genetiche dello scheletro in cui si assiste ad uno sviluppo anormale delle ossa e delle cartilagini, con conseguenti disturbi della crescita e dello sviluppo. Le OCD comprendono circa 200 malattie diverse, distinte in base alle caratteristiche cliniche, radiologiche e genetiche.

Polidattilia

Difetto congenito caratterizzato dalla presenza di dita soprannumerarie, complete o solo abbozzate alle mani e/o ai piedi. In base alla sede si riconoscono:

- *polidattilia preassiale*: il difetto interessa la parte mediale della mano (radiale) o del piede (tibiale);
- *polidattilia postassiale*: il difetto interessa la parte laterale della mano (ulnare) o del piede (peroneale).

Rene policistico

Malformazione congenita caratterizzata da molteplici cisti nel rene. Comprende il rene policistico infantile, il rene multicistico, altre forme di rene cistico e di rene cistico non specificato. Esclude il rene cistico singolo.

Sequenza di Prune Belly

Malformazione congenita complessa caratterizzata da una carenza di muscolo addominale e da ostruzione/distensione urinaria. Può essere causata dall'ostruzione uretrale secondaria all'atresia delle valvole uretrali posteriori o dall'atresia uretrale. Nel feto affetto la carenza di muscolo addominale può non risultare evidente. Può essere associata con testicolo ritenuto, piede torto e difetti degli arti.

Sesso indeterminato

Difetto congenito caratterizzato da ambiguità genitale alla nascita che non consente la determinazione fenotipica del sesso. Comprende pseudo e vero ermafroditismo del maschio e della femmina.

Sindrome da teratogeni

Insieme di condizioni causate da agenti teratogeni documentati (agenti biologici quali: toxoplasma, virus della rosolia, varicella, citomegalovirus, herpes tipo 2, parotite, sifilide, listeriosi; agenti chimici e fisici, farmaci).

Sindrome di Beckwith-Wiedemann

Sindrome caratterizzata principalmente da ernia ombelicale, macroglossia, gigantismo e secondariamente da visceromegalia, ipoglicemia, malformazioni a carico delle orecchie, ecc. (Medline Thesaurus). Le anomalie maggiori comprendono macroglossia, difetti della parete addominale, ipoglicemia, visceromegalia (a carico di fegato, milza, reni e ghiandole surrenali) e gigantismo, presenti spesso, ma non sempre, alla nascita. Le manifestazioni sono comunque diverse, e questo rende conto delle molte osservazioni riguardo la variabilità della penetranza. (R.M. Winter, M. Baraitser, London Dysmorphology Database, Oxford Medical Databases, 2000).

Sindrome di Cornelia de Lange

La sindrome di Cornelia de Lange è una rara sindrome malformativa contraddistinta da ritardo mentale, bassa statura, anomalie degli arti e caratteristiche craniofacciali peculiari. La sindrome prende il nome da Cornelia de Lange, pediatra tedesca, che nel 1933 descrisse due bambini nei quali individuò un quadro clinico nuovo e particolare, non precedentemente descritto nella letteratura medica. Essa stessa più tardi descrisse un ulteriore caso con la sindrome e i risultati di un esame autoptico in uno dei due casi originari, che nel frattempo era deceduto. La sindrome talvolta è chiamata anche di Brachmann-de Lange.

Sindrome di Goldenhar

La Sindrome di Goldenhar è caratterizzata da microsomia emifacciale o bilaterale, microtia, schisi facciale laterale, cisti dermoidi epibulbari e/o fissurazioni della palpebra superiore e anomalie vertebrali. Possono essere associate anche anomalie cardiache, renali e del sistema nervoso centrale. Sono state descritte anche fistole tracheo-esofagee con o senza atresia esofagea e malformazioni polmonari con ipoplasia, aplasia e anomala segmentazione.

Sindrome di Poland

Il difetto congenito è caratterizzato da:

- agenesia del fascio sterno-costale del pettorale unilaterale. Nel 70% dei casi è associata agenesia del piccolo pettorale. Il fascio clavicolare del muscolo può essere ipertrofico con conseguente formazione di pterigio ascellare anteriore. Per alcuni casi lo sviluppo mammario è asimmetrico per ipo-aplasia della ghiandola e/o del capezzolo e del tessuto sottocutaneo;
- brachisindattilia omolaterale, occasionalmente oligodattilia.

Sindrome di Down

Disordine cromosomico associato a un'extracromosomia 21 o ad un'effettiva trisomia 21. Le manifestazioni cliniche includono ipotonia, bassa statura, brachicefalia, epicanto, macchie di Brushfield nell'iride, lingua protrudente, orecchie piccole, mani piccole e larghe, clinodattilia del quinto dito, plica scimmiesca e ritardo mentale da moderato a severo. A questa condizione si associano anche malformazioni cardiache e gastrointestinali, un marcato aumento dell'incidenza della leucemia e la variante giovanile del morbo di Alzheimer. Il quadro patologico include anche ammassi neurofibrillari neuronali e deposizione della proteina beta-amiloide, similmente al morbo di Alzheimer.

Spina bifida

Difetto congenito caratterizzato da protrusione o esposizione all'esterno, attraverso una mancata saldatura degli archi posteriori vertebrali, di tessuto midollare spinale e/o delle meningi. A volte tale formazione erniosa è ricoperta da cute o, più spesso da una esile membrana. Ai fini epidemiologici non viene considerata la spina bifida occulta. In base alla sede si riconosce: spina bifida cervicale, spina bifida toracica, spina bifida toraco-lombare, spina bifida lombare, spina bifida lombo sacrale, spina bifida sacrale.

Tetralogia di Fallot

Malformazione cardiaca congenita cianogena caratterizzata da:

- stenosi polmonare, generalmente di tipo infundibolare. La stenosi valvolare si verifica in associazione con il restringimento infundibolare nel 25% dei pazienti;
- difetto setto interventricolare (DIV) sottocrestale di ampio diametro che si avvicina a quello dell'orificio aortico. Poiché il DIV è grande, variazioni nello stato fisiologico dipendono dalla severità della stenosi infundibolare, che è il regolatore primario del flusso sanguigno polmonare;
- aorta a cavaliere sopra il difetto settale, destroposta fino al 75% del suo orificio; un arco aortico destro è presente nel 25% dei pazienti;
- ipertrofia ventricolare destra.

Trasposizione grossi vasi

Malformazione complessa, caratterizzata da impianto anomalo dell'aorta, che nasce dal ventricolo morfologicamente destro, anteriormente e a destra dell'arteria polmonare, che parte dal ventricolo morfologicamente sinistro e posteriormente (destro-trasposizione).

Trisomia 13

La trisomia 13 (detta anche sindrome di Patau) è causata dalla presenza di 3 copie del cromosoma 13, anziché di 2 copie. Alcune delle principali caratteristiche di questa sindrome sono: ritardo di crescita, grave ritardo mentale, malformazioni multiple: difetti cranio-facciali e malformazioni oculari, polidattilia, cardiopatie congenite, anomalie renali, anomalie dei genitali, malformazioni addominali.

Trisomia 18

La sindrome di Edwards (trisomia 18) è causata dalla presenza di 3 copie del cromosoma 18, anziché di 2 copie. I casi più tipici presentano diverse anomalie: grave ritardo di crescita intrauterino, dolicocefalia, micrognazia, orecchie ad impianto basso retrorotote e dismorfiche, sterno corto, bacino stretto, tipica sovrapposizione delle dita delle mani, piedi a "piccozza", archi sui polpastrelli.

*Presidente dell'Istituto Superiore di Sanità
e Direttore responsabile: Enrico Garaci*

*Coordinamento redazionale:
Paola De Castro e Sandra Salinetti*

*Stampato dal Servizio per le Attività Editoriali
dell'Istituto Superiore di Sanità, Viale Regina Elena, 299 - 00161 ROMA*

*La riproduzione parziale o totale dei Rapporti e Congressi ISTISAN
deve essere preventivamente autorizzata.*

Reg. Stampa - Tribunale di Roma n. 131/88 del 1° marzo 1988

Roma, dicembre 2002 (n. 4) 11° Suppl.

*La responsabilità dei dati scientifici e tecnici
pubblicati nei Rapporti e Congressi ISTISAN è dei singoli autori*