



REGIONE DEL VENETO



Registro NEI



# REGISTRO NEI DELLE MALFORMAZIONI CONGENITE

Riunione Annuale  
15 Novembre 2013

I risultati riportati in questo fascicolo sono stati ottenuti grazie all'attività di tutti i reparti di Neonatologia, Pediatria, Ostetricia e Ginecologia degli Ospedali della Regione del Veneto.

Hanno inoltre collaborato i Servizi di Genetica Medica, i Pediatri di libera scelta e i Medici di medicina generale che lavorano sul territorio.

## INDICE

INTRODUZIONE .....	1
U.O.C. GENETICA CLINICA ED EPIDEMIOLOGICA .....	3
REGISTRO NORD-EST ITALIA DELLE MALFORMAZIONI .....	4
RISULTATI - REGIONE DEL VENETO 2007-2011 .....	5
IL SERVIZIO DI INFORMAZIONE TERATOLOGICA (SIT) DI PADOVA.....	13
RISULTATI DELL'ATTIVITÀ DEL SIT DI PADOVA.....	14



# INTRODUZIONE

## MALFORMAZIONI CONGENITE

Le Malformazioni Congenite sono difetti dello sviluppo che possono essere identificati in epoca prenatale, neonatale o in età pediatrica.

La loro frequenza è pari a circa 3% in epoca neonatale e circa 6% in età pediatrica.

Possono essere isolate o multiple (in circa il 15% dei casi) costituendo una condizione sindromica.

La proporzione di sindromi malformative varia da malformazione a malformazione.

In circa il 50% dei casi la causa della malformazione, soprattutto se isolata, non è identificabile, e quando identificata nel 70-80% è dovuta ad una malattia genetica. Nella restante proporzione di casi è dovuta a malattie materne o ad esposizione prenatale ad agenti teratogeni.

Tra le malformazioni da causa non nota vi sono alcune condizioni che si ritiene siano dovute all'interazione di fattori genetici e non genetici (come i Difetti del Tubo Neurale, le schisi facciali e le malformazioni cardiovascolari) e che hanno un rilevante impatto sulla salute pubblica in termini di morbilità e mortalità.

La ricerca in campo genetico in questi ultimi anni, con le nuove tecniche diagnostiche, soprattutto con l'analisi di riarrangiamenti genomici tramite *array-CGH* e *Next Generation Sequencing* (NGS) ha consentito di individuare nuovi geni responsabili di difetti congeniti aumentando le capacità diagnostiche, rivoluzionando la classificazione clinica di molte sindromi malformative e individuando nuove associazioni sindromiche.

Complessa e di difficile attuazione è la prevenzione primaria delle malformazioni atte ad individuare e ad eliminare i fattori causali, anche se importanti progressi sono stati fatti nell'individuare i fattori ambientali (farmaci o altri agenti chimici, fisici ed infettivi) che da soli o unitamente alla componente genetica sono responsabili delle malformazioni. Da alcuni anni è inoltre attiva una campagna di sensibilizzazione indirizzata alla popolazione femminile in età fertile per l'assunzione volontaria di Acido Folico in epoca preconcezionale finalizzata alla riduzione dell'incidenza di malformazioni congenite, in particolare Difetti del Tubo Neurale.

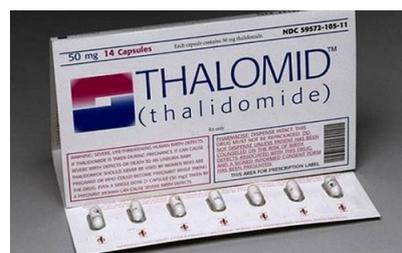
Da tempo nel Veneto ed in Italia sono consolidate le procedure di prevenzione secondaria tese a diagnosticare le malformazioni in epoca prenatale per fornire adeguate informazioni prognostiche ai genitori, consentire loro una decisione informata e programmare gli interventi medici e chirurgici in epoca prenatale e postnatale.

Va sottolineato che una delle conseguenze della diagnostica prenatale invasiva e non invasiva è la riduzione di frequenza alla nascita di alcune malformazioni, come i Difetti del Tubo Neurale, sindromi malformative complesse e cromosomiche, correlata all'interruzione volontaria di gravidanza (Legge 194/1978).

## TERATOGENI

Si definisce “Teratogeno” qualunque fattore in grado di produrre alterazioni di forma e/o di funzione nel feto esposto. Possono essere Agenti Infettivi (virus della Rosolia, Citomegalovirus, Varicella), Agenti Fisici (Radiazioni Ionizzanti), Agenti chimici (pesticidi), Fattori metabolici e/o patologie materne (Diabete).

La tragedia legata all'assunzione del Talidomide negli anni '60 ha messo drammaticamente in evidenza come i fattori ambientali possano determinare anomalie congenite nei nati esposti durante la gravidanza. Di conseguenza sono state stimulate la ricerca di base e la sperimentazione sugli animali di laboratorio e successivamente sono iniziati studi epidemiologici e clinici sui fattori ambientali coinvolti nel determinismo delle anomalie congenite.



In anni più recenti, nei paesi occidentali dove si è raggiunto un considerevole miglioramento delle condizioni socio-economiche e sanitarie con conseguente riduzione dei rischi ostetrici per la gestante e neonatali per il feto, l'attenzione si è concentrata anche su possibili esposizioni a farmaci, sostanze chimiche correlate all'attività lavorativa e all'alimentazione.

Nonostante questo enorme sviluppo di conoscenze in ambito scientifico, l'esposizione ad una sostanza teratogena o potenzialmente teratogena in corso di gravidanza rappresenta tuttora un motivo di ansia per le donne ed un'urgenza di particolare complessità per il medico (di medicina generale o specialista) a cui sono richieste informazioni sul possibile effetto della sostanza sulla riproduzione e sullo sviluppo del prodotto del concepimento.

L'esposizione in gravidanza a Farmaci e a Radiazioni Ionizzanti rappresentano alcune delle maggiori cause di preoccupazioni e timori nella donna e/o nella coppia.

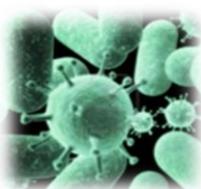
FARMACI



FUMO – ALCOOL



VIRUS



RADIAZIONI IONIZZANTI



MALATTIE MATERNE



Negli anni '80 sono stati istituiti in Europa i **Servizi di Informazione Teratologica (SIT)** in cui operano équipe multidisciplinari. Lo scopo dei SIT è di fornire alle donne/coppie e ai medici informazioni adeguate, aggiornate e “personalizzate” sui rischi dell'esposizione a teratogeni in gravidanza.

## **U.O.C. GENETICA CLINICA ED EPIDEMIOLOGICA PADOVA**

L'Unità Operativa Complessa (U.O.C.) di Genetica Clinica ed Epidemiologica svolge attività integrata di clinica e di laboratorio per la diagnosi di malattie genetiche e malformative in età pediatrica ed adulta.

L'Unità Operativa svolge le seguenti attività cliniche, rivolte a pazienti esterni e ricoverati presso l'Azienda Ospedaliera - Università di Padova:

- Visita e Consulenza specialistica di controllo e follow-up per malattie genetiche e rare che richiedono controlli medici ripetuti e per le quali è possibile la prevenzione delle principali complicazioni; comprende valutazioni mediche e genetiche che consistono nella formulazione o conferma della diagnosi delle diverse malattie genetiche e rare.
- Visita e Consulenza specialistica per coppie in GRAVIDANZA portatrici e/o affette da malattie genetiche e rare o con diagnosi fetale di malformazione o anomalie cromosomico-genetiche che richiedono la valutazione di un rischio riproduttivo.
- Visita e Consulenza specialistica per feti e neonati con malformazioni su richiesta delle U.O.C. di Ostetricia e Ginecologia/Neonatologia dell'Azienda Ospedaliera di Padova per eventuale valutazione successiva del rischio riproduttivo nella coppia.
- Centro di Riferimento nazionale per Consulenza specialistica di diagnosi e follow-up per la NEUROFIBROMATOSI per i pazienti e le loro famiglie che richiedono controlli medici ripetuti e per le quali è possibile la prevenzione delle principali complicazioni.
- Consulenza specialistica di teratologia clinica, rivolta a donne/uomini venuti a contatto con sostanze teratogene (farmaci, radiazioni ionizzanti, agenti infettivi) o supposte tali. La consulenza prende in considerazione per ogni sostanza il rischio di danno al feto.

A questa Unità Operativa afferiscono inoltre:

- Il Centro Regionale di riferimento delle malformazioni congenite (DGRV n. 5990 del 28/12/1998 e DGRV n. 4532 del 28/12/2007)
- Il Centro per l'Informazione Genetica (CEPIG) (DDG n. 155 del 25/02/2002)

La U.O.C. è sede della Scuola di Specializzazione in Genetica Medica dell'Università di Padova.

L'attività diagnostica clinica è supportata da un Laboratorio di Citogenetica Classica e Molecolare e da un Laboratorio di Biologia Molecolare, dedicato a malattie genetiche (neurofibromatosi, malattie genomiche, neurologiche, metaboliche e mitocondriali).

Il personale universitario e ospedaliero svolge un'intensa attività didattica con insegnamenti di Genetica Umana e Medica nell'ambito dei corsi triennali, specialistici e delle scuole di specialità della Scuola di Medicina dell'Università di Padova.

La Ricerca di Base e Applicata è documentata da numerose pubblicazioni su riviste internazionali negli ultimi 30 anni.

La ricerca di base riguarda l'analisi di mutazioni sul DNA fetale libero nel sangue materno, la neurofibromatosi, le malattie mitocondriali e lo sviluppo di organismi-modello (lievito, *C. elegans*) per lo studio degli errori congeniti del metabolismo.

La ricerca applicata riguarda l'epidemiologia descrittiva e valutativa delle malformazioni congenite, lo studio della storia naturale e della correlazione tra genotipo e fenotipo di malattie genetiche (in particolare la Neurofibromatosi tipo 1 ed alcune sindromi malformative), lo studio dello spettro fenotipico delle sindromi neuro-cardio-facio-cutanee (in particolare la sindrome Noonan) e l'analisi prospettica del rischio malformativo correlato ad esposizione a teratogeni in gravidanza (in particolare Metimazolo e Paroxetina).

## **REGISTRO NORD-EST ITALIA DELLE MALFORMAZIONI**

Centro Regionale di Riferimento, Regione Veneto (DGRV n. 5990 del 28/12/1998)  
Azienda Ospedaliera di Padova

Il REGISTRO NORD-EST ITALIA delle malformazioni congenite (NEI) svolge un'attività di sorveglianza, epidemiologia descrittiva, analitica e valutativa delle malformazioni congenite rilevate nelle regioni del Nord-Est Italia ed in particolare nel Veneto.

Oggetto di tale attività di sorveglianza sono i nati vivi e morti con malformazione congenita e i feti con anomalie morfologiche la cui gravidanza è stata interrotta ai sensi della legge 194/78.

Il registro NEI effettua inoltre studi epidemiologici stimando separatamente e congiuntamente la frequenza neonatale e prenatale di alcune specifiche malformazioni congenite e/o sindromi malformative.

Lo studio epidemiologico delle malformazioni congenite è coordinato dall'Istituto Superiore di Sanità che prevede la possibilità di un confronto, su specifiche segnalazioni, con altri network nazionali ed internazionali.

### **Metodo di rilevamento**

Il registro NEI effettua il rilevamento utilizzando varie fonti e aggiornando costantemente la tipologia delle schede di registrazione.

Le varie fonti di registrazione del registro NEI sono:

- scheda di registrazione neonatale (compilata dal pediatra/neonatólogo);
- scheda di registrazione delle gravidanze interrotte per anomalia fetale (IVG) (compilata dall'ostetrico della sede dove avviene l'interruzione della gravidanza). Nel caso dell'AO di Padova, il personale della U.O.C. di Genetica Clinica ed Epidemiologica viene specificatamente contattato per la valutazione del feto malformato dalle U.O.C. di Ginecologia ed Ostetricia;
- scheda di accertamento multiplo di registrazione postnatale;
- schede di dimissione ospedaliera (SDO) per malformazione.

La valutazione ed elaborazione dei dati ricavati dalle diverse fonti viene effettuata dall'equipe del Registro NEI (Genetisti clinici con esperienza in sindromi malformative e Statistico).

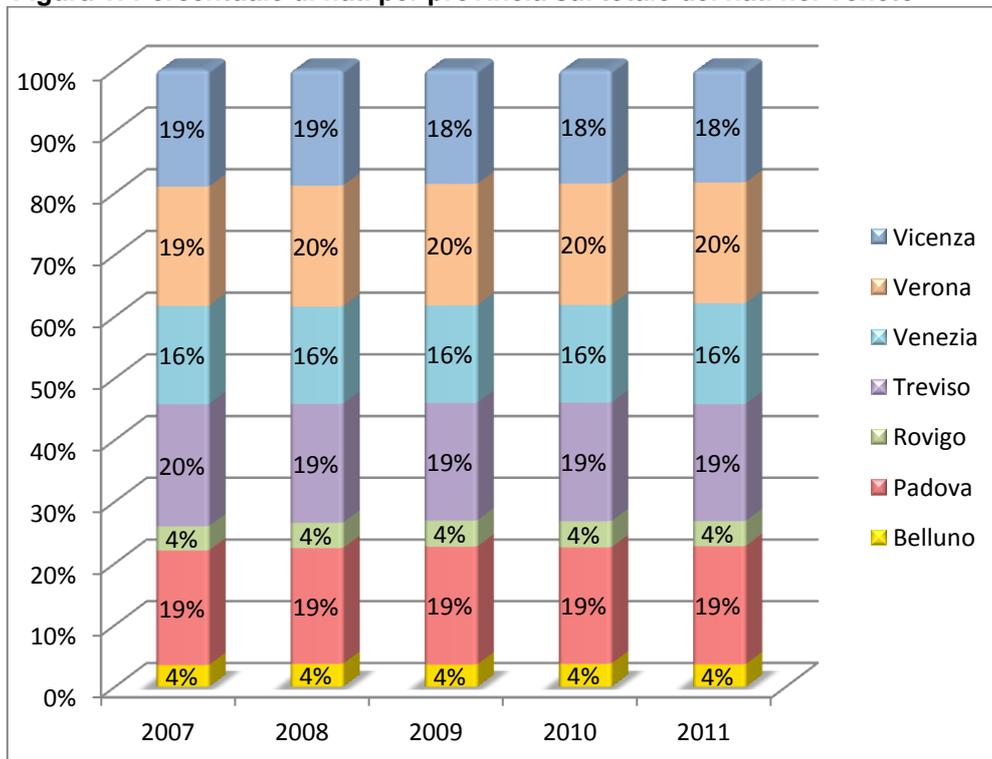
## RISULTATI

### REGIONE DEL VENETO 2007-2011

**Tabella 1: Numero di nati censiti per provincia (dati ISTAT)**

	2007	2008	2009	2010	2011
<b>Veneto</b>	47.633	48.615	47.682	46.925	45.393
<b>Belluno</b>	1.687	1.811	1.733	1.761	1.658
<b>Padova</b>	8.834	9.127	9.107	8.841	8.692
<b>Rovigo</b>	1.876	1.992	2.017	2.000	1.844
<b>Treviso</b>	9.425	9.365	9.082	9.018	8.608
<b>Venezia</b>	7.593	7.675	7.537	7.420	7.419
<b>Verona</b>	9.203	9.529	9.389	9.244	8.894
<b>Vicenza</b>	9.015	9.116	8.817	8.641	8.278
Popolazione media residente in Veneto	4.756.117	4.805.471	4.834.776	4.846.946	4.852.808

**Figura 1: Percentuale di nati per provincia sul totale dei nati nel Veneto**



Nella Tabella 1 è riportato il numero di nati censiti nella regione Veneto e nelle singole province dal 2007 al 2011. Si osserva una lieve riduzione, omogenea per provincia (Fig. 1), nel numero di nati negli ultimi 3 anni presi in esame.

**Tabella 2: Prevalenze alla nascita di specifiche malformazioni (escluse IVG) per 10.000 nati nella regione Veneto dal 2007 al 2011.**

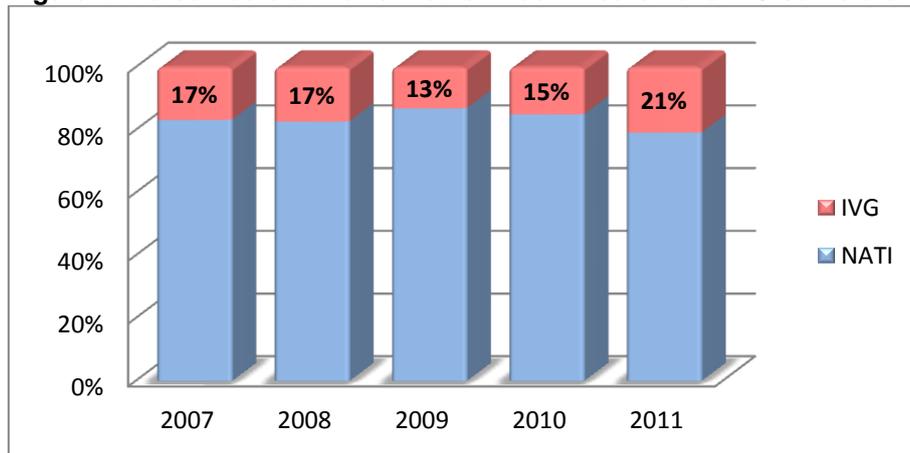
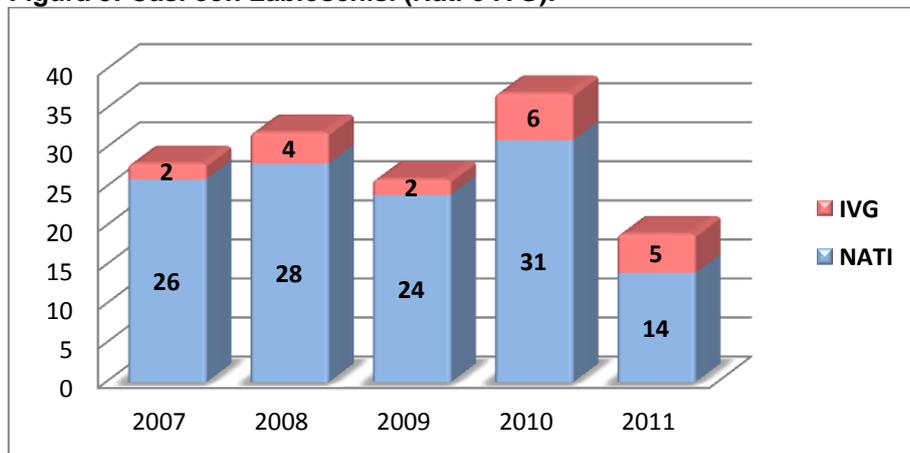
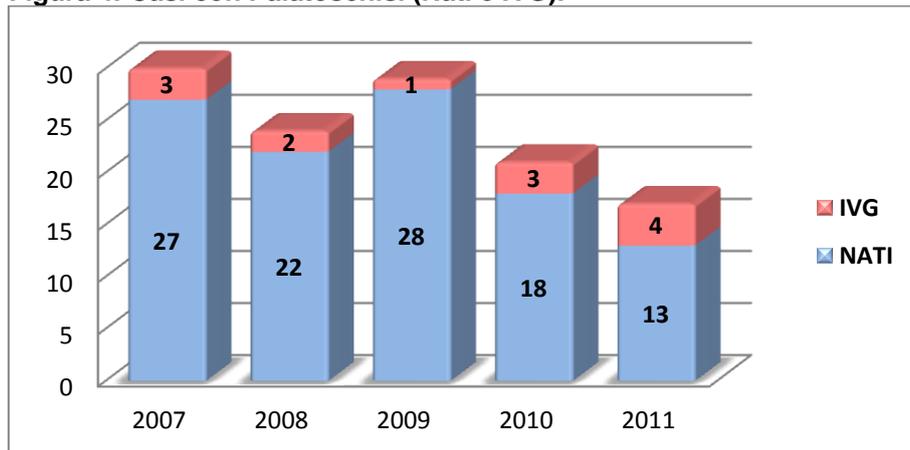
	2007	2008	2009	2010	2011	TOTALE
DISPL. SCHELETRICA	0,42	0,62	1,26	0,43	-	0,55
ANENCEFALIA	0,21	0,41	-	0,21	-	0,17
CRANIO BIFIDO	-	-	-	-	0,22	0,04
SPINA BIFIDA	1,68	0,62	0,21	0,64	0,66	0,76
IDROCEFALIA	1,89	2,88	1,26	2,13	1,10	1,86
ANOFTALMIA CLINICA	0,21	-	-	-	-	0,04
CICLOPIA	-	-	-	-	-	-
MICROFTALMIA	0,21	0,62	0,63	-	-	0,30
ANOM. PALPEBRA	0,21	0,21	-	-	-	0,08
ANOM. CORNEA	0,21	-	-	-	-	0,04
ANOM. IRIDE	0,63	0,21	0,21	0,43	-	0,30
ANOM. CRISTALLINO	0,84	2,47	1,47	0,21	0,66	1,14
GLAUCOMA PRIMARIO	1,05	0,82	0,63	0,21	0,22	0,59
RETINOBLASTOMA	0,21	-	-	0,21	-	0,08
MALF. ORECCHIO ESTERNO	1,68	1,65	0,84	1,92	1,10	1,44
LABIOSCHISI	5,46	5,76	5,03	6,61	3,08	5,21
PALATOSCHISI	5,67	4,53	5,87	3,84	2,86	4,57
ANOM. CARDIOVASCOLARI	43,46	48,13	48,45	46,03	31,72	43,68
ATRESIA ESOFAGEA	1,89	2,06	2,31	3,20	3,08	2,50
ATRESIA INTESTINALE	1,68	2,88	4,19	4,05	3,97	3,34
MALF. ANORETTALI	1,68	1,85	1,05	1,49	1,10	1,44
ONFALOCELE	0,42	0,82	1,47	0,43	0,66	0,76
GASTROSCHISI	0,42	0,41	1,26	0,85	0,44	0,68
ESTROFIA DELLA CLOACA	0,21	-	0,21	-	-	0,08
ESTROFIA DELLA VESCICA	0,42	-	0,42	-	0,22	0,21
EPISPADIA	0,21	0,62	0,42	-	0,44	0,34
IPOSPADIA	21,41	22,22	15,94	8,52	1,98	14,18
AGENESIA RENALE BILATERALE	-	-	0,42	1,07	-	0,30
ASSENZA DI ARTO O PARTE DI ESSO	2,73	2,06	1,05	2,13	1,54	1,90
POLIDATTILIA	5,25	7,20	10,70	8,10	5,95	7,45
SINDATTILIA	4,41	4,11	3,15	3,62	1,76	3,43
SINDROME DI DOWN	8,40	6,58	10,70	10,44	9,47	9,10
<b>TOTALE</b>	<b>113,16</b>	<b>119,72</b>	<b>119,12</b>	<b>106,77</b>	<b>72,26</b>	<b>106,58</b>

**Tabella 3: Prevalenze di specifiche malformazioni nelle IVG per 10.000 nati nella regione Veneto dal 2007 al 2011.**

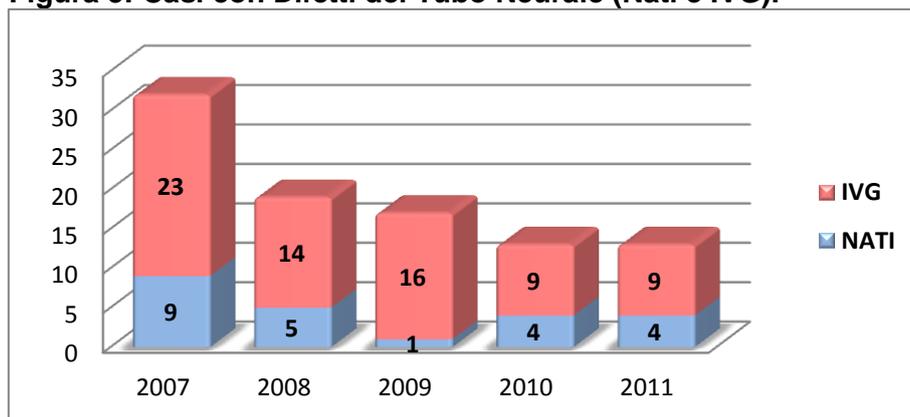
	2007	2008	2009	2010	2011	TOTALE
DISPL. SCHELETRICA	0,63	-	-	0,21	0,44	0,25
ANENCEFALIA	1,47	0,62	0,63	1,07	0,22	0,80
CRANIO BIFIDO	-	0,21	0,42	-	0,22	0,17
SPINA BIFIDA	3,36	2,06	2,31	0,85	1,54	2,03
IDROCEFALIA	1,05	1,23	1,05	0,43	1,10	0,97
ANOFTALMIA CLINICA	-	-	-	-	-	-
CICLOPIA	-	-	-	-	-	-
MICROFTALMIA	0,63	-	-	-	-	0,13
ANOM. PALPEBRA	-	-	-	-	-	-
ANOM. CORNEA	-	-	-	-	-	-
ANOM. IRIDE	-	-	-	-	-	-
ANOM. CRISTALLINO	-	-	-	-	-	-
GLAUCOMA PRIMARIO	-	-	-	-	-	-
RETINOBLASTOMA	-	-	-	-	-	-
MALF. ORECCHIO ESTERNO	0,21	-	0,21	-	0,22	0,13
LABIOSCHISI	0,42	0,82	0,42	1,28	1,10	0,80
PALATOSCHISI	0,63	0,41	0,21	0,64	0,88	0,55
ANOM. CARDIOVASCOLARI	3,99	5,97	3,36	3,41	4,19	4,19
ATRESIA ESOFAGEA	-	-	-	-	0,44	0,08
ATRESIA INTESTINALE	0,21	0,21	-	-	-	0,08
MALF. ANORETTALI	-	0,82	0,21	-	0,22	0,25
ONFALOCELE	0,63	0,82	-	1,07	0,44	0,59
GASTROSCHISI	-	0,62	0,63	0,21	-	0,30
ESTROFIA DELLA CLOACA	-	-	-	-	-	-
ESTROFIA DELLA VESCICA	-	0,21	-	-	-	0,04
EPISPADIA	-	-	-	-	-	-
IPOSPADIA	-	0,21	-	0,21	0,22	0,13
AGENESIA RENALE BILATERALE	0,21	-	0,42	0,21	0,22	0,21
ASSENZA DI ARTO O PARTE DI ESSO	0,84	1,65	0,21	0,21	0,44	0,68
POLIDATTILIA	0,63	1,03	0,42	0,64	0,66	0,68
SINDATTILIA	1,68	1,44	0,21	1,28	-	0,93
SINDROME DI DOWN	6,09	6,58	7,13	7,03	6,39	6,65
<b>TOTALE</b>	<b>22,67</b>	<b>24,89</b>	<b>17,83</b>	<b>18,75</b>	<b>18,95</b>	<b>20,66</b>

**Tabella 4: Prevalenze di specifiche malformazioni (Nati + IVG) per 10.000 nati nella regione Veneto dal 2007 al 2011.**

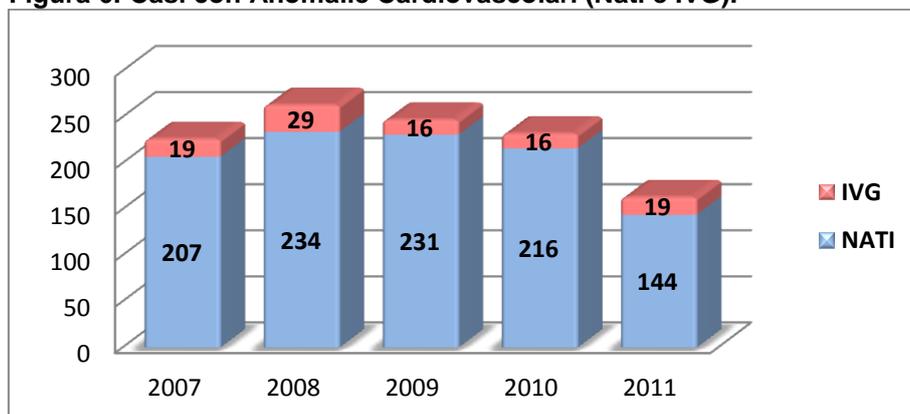
	2007	2008	2009	2010	2011	TOTALE
DISPL. SCHELETRICA	1,05	0,62	1,26	0,64	0,44	0,80
ANENCEFALIA	1,68	1,03	0,63	1,28	0,22	0,97
CRANIO BIFIDO	-	0,21	0,42	-	0,44	0,21
SPINA BIFIDA	5,04	2,67	2,52	1,49	2,20	2,79
IDROCEFALIA	2,94	4,11	2,31	2,56	2,20	2,84
ANOFTALMIA CLINICA	0,21	-	-	-	-	0,04
CICLOPIA	-	-	-	-	-	-
MICROFTALMIA	0,84	0,62	0,63	-	-	0,42
ANOM. PALPEBRA	0,21	0,21	-	-	-	0,08
ANOM. CORNEA	0,21	-	-	-	-	0,04
ANOM. IRIDE	0,63	0,21	0,21	0,43	-	0,30
ANOM. CRISTALLINO	0,84	2,47	1,47	0,21	0,66	1,14
GLAUCOMA PRIMARIO	1,05	0,82	0,63	0,21	0,22	0,59
RETINOBLASTOMA	0,21	-	-	0,21	-	0,08
MALF. ORECCHIO ESTERNO	1,89	1,65	1,05	1,92	1,32	1,57
LABIOSCHISI	5,88	6,58	5,45	7,88	4,19	6,01
PALATOSCHISI	6,30	4,94	6,08	4,48	3,75	5,12
ANOM. CARDIOVASCOLARI	47,45	54,10	51,80	49,44	35,91	47,87
ATRESIA ESOFAGEA	1,89	2,06	2,31	3,20	3,52	2,58
ATRESIA INTESTINALE	1,89	3,09	4,19	4,05	3,97	3,43
MALF. ANORETTALI	1,68	2,67	1,26	1,49	1,32	1,69
ONFALOCELE	1,05	1,65	1,47	1,49	1,10	1,35
GASTROSCHISI	0,42	1,03	1,89	1,07	0,44	0,97
ESTROFIA DELLA CLOACA	0,21	-	0,21	-	-	0,08
ESTROFIA DELLA VESCICA	0,42	0,21	0,42	-	0,22	0,25
EPISPADIA	0,21	0,62	0,42	-	0,44	0,34
IPOSPADIA	21,41	22,42	15,94	8,74	2,20	14,31
AGENESIA RENALE BILATERALE	0,21	-	0,84	1,28	0,22	0,51
ASSENZA DI ARTO O PARTE DI ESSO	3,57	3,70	1,26	2,34	1,98	2,58
POLIDATTILIA	5,88	8,23	11,12	8,74	6,61	8,13
SINDATTILIA	6,09	5,55	3,36	4,90	1,76	4,36
SINDROME DI DOWN	14,49	13,16	17,83	17,47	15,86	15,75
<b>TOTALE</b>	<b>135,83</b>	<b>144,61</b>	<b>136,95</b>	<b>125,52</b>	<b>91,20</b>	<b>127,24</b>

**Figura 2: Percentuale di malformazioni identificate nelle IVG sul totale.****Figura 3: Casi con Labioschisi (Nati e IVG).****Figura 4: Casi con Palatoschisi (Nati e IVG).**

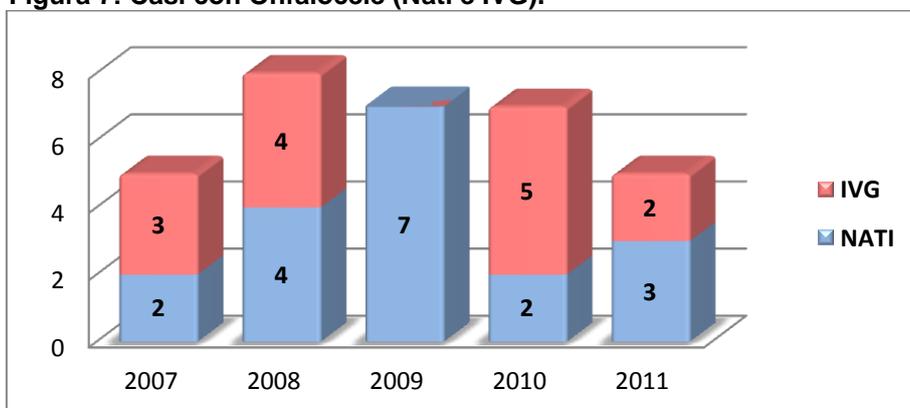
La percentuale di malformazioni identificate in epoca prenatale e per cui la gravidanza è stata interrotta (IVG) si è mantenuta stabile (15-20%) dal 2007 al 2011 (Fig. 2). Il numero di labioschisi e palatoschisi non ha dimostrato variazioni significative nel periodo considerato (Fig. 3 e 4).

**Figura 5: Casi con Difetti del Tubo Neurale (Nati e IVG).**

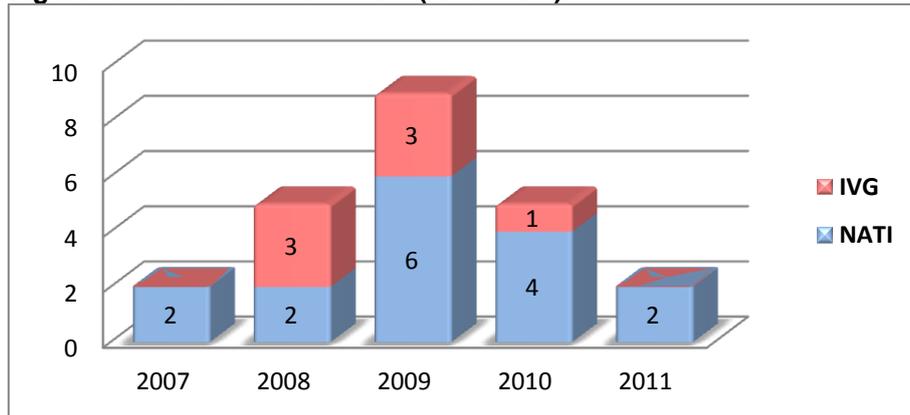
Il numero di casi con Difetti del Tubo Neurale (DTN) si è ridotto negli ultimi anni; tale riduzione è almeno in parte dovuta alla campagna di promozione per la supplementazione di acido folico in epoca preconcezionale, in atto da alcuni anni in Italia. Si osserva inoltre che nella maggior parte dei casi, dopo il riscontro di un DTN, la gravidanza viene interrotta volontariamente (Fig. 5).

**Figura 6: Casi con Anomalie Cardiovascolari (Nati e IVG).**

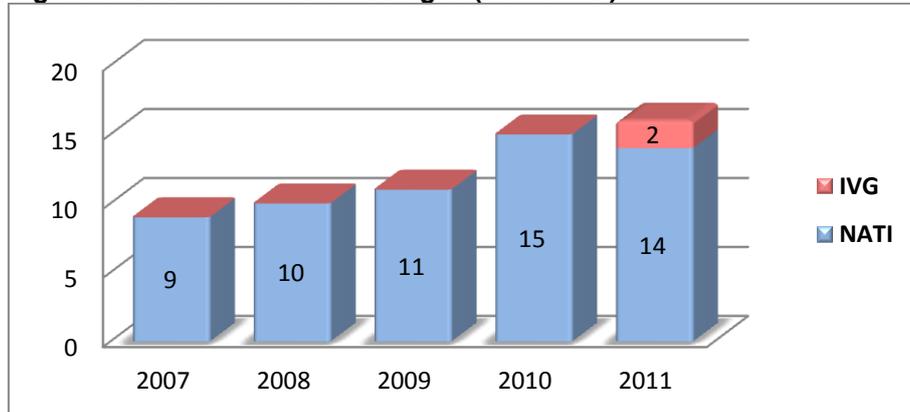
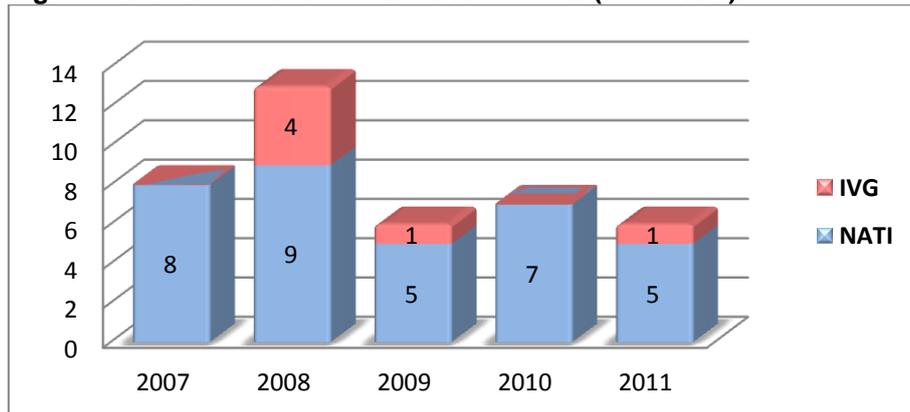
Il numero di casi con una anomalia cardiovascolare non ha subito significative variazioni dal 2007 al 2011; solo una minima parte di tali malformazioni è presente in casi di IVG (Fig. 6), in quanto piccoli difetti isolati spesso non sono diagnosticabili entro la 22<sup>a</sup> settimana di gravidanza e molte malformazioni cardiache maggiori possono essere trattate chirurgicamente con successo.

**Figura 7: Casi con Onfalocele (Nati e IVG).**

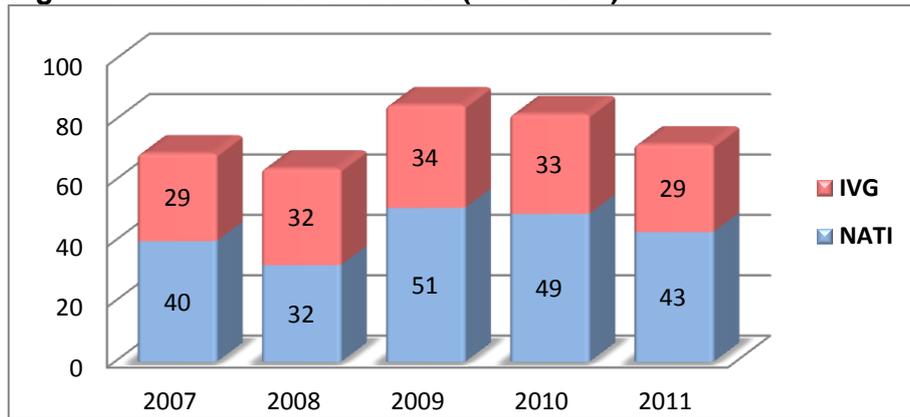
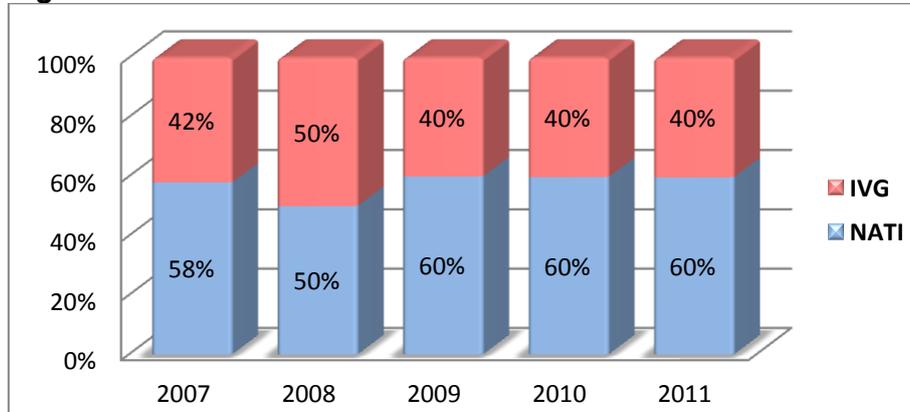
Il numero di casi con Onfalocele non ha subito variazioni significative dal 2007 al 2011; il minor numero di casi osservati nel 2011 è dovuto al fatto che la raccolta dei dati ottenuti dalle schede SDO non è ancora completata.

**Figura 8: Casi con Gastroschisi (Nati e IVG).**

Le variazioni nel numero di gastroschisi per anno è una conseguenza del limitato numero di casi con tale malformazione (Fig. 8); la prevalenza (0,97 per 10.000 nati, Tabella 4) è lievemente inferiore rispetto a quella riportata da EUROCAT (2,36 per 10.000 nati) nel medesimo periodo di osservazione.

**Figura 9: Casi con Atresia Esofagea (Nati e IVG).****Figura 10: Casi con Malformazioni Ano-rettali (Nati e IVG).**

Il numero di casi con Atresia Esofagea o Malformazioni Ano-rettali non ha subito significative variazioni dal 2007 al 2011; la quali totalità di tali anomalie è diagnosticata nei nati, in quanto effettuare una diagnosi ecografica in epoca precoce di gravidanza è molto difficile (Fig. 9 e 10). Ad esempio l'atresia esofagea può essere sospettata solo mediante segni indiretti prevalentemente nel terzo trimestre di gravidanza.

**Figura 11: Casi con Trisomia 21 (Nati e IVG).****Figura 12: Percentuale di casi con Trisomia 21 nelle IVG sul totale.**

Il numero di casi di Trisomia 21 (Sindrome di Down) non appare subire variazioni significative dal 2007 al 2011 (Fig. 11). La prevalenza (15,75 per 10.000 nati, Tabella 4) è comparabile a quella riportata da EUROCAT (17,88 per 10.000 nati) nel medesimo periodo di osservazione. La percentuale di casi osservati nelle IVG sul totale dei casi di Trisomia 21 si è inoltre mantenuta costante (40-50%) (Fig. 12).

## **IL SERVIZIO DI INFORMAZIONE TERATOLOGICA DI PADOVA**

### **CEPIG - Centro Per l'Informazione Genetica - Padova**

Il Servizio di Informazione Teratologica (SIT) di Padova è attivo dal 1986 presso l'U.O.C. di Genetica Clinica ed Epidemiologica, Dipartimento Salute Donna e Bambino, Azienda Ospedale di Padova.

Dal 1994 è membro di ENTIS, il network europeo di Servizi di Informazione Teratologica.

In supporto all'attività del SIT di Padova è stato attivato il **CEntro Per l'Informazione Genetica (CEPIG)**, nel Febbraio 2002, dall'Azienda Ospedaliera di Padova, di concerto con l'ULSS 16-Padova (delibera n.155), con il compito di svolgere un'attività di informazione e prevenzione genetica con specifici indirizzi:

- informazione a coppie in epoca pre-concezionale ed in gravidanza;
- formazione del personale (medici, psicologici, assistenti sociali, personale di comparto).

La **Consulenza Teratologica** valuta il possibile rischio di malformazioni e/o anomalie funzionali nella prole di donne/uomini esposti, in epoca preconcezionale, in corso di gravidanza o in allattamento, ad agenti ambientali (come farmaci, radiazioni, infezioni, sostanze fisiche o chimiche nell'ambiente lavorativo) e fornisce ai pazienti e ai medici informazioni adeguate e "personalizzate" sui rischi correlati.

#### **Modalità di richiesta**

##### a. Consulenza scritta

Le richieste di Consulenza Teratologica, su Modulo specifico con indicati i dati anagrafici e clinici, sono compilate di norma dai medici curanti e inviate al Centro mediante fax o posta. Il Fax è stato scelto perché la maggior parte delle richieste proviene da medici o pazienti residenti in altre province o regioni.

La richiesta tramite fax/posta consente: una ricezione delle richieste 24 ore su 24, tutta la settimana, l'invio del consenso informato della paziente al trattamento dei dati ed una precisa indicazione degli agenti teratogeni con cui la donna è stata a contatto. Nel giro di 24-48 ore viene inviata una Consulenza "scritta" al medico curante richiedente e alla paziente/coppia, in cui si specificano, in base ai dati disponibili, gli eventuali possibili effetti dannosi sul feto delle sostanze per cui è stata richiesta la consulenza. Sulla base dei dati sperimentali o epidemiologici, vengono inoltre suggeriti i controlli/monitoraggi da effettuare in corso di gravidanza o al parto.

Viene sempre fornita una relazione scritta al medico curante e alla paziente/coppia ed inoltre, per coloro, che ne facciano esplicita richiesta, può essere effettuato presso il Servizio un Colloquio "face to face" e successivamente viene consegnata una Relazione scritta (di cui una copia viene inviata al medico curante).

##### b. Consulenza Telefonica/E-mail

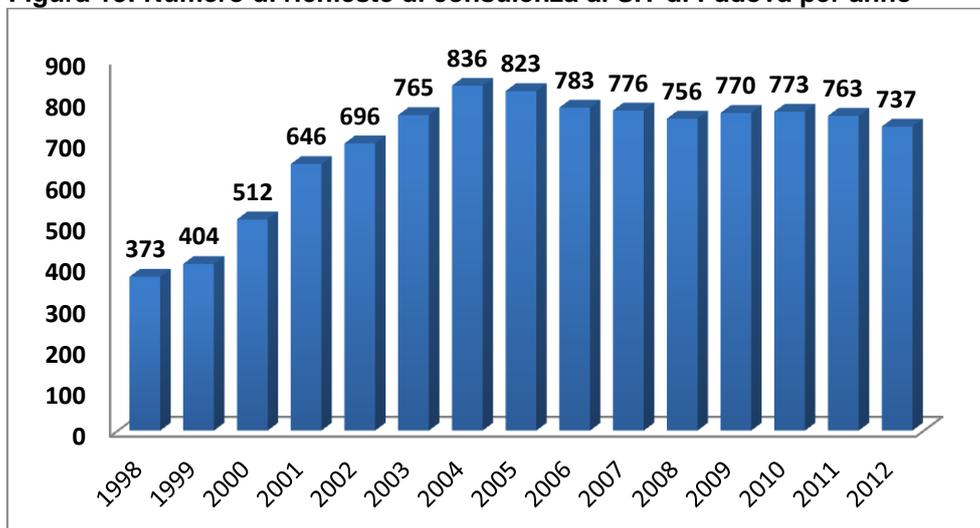
È un servizio di Consulenza per richieste "urgenti" che viene espletato, mediante consulto-colloquio telefonico/e-mail con medici ospedalieri o che operano nel territorio.

#### **Attività di follow-up (previo consenso informato)**

Tutte le pazienti ricevono al momento della consulenza teratologica un modulo di follow-up da compilare dopo il parto. Qualora il modulo di follow-up non venga inviato al CEPIG, gli operatori del CEPIG provvedono a contattare dopo circa 6 mesi dall'epoca presunta del parto la paziente per ottenere i dati relativi alla gravidanza, parto, vitalità e condizioni di salute del nato. Questa attività consente di ottenere una valutazione dell'efficacia della Consulenza e, per farmaci di cui non sono disponibili sufficienti dati, di effettuare analisi e ricerche specifiche.

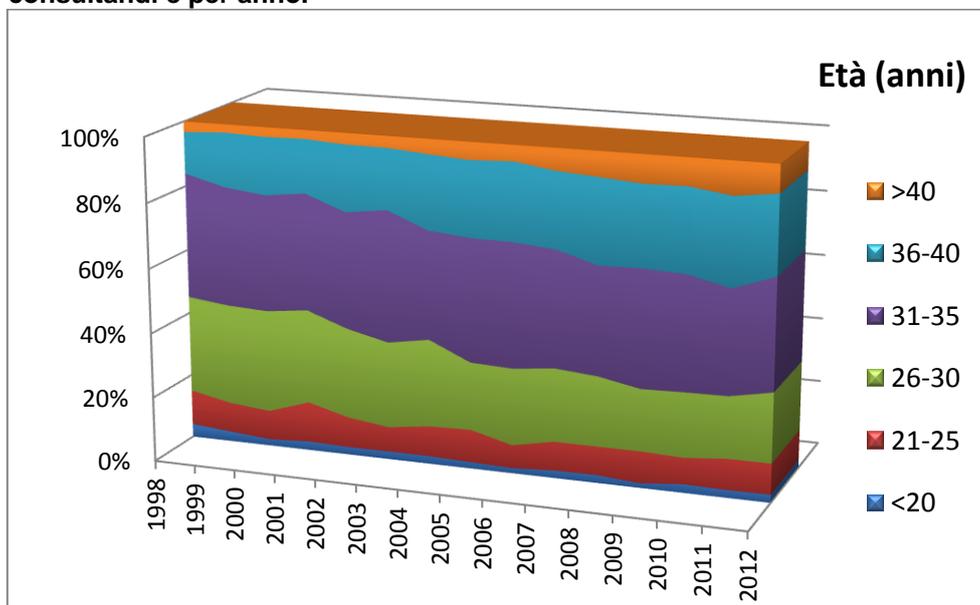
## RISULTATI DELL'ATTIVITÀ DEL SIT DI PADOVA 1998-2012

Figura 13: Numero di richieste di consulenza al SIT di Padova per anno



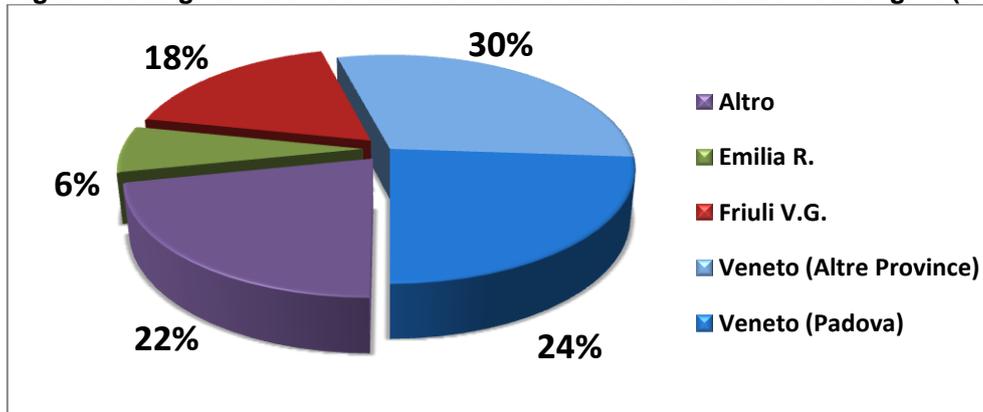
Il numero di consulenze effettuate è aumentato fino al 2003 e poi si è stabilizzato negli anni successivi (circa 770 per anno) (Fig. 13).

Figura 14: Percentuale di richieste di consulenza teratologica per età dei consultandi e per anno.

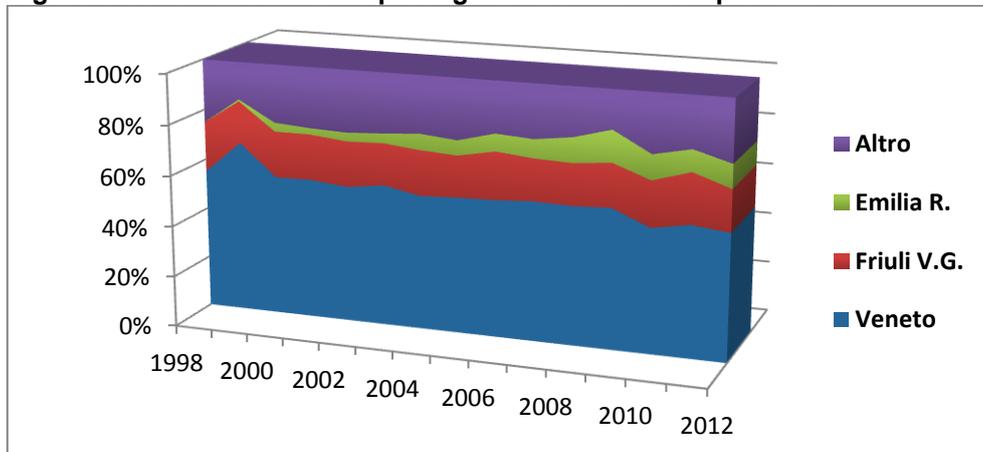


La percentuale di consulenze effettuate a donne di età inferiore a 25 anni e compresa tra 31 e 35 anni si è mantenuta costante dal 1998 al 2012. Si è osservata un marcato aumento di consulenze a donne di età superiore a 35 anni ed una concomitante riduzione delle consulenze a donne di età compresa tra 21 e 25 anni (Fig. 14).

**Figura 15: Regione di residenza dei richiedenti la consulenza teratologica (CT).**

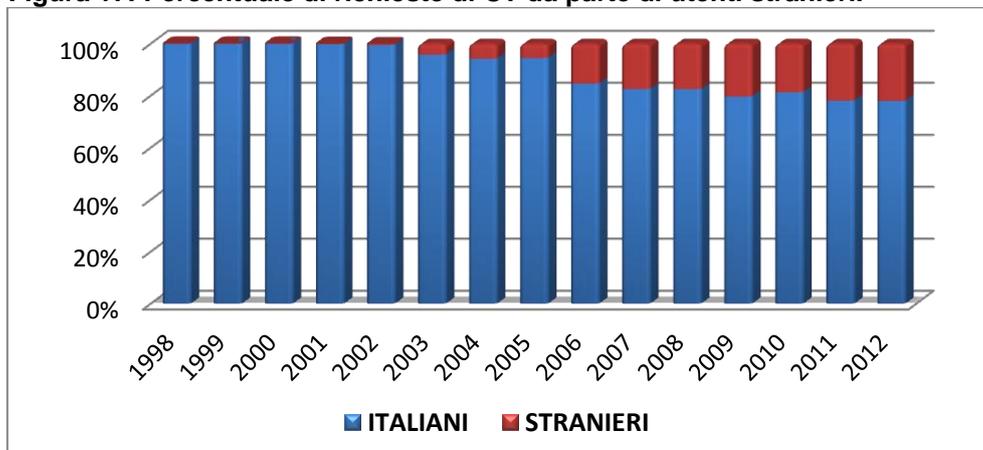


**Figura 16: Percentuale di CT per regione di residenza e per anno.**



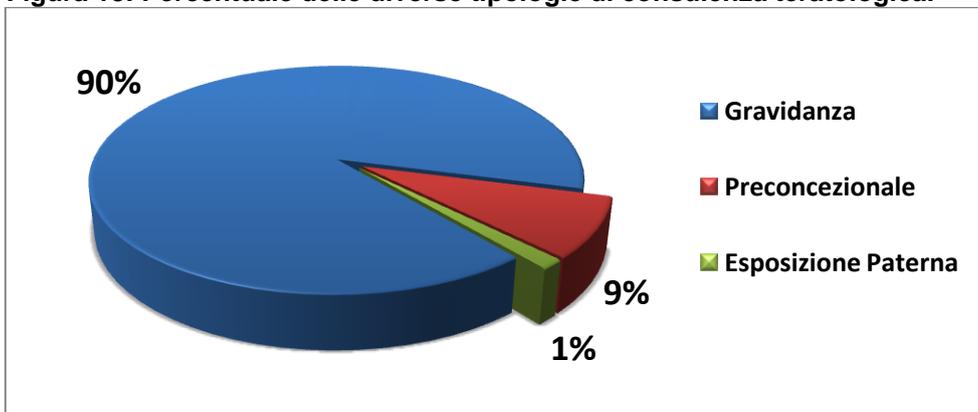
Il 54% delle richieste di consulenza provengono da residenti nella regione Veneto e di queste circa la metà da residenti nella provincia di Padova (Fig. 15). Il numero di consulenze dal Veneto e dal Friuli Venezia Giulia è rimasto costante dal 1998 al 2012; è aumentato invece dal 2000 il numero di consulenze richieste da residenti in Emilia Romagna (Fig. 16).

**Figura 17: Percentuale di richieste di CT da parte di utenti stranieri.**



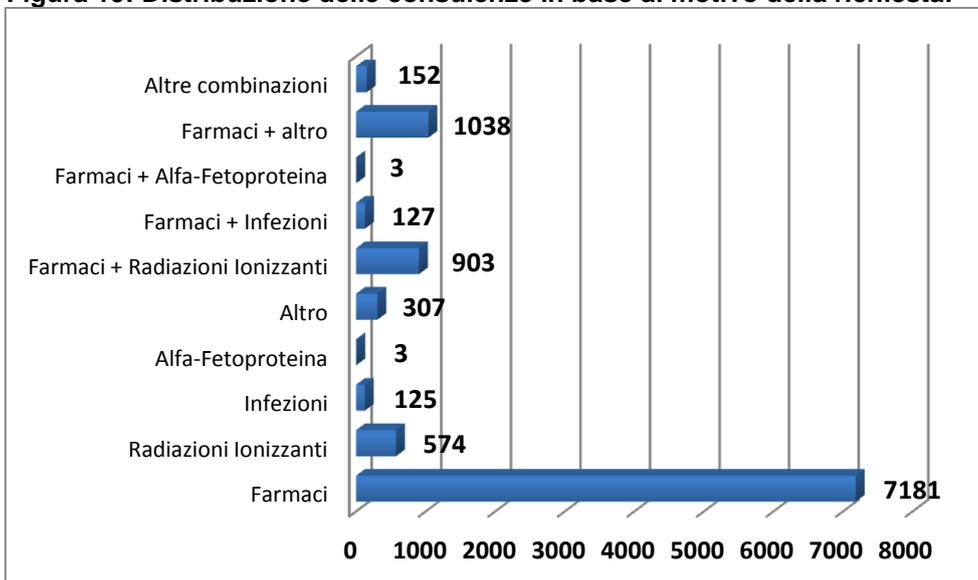
Il numero di consulenze richieste all'anno da parte di utenti stranieri è aumentato progressivamente dopo il 2000; durante il 2012 hanno raggiunto circa il 20% del numero totale di consulenze (Fig. 17).

**Figura 18: Percentuale delle diverse tipologie di consulenza teratologica.**



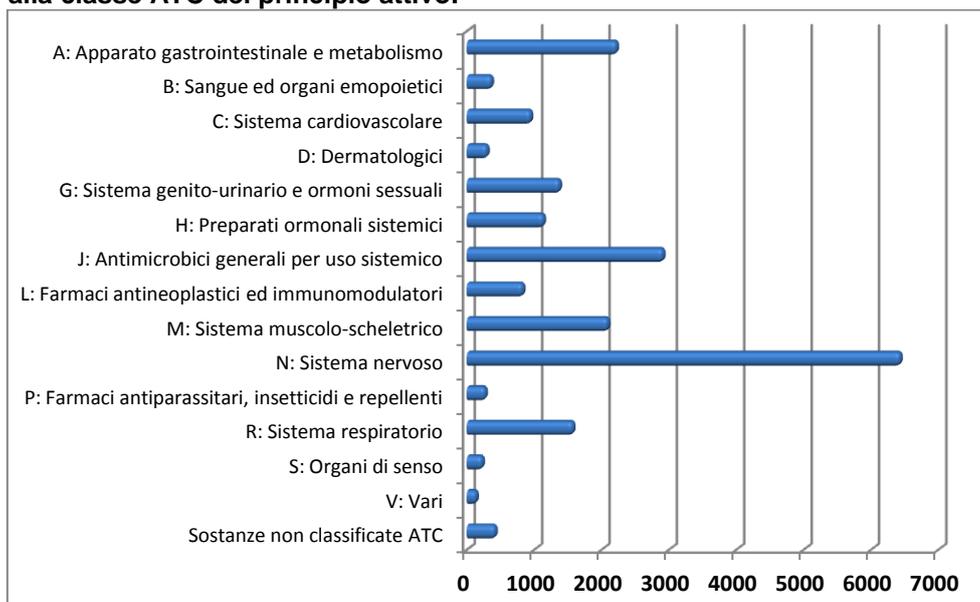
La maggior parte delle consulenze (90%) eseguite tra il 1998 ed il 2012 riguardano l'esposizione di donne in gravidanza a farmaci/radiazioni ionizzanti; nel 9% dei casi la consulenza è stata invece richiesta in epoca preconcezionale da donne in terapia farmacologica cronica in previsione di una futura gravidanza. L'1% delle consulenze è stata effettuata per esposizione paterna ad agenti teratogeni (Fig. 18).

**Figura 19: Distribuzione delle consulenze in base al motivo della richiesta.**

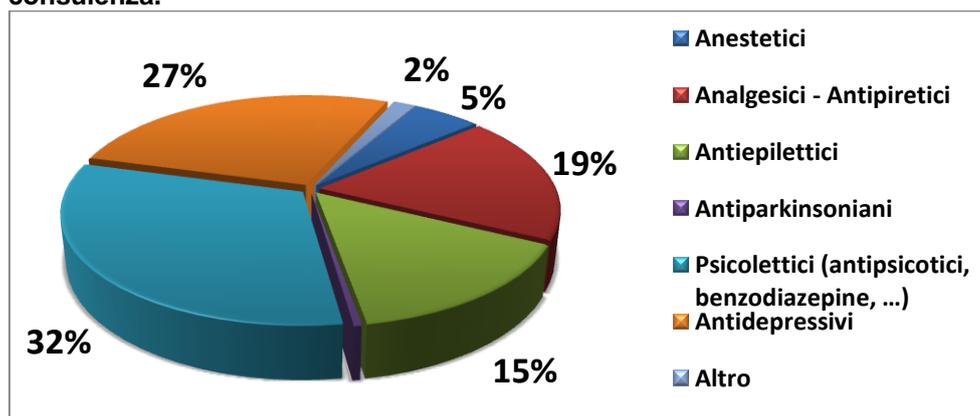


Nella maggioranza dei casi la consulenza è stata richiesta per assunzione di uno o più farmaci (Fig. 19); i farmaci psico-attivi, seguiti dai farmaci antimicrobici per uso sistemico e dai farmaci per l'apparato gastrointestinale, sono quelli più frequentemente richiesti (Fig. 20). In particolare, tra i farmaci psicoattivi, gli psicolettici (che includono i farmaci antipsicotici ed ansiolitici-ipnotici) e gli antidepressivi sono i farmaci per cui è stato chiesto un consulto più frequentemente (Fig. 21).

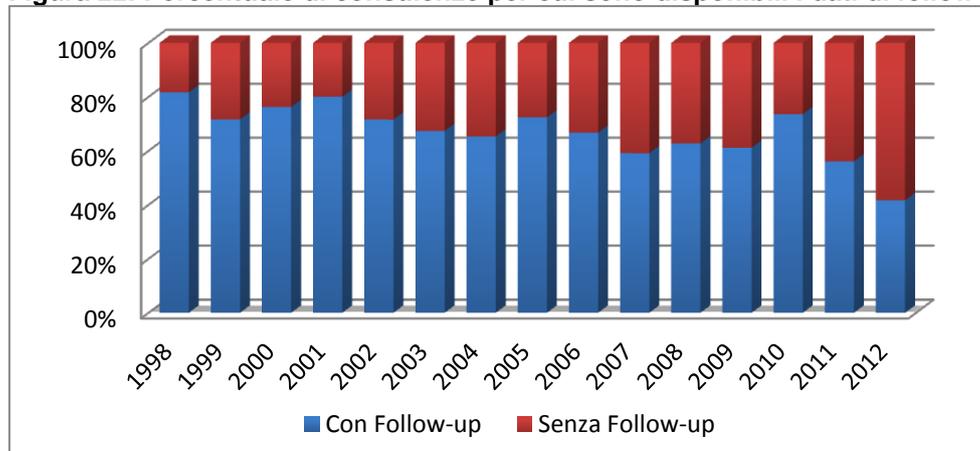
**Figura 20: Distribuzione delle consulenze per esposizione a farmaci in base alla classe ATC del principio attivo.**



**Figura 21: Farmaci psicoattivi (classe ATC: N) per cui è stata richiesta la consulenza.**

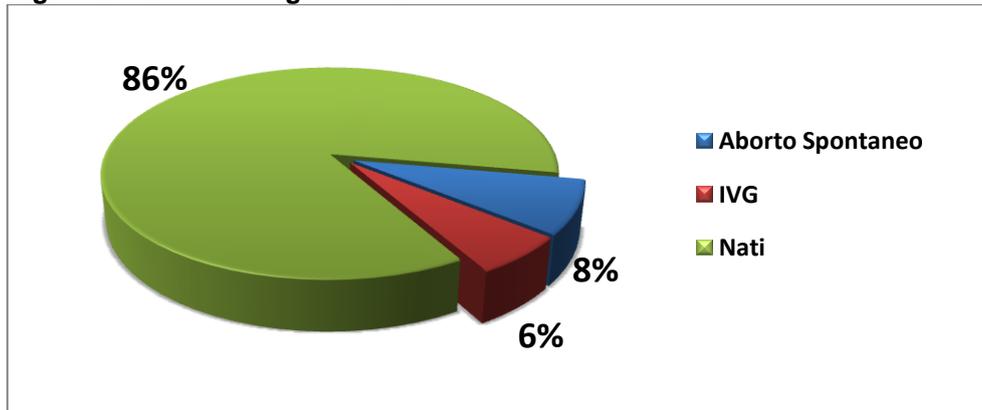


**Figura 22: Percentuale di consulenze per cui sono disponibili i dati di follow-up.**



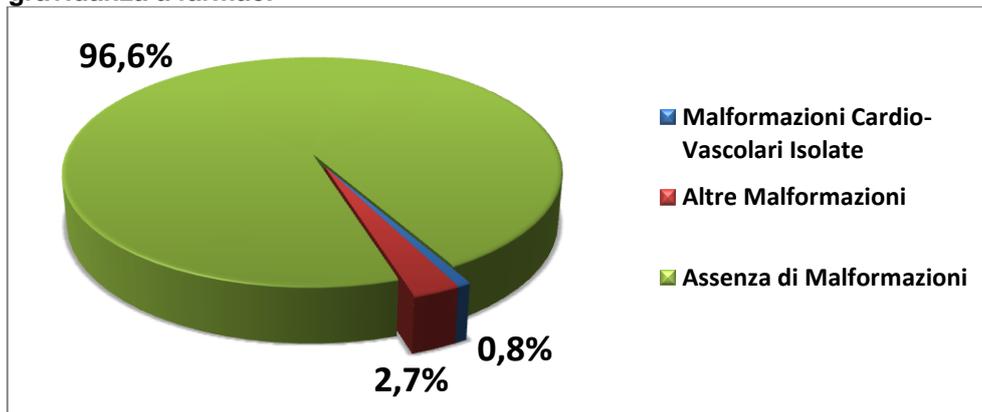
Informazioni circa l'esito della gravidanza sono state ottenute nel 60-70% delle consulenze, senza significative differenze nel periodo in osservazione (Fig. 22); per quanto riguarda le consulenze effettuate nel 2011 e 2012, la raccolta dei dati di follow-up è ancora in corso.

**Figura 23: Esito delle gravidanze.**



Dall'analisi dei dati di follow-up di osserva che la maggior parte delle gravidanze è esitata nella nascita di un neonato (86%) (Fig. 23). L'incidenza di aborto spontaneo (8%) è inferiore rispetto a quella della popolazione generale; tale risultato è tuttavia influenzato dall'epoca gestazionale alla quale è stata richiesta la consulenza.

**Figura 24: Malformazioni osservate nei feti/neonati di donne esposte in gravidanza a farmaci**



L'analisi dei dati di follow-up relativi a gravidanze di donne esposte a farmaci evidenzia un rischio di malformazioni pari a 3.4%, sovrapponibile a quello della popolazione generale (Fig. 24). In particolare l'incidenza di malformazioni cardio-vascolari isolate è risultata pari a 0.8%, lievemente superiore rispetto a quello della popolazione generale.

**U.O.C. di Genetica Clinica ed Epidemiologica  
Dipartimento Salute Donna e Bambino  
Università degli Studi di Padova - Azienda Ospedaliera di Padova**

**Telefono: 049 821 3513/4422**

**FAX: 049 821 1425/7619**

**e-mail: [ambulatorio.genetica@sanita.padova.it](mailto:ambulatorio.genetica@sanita.padova.it)**

**Direttore: Prof. Maurizio Clementi**

**Dott. Leonardo Salviati**

**Dott.ssa Eva Trevisson**

**Dott.ssa Elena Di Gianantonio**

**Registro Nord-Est Italia (NEI) delle  
Malformazioni**

**Responsabile:  
Prof. Maurizio Clementi**

**Dott. Matteo Cassina  
Dott.ssa Patrizia Ardenghi**

**Dott.ssa Giada Racconci (Statistico)  
Dott.ssa Emanuela De Checchi (Segreteria)**

**SIT di Padova – CEPIG Centro Per  
L'Informazione Genetica**

**Responsabile:  
Dott.ssa Elena Di Gianantonio**

**Dott. Matteo Cassina  
Dott.ssa Patrizia Ardenghi  
Dott.ssa Marta Donà**

**Sig. Doriana Del Frate (Infermiera)  
Sig. Giovanna De Stradis (Ostetrica)  
Sig. Luisa Regazzo (Ostetrica)  
Dott.ssa Teresa Sellan (Segreteria)**

