

REGISTRO TOSCANO DIFETTI CONGENITI

Rapporto 2018

Dati 2016

RILEVAZIONE DEI DIFETTI CONGENITI
NEL PERIODO PRENATALE,
ALLA NASCITA,
NEL PRIMO ANNO DI VITA

Fondazione Toscana Gabriele Monasterio
per la Ricerca Medica e di Sanità Pubblica



Istituto di Fisiologia Clinica
Consiglio Nazionale delle Ricerche



Direzione Diritti di Cittadinanza e Coesione Sociale



REGISTRO TOSCANO DIFETTI CONGENITI

RILEVAZIONE DEI DIFETTI CONGENITI
NEL PERIODO PRENATALE,
ALLA NASCITA,
NEL PRIMO ANNO DI VITA



Pubblicazione curata da:

Anna Pierini, Alessio Coi, Sonia Marrucci, Federica Pieroni, Michele Santoro,
Fabrizio Bianchi.

Collaborazioni:

segreteria tecnico-scientifica, referenti locali, pediatri e ostetrici del registro

Stampa Copyer2000 centro stampa e plottaggio
Ottobre 2018

Referenti a livello locale

Alessandra Kemeny Azienda USL Toscana nord ovest - UO Ostetricia e Ginecologia, Carrara

Rosa Giuseppina Costa Azienda USL Toscana nord ovest - UO Pediatria, Massa

Silvia Manfredi Azienda USL Toscana nord ovest - UO Pediatria, Massa

Patrizia Monteleone Azienda USL Toscana nord ovest - UO Ostetricia e Ginecologia, Barga

Giuseppina Candido Azienda USL Toscana nord ovest - UO Pediatria, Barga

Claudio Campi Azienda USL Toscana nord ovest - UO Ostetricia e Ginecologia, Lucca (fino al 2018)

Giovanni Lencioni Azienda USL Toscana nord ovest - UO Ostetricia e Ginecologia, Lucca (dal 2019)

Elisabetta Spadoni Azienda USL Toscana nord ovest - UO Pediatria, Lucca

Aldo Innocenti Azienda USL Toscana centro - UO Ostetricia e Ginecologia, Pescia

Leila Capuzzo Azienda USL Toscana centro - UO Pediatria, Pescia

Roberta Montoro Azienda USL Toscana centro - UO Ostetricia e Ginecologia, Pistoia

Simona Di Amario Azienda USL Toscana centro - UO Pediatria, Pistoia

Laura Giorgi Azienda USL Toscana centro - UO Ostetricia e Ginecologia, Prato

Abigail Maiandi Azienda USL Toscana centro - UO Ostetricia e Ginecologia, Prato

Alessandra Benuzzi Azienda USL Toscana centro - UO Pediatria, Prato

Francesca Bernardi Azienda USL Toscana nord ovest - UO Ostetricia e Ginecologia, Pontedera (fino a settembre 2017)

Patrizia Scida Azienda USL Toscana nord ovest - UO Ostetricia e Ginecologia, Pontedera (da ottobre 2017)

Chiara Ciulli Azienda USL Toscana nord ovest - UO Pediatria, Pontedera

Sabrina Bertolini Azienda USL Toscana nord ovest - UO Ostetricia e Ginecologia, Livorno

Ilaria Vannozzi Azienda USL Toscana nord ovest - UO Pediatria, Livorno

Manuela Fierabracci Azienda USL Toscana nord ovest - UO Pediatria, Cecina

Stefania Zucchelli Azienda USL Toscana nord ovest - UO Ostetricia e Ginecologia, Piombino

Mario Atzeni Azienda USL Toscana nord ovest - UO Pediatria, Piombino

Fabrizio Rosi Azienda USL Toscana nord ovest - UO Ostetricia e Ginecologia, Portoferraio

Simona Carcione Azienda USL Toscana nord ovest - UO Pediatria, Portoferraio

Stefano Galiberti Azienda USL Toscana sud est - UO Ostetricia e Ginecologia, Poggibonsi

Paola Radaelli Azienda USL Toscana sud est - UO Pediatria, Poggibonsi

Egidia Vinciarelli Azienda USL Toscana sud est - UO Ostetricia e Ginecologia, Montepulciano (fino a marzo 2017)

Evelina Ribiani Azienda USL Toscana sud est - UO Ostetricia e Ginecologia, Montepulciano (da settembre 2017)

Francesca Macucci Azienda USL Toscana sud est - UO Pediatria, Montepulciano

Luca Alamanni Azienda USL Toscana sud est - UO Ostetricia e Ginecologia, Montevarchi

Antonio Cardinale Azienda USL Toscana sud est - UO Pediatria, Montevarchi

Egidia Vinciarelli Azienda USL Toscana sud est - UO Ostetricia e Ginecologia, Arezzo

Chiara Buresti Azienda USL Toscana sud est - UO Pediatria, Arezzo

Gilda Filardi Azienda USL Toscana sud est - UO Ostetricia e Ginecologia, Grosseto

Cristina Soci Azienda USL Toscana sud est - UO Pediatria, Grosseto

Francesca Montanelli Azienda USL Toscana centro - UO Pediatria Ospedale S. Giovanni di Dio, Firenze



Silvia Conticini Azienda USL Toscana centro - Centro Unico Diagnosi Prenatale - Ospedale Palagi, Firenze
Claudia Gaini Azienda USL Toscana centro - UO Ostetricia e Ginecologia, Bagno a Ripoli
Rita Bini Azienda USL Toscana centro - UO Pediatria, Bagno a Ripoli
Beatrice Becchi Azienda USL Toscana centro - UO Ostetricia e Ginecologia, Borgo S. Lorenzo
Edmondo Ciccimarra Azienda USL Toscana centro - UO Pediatria, Borgo S. Lorenzo
Elisa Bartoli Azienda USL Toscana centro - UO Ostetricia e Ginecologia, Empoli
Ambra Bartoli Azienda USL Toscana centro - UO Pediatria, Empoli
Daniela Vitolo Azienda USL Toscana nord ovest - UO Ostetricia e Ginecologia, Camaiore (da settembre 2017)
Maria Teresa Puliti Azienda USL Toscana nord ovest - UO Pediatria, Camaiore
Lucia Lachina AOU Meyer - Pediatria Medica, Firenze
Elena Andreucci AOU Meyer - Genetica Medica, Firenze
Laura Lega AOU Meyer - Terapia Intensiva Neonatale, Firenze
Serena Covezzi AOU Meyer - Struttura Difetti congeniti, Firenze
Antonio La Torre AOU Careggi - UOA Neonatologia Università Firenze
Lucia Pasquini AOU Careggi - Clinica Ostetrica e Ginecologica Università Firenze
Arianna Carmignani AOU Pisana - UO Ostetricia e Ginecologia II, Pisa
Paolo Ghirri AOU Pisana - UO Neonatologia, Pisa
Francesca Anna Strigini AOU Pisana - UO Ostetricia e Ginecologia I Universitaria, Pisa
Benedetta Toschi AOU Pisana - UO Medicina I, Pisa
Filiberto Maria Severi AOU Senese - UOC Ostetricia e Ginecologica, Siena
Maria Carla Contorni AOU Senese - UO Pediatria, Siena
Rossella Angotti AOU Senese - UOC Chirurgia Pediatrica (dal 2017), Siena
Alessandra Renieri AOU Senese - UOC Genetica Medica, Siena
Mario Messina AOU Senese - UOC Chirurgia Pediatrica, Siena
Renato Scarinci AOU Senese - UOC Pediatria, Siena (fino al 2017)

Referenti a livello aziendale

Bruno Bianchi Azienda USL Toscana nord ovest - Massa Carrara (fino al 2015)
Sergio Ardis Azienda USL Toscana nord ovest - Lucca
Chiara Gherardeschi Azienda USL Toscana centro - Pistoia
Pierluigi Vasarri Azienda USL Toscana centro - Prato
Patrizia Scida Azienda USL Toscana nord ovest - Pisa
Maurizio Pesce Azienda USL Toscana nord ovest - Livorno
Luigi Vispi Azienda USL Toscana sud est - Siena
Sandro Attala Azienda USL Toscana sud est - Arezzo
Maria Luisa Castagna Azienda USL Toscana sud est - Grosseto
Marco Pezzati Azienda USL Toscana centro - Firenze
Susanna Tamburini Azienda USL Toscana centro - Empoli (fino al 2015)
Alessandro Iala Azienda USL Toscana nord ovest - Viareggio
Filomena Autieri Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi, Firenze
Franca Rusconi Azienda Ospedaliero-Universitaria Meyer, Firenze
Mojgan Azadegan Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana, Pisa
Claudia Basagni Azienda Ospedaliero-Universitaria Senese, Siena
Isabella Spadoni Fondazione Toscana "Gabriele Monasterio", Massa

Regione Toscana

Maria Teresa Mechi

Responsabile Settore Programmazione e organizzazione delle cure, Direzione Diritti cittadinanza e coesione sociale

Cecilia Berni

P.O. Sviluppo assistenza materno-infantile e malattie rare e genetiche, Direzione Diritti cittadinanza e coesione sociale

Segreteria Tecnico-Scientifica

Cecilia Anichini

già Università Siena - Servizio Genetica Medica

Fabrizio Bianchi

CNR Pisa - Istituto Fisiologia Clinica/Fondazione Toscana “Gabriele Monasterio”

Ettore Cariatì

AOU Meyer Firenze – Unità Multidisciplinare Difetti Congeniti

Anna Pierini

CNR Pisa - Istituto Fisiologia Clinica/Fondazione Toscana “Gabriele Monasterio”

Renato Scarinci

già Università Siena - Clinica Pediatrica – Unità Semplice Citogenetica Prenatale

Paolo Simi

già AOU Pisana – Unità Operativa Citogenetica e Genetica Molecolare

Francesca Strigini

Università Pisa – Dipartimento Medicina della procreazione e dell’età evolutiva
- Divisione Ginecologia e Ostetricia

Il Registro Toscano dei Difetti Congeniti è stato istituito con delibera di Giunta Regionale n. 7824 del 20/09/1991. Con successiva delibera n. 3920 del 31/07/1995 la Regione Toscana ha provveduto a nominare i referenti a livello locale e i membri della Segreteria tecnico-scientifica



Coordinamento

Responsabile

Fabrizio Bianchi

Istituto Fisiologia Clinica CNR/Fondazione Toscana “Gabriele Monasterio”, Pisa

Gestione dati

Anna Pierini

Istituto Fisiologia Clinica CNR/Fondazione Toscana “Gabriele Monasterio”, Pisa

Amministratori sito web

Federica Pieroni

David Paoli

Fondazione Toscana “Gabriele Monasterio”, Pisa

Segreteria organizzativa

Maria Cristina Imiotti

Istituto Fisiologia Clinica CNR, Pisa

Sonia Marrucci

Fondazione Toscana “Gabriele Monasterio”, Pisa

Indice

Introduzione		1
Materiali e metodi		2
Risultati 2016		3
Tabella 1	Caratteristiche principali dei nati e delle interruzioni di gravidanza (IVG) con difetti congeniti	3
Tabella 2	Nati con difetti congeniti (DC): periodo di scoperta	4
Distribuzione dei casi con difetti congeniti per Azienda USL di residenza		5
Tabella 3	Totale casi (nati + interruzioni di gravidanza) con difetti congeniti (DC): AUSL di residenza materna Fig. 3: Diagramma della prevalenza per AUSL di residenza	6
Tabella 3.1	Nati + aborti spontanei con difetti congeniti (DC): AUSL di residenza materna Fig. 3.1: Diagramma della prevalenza per AUSL di residenza	7
Tabella 3.2	Interruzioni di gravidanza con difetti congeniti (DC): AUSL di residenza materna Fig. 3.2: Diagramma della prevalenza per AUSL di residenza	8
Distribuzione dei casi per gruppi di difetti		9
Tabella 4.1	Casi con difetti congeniti: 13 gruppi di patologia	10
Tabella 4.1.1	Casi con difetti congeniti: 13 gruppi di patologia - Sistema nervoso	10
Tabella 4.1.2	Casi con difetti congeniti: 13 gruppi di patologia - Occhio	11
Tabella 4.1.3	Casi con difetti congeniti: 13 gruppi di patologia - Orecchio, faccia e collo	11
Tabella 4.1.4	Casi con difetti congeniti: 13 gruppi di patologia - Cardiopatie congenite	12
Tabella 4.1.5	Casi con difetti congeniti: 13 gruppi di patologia - Respiratorio	12
Tabella 4.1.6	Casi con difetti congeniti: 13 gruppi di patologia - Palato-labbro	13
Tabella 4.1.7	Casi con difetti congeniti: 13 gruppi di patologia - Digerente	13
Tabella 4.1.8	Casi con difetti congeniti: 13 gruppi di patologia - Parete addominale	14
Tabella 4.1.9	Casi con difetti congeniti: 13 gruppi di patologia - Genitali	14
Tabella 4.1.10	Casi con difetti congeniti: 13 gruppi di patologia - Urinario	15
Tabella 4.1.11	Casi con difetti congeniti: 13 gruppi di patologia - Arti	15
Tabella 4.1.12	Casi con difetti congeniti: 13 gruppi di patologia - Cromosomi	16
Tabella 4.1.13	Casi con difetti congeniti: 13 gruppi di patologia - Altre	16
Tabella 4.2	Casi con anomalia cromosomica	17
Distribuzione dei casi per 13 gruppi di difetti e per Azienda USL di residenza		18
Tabella 5.1	Casi con difetti congeniti: 13 gruppi per AUSL di residenza - Sistema nervoso Fig. 5.1: Diagramma della prevalenza per AUSL di residenza	19
Tabella 5.2	Casi con difetti congeniti: 13 gruppi per AUSL di residenza - Occhio Fig. 5.2: Diagramma della prevalenza per AUSL di residenza	20
Tabella 5.3	Casi con difetti congeniti: 13 gruppi per AUSL di residenza - Orecchio, faccia e collo Fig. 5.3: Diagramma della prevalenza per AUSL di residenza	21



Indice

Tabella 5.4	Casi con difetti congeniti: 13 gruppi per AUSL di residenza - Cardiopatie congenite Fig. 5.4: Diagramma della prevalenza per AUSL di residenza	22
Tabella 5.5	Casi con difetti congeniti: 13 gruppi per AUSL di residenza - Respiratorio Fig. 5.5: diagramma della prevalenza per AUSL di residenza	23
Tabella 5.6	Casi con difetti congeniti: 13 gruppi per AUSL di residenza - Palato labbro Fig. 5.6: Diagramma della prevalenza per AUSL di residenza	24
Tabella 5.7	Casi con difetti congeniti: 13 gruppi per AUSL di residenza - Digerente Fig. 5.7: Diagramma della prevalenza per AUSL di residenza	25
Tabella 5.8	Casi con difetti congeniti: 13 gruppi per AUSL di residenza - Parete addominale Fig. 5.8: Diagramma della prevalenza per AUSL di residenza	26
Tabella 5.9	Casi con difetti congeniti: 13 gruppi per AUSL di residenza - Genitali Fig. 5.9: Diagramma della prevalenza per AUSL di residenza	27
Tabella 5.10	Casi con difetti congeniti: 13 gruppi per AUSL di residenza - Urinario Fig. 5.10: Diagramma della prevalenza per AUSL di residenza	28
Tabella 5.11	Casi con difetti congeniti: 13 gruppi per AUSL di residenza - Arti Fig. 5.11: Diagramma della prevalenza per AUSL di residenza	29
Tabella 5.12	Casi con difetti congeniti: 13 gruppi per AUSL di residenza - Cromosomi Fig. 5.12: Diagramma della prevalenza per AUSL di residenza	30
Tabella 5.13	Casi con difetti congeniti: 13 gruppi per AUSL di residenza - Altre Fig. 5.13: Diagramma della prevalenza per AUSL di residenza	31
Sorveglianza dei difetti congeniti: confronti con tassi di riferimento		32
Tabella 6	Casi con 30 difetti congeniti specifici	32
Sorveglianza dei difetti congeniti: analisi per l'individuazione di cluster e trend		34
Tabella 7.1	Sorveglianza sui sottogruppi EUROCAT: <i>cluster</i> per data di concepimento (01/01/12 – 31/03/16)	35
Tabella 7.2	Sorveglianza sui sottogruppi EUROCAT: <i>trend</i> per data di concepimento (01/01/07 – 31/03/16)	38
Confronti EUROCAT-RTDC		42
Tabella 8	Confronto EUROCAT e RTDC tra gruppi di difetti	42
Dati sulla diagnosi prenatale		43
Tabella 9.1	Diagnosi prenatale nei registri EUROCAT - Casi Totali	44
Tabella 9.2	Diagnosi prenatale nei registri EUROCAT - Anencefalia	45
Tabella 9.3	Diagnosi prenatale nei registri EUROCAT - Spina bifida	46
Tabella 9.4	Diagnosi prenatale nei registri EUROCAT - Idrocefalia	47
Tabella 9.5	Diagnosi prenatale nei registri EUROCAT - Labio+/-palatoschisi	48
Tabella 9.6	Diagnosi prenatale nei registri EUROCAT - Trasposizione grossi vasi	49
Tabella 9.7	Diagnosi prenatale nei registri EUROCAT - Cuore sinistro ipoplasico	50
Tabella 9.8	Diagnosi prenatale nei registri EUROCAT - Agenesia renale bilaterale	51
Tabella 9.9	Diagnosi prenatale nei registri EUROCAT - Ernia diaframmatica	52
Tabella 9.10	Diagnosi prenatale nei registri EUROCAT - Gastroschisi	53

Indice

Tabella 9.11	Diagnosi prenatale nei registri EUROCAT - Onfalocele	54
Tabella 9.12	Diagnosi prenatale nei registri EUROCAT - Valvola uretrale posteriore	55
Tabella 9.13	Diagnosi prenatale nei registri EUROCAT - Riduzione arti	56
Tabella 9.14	Diagnosi prenatale nei registri EUROCAT - Piede torto-talipe equinovaro	57
Tabella 9.15	Diagnosi prenatale nei registri EUROCAT - Cromosomiche	58
Tabella 9.16	Diagnosi prenatale nei registri EUROCAT - Trisomia 21	59
Tabella 9.17	Diagnosi prenatale nei registri EUROCAT - Trisomia 13	60
Tabella 9.18	Diagnosi prenatale nei registri EUROCAT - Trisomia 18	61
Altri dati descrittivi della casistica rilevata		63
Tabella 10	Casi con difetti congeniti: struttura ospedaliera di evento	63
Tabella 11	Casi con difetti congeniti: sesso	64
Tabella 12	Casi con difetti congeniti: numero neonati partoriti/feti presenti	65
Tabella 13	Nati vivi con difetti congeniti: peso alla nascita	66
Tabella 14	Casi con difetti congeniti: durata della gestazione	66
Tabella 15	Nati con difetti congeniti: periodo di diagnosi	67
Tabella 16	Nati con difetti congeniti: condizione alla diagnosi	67
Tabella 17	Casi con difetti congeniti: cariotipo del bambino/feto	67
Tabella 18	Casi con difetti congeniti: età della madre	68
Tabella 19	Casi con difetti congeniti: nazionalità della madre	69
Tabella 20	Casi con difetti congeniti: numero di gravidanze precedenti	70
Tabella 21	Casi con difetti congeniti: concepimento assistito	70
Tabella 22	Casi con difetti congeniti: assunzione farmaci nel periodo periconcezionale o nel primo trimestre	70
Collegamento con il Registro Toscano Malattie Rare (RTMR)		71
Tabella 23	Malattie Rare appartenenti al gruppo “Malformazioni congenite, Cromosopatie e Sindromi genetiche” tra soggetti residenti in Toscana (anno diagnosi: 2016)	73
EUROlinkCAT		74
Bibliografia RTDC 2017-2018		81
Allegati		93
Allegato A	Questionario per rilevazione online della casistica	
Allegato B	Tabella I - Definizione delle condizioni/anomalie selezionate per la tabulazione	
Allegato C	Tabella II - Anomalie minori escluse da EUROCAT (aggiornamento 2018)	



INTRODUZIONE

L'attività di rilevazione dei difetti congeniti è iniziata in Toscana nel 1979 con il Registro della provincia di Firenze che coinvolgeva tutti i punti nascita presenti nelle 12 USL della provincia. La delibera di Giunta Regionale n. 7824 del 20/09/1991 ha poi istituito ufficialmente il registro regionale, estendendo la registrazione a tutte le province della regione a partire dal 1992. Il Registro Toscano Difetti Congeniti (RTDC) ed il Registro Toscano Malattie Rare (RTMR) sono stati riconosciuti registri di rilevante interesse sanitario con la Legge Regionale 10 novembre 2008, n. 60 (Modifiche alla legge regionale 24 febbraio 2005, n. 40 "Disciplina del servizio sanitario regionale") "Art. 20 ter - Istituzione di registri di rilevante interesse sanitario".

La gestione congiunta del RTDC e del RTMR è stata affidata dall'anno 2008 alla Fondazione Toscana "Gabriele Monasterio" di Pisa. Il RTDC raccoglie dati anagrafici e sanitari relativi ai casi affetti da difetti congeniti rilevati entro il primo anno di vita, con le finalità di migliorare la conoscenza sui difetti congeniti e di effettuare la sorveglianza spaziale e temporale, a supporto delle fasi di programmazione degli interventi regionali in materia di diagnosi/cura/prevenzione.

Il network europeo EUROCAT (European Surveillance of Congenital Anomalies) è la principale fonte di informazione sull'epidemiologia delle anomalie congenite in Europa. Ha iniziato la sua attività nel 1979 e oggi sorveglia circa il 30% di tutte le nascite nell'UE, corrispondenti a circa 1,7 milioni di nati per anno, mediante 43 registri localizzati in 23 paesi europei. E' una rete di registri su base di popolazione che utilizzano fonti multiple di informazione per raccogliere dati di elevata qualità, sia in termini di accertamento che dettaglio diagnostico. I registri rilevano i nati vivi, le morti fetali dalla ventesima settimana di gestazione e le interruzioni di gravidanza a seguito di diagnosi prenatale di anomalia congenita.

Nel sito web di EUROCAT (<http://www.eurocat-network.eu/>) sono disponibili tabelle con dati relativi ai casi osservati per ciascun registro tra i nati vivi, le morti fetali e le interruzioni di gravidanza a seguito di diagnosi prenatale, in 92 sottogruppi di anomalie, a partire dall'anno 1980 fino all'anno 2016.

A partire dal primo gennaio 2015 il coordinamento del registro centrale di EUROCAT è stato trasferito dall'University of Ulster al Joint Research Center (JRC) di Ispra, come parte della Rare Diseases Platform.

I confronti con i dati europei che sono stati inclusi nel presente rapporto sono effettuati sui dati di prevalenza al 31 dicembre 2016.



MATERIALI E METODI

I casi registrati comprendono i nati vivi, le morti fetali (nati morti e aborti spontanei) con età gestazionale superiore a 20 settimane e gli aborti indotti a seguito di diagnosi prenatale di difetto congenito a qualsiasi età gestazionale.

I denominatori utilizzati sono tratti dal Certificato di Assistenza al Parto (CAP) del 2016 (fonte: Agenzia Regionale Toscana).

I principali caratteri rilevati sono: dati identificativi del caso e della madre; sesso; luogo e data di evento; tipo di evento (nato vivo, nato morto, aborto indotto in seguito a diagnosi prenatale di difetto congenito, aborto spontaneo); peso ed età gestazionale; tipo di esame effettuato e relativa età gestazionale in caso di diagnosi prenatale; gravidanze precedenti; malattie in gravidanza; esposizione a fattori di rischio quali fumo, alcol, droghe e farmaci; sindrome e/o difetti congeniti (fino ad un massimo di otto) riscontrati; cariotipo; autopsia; indicatori socio-economici dei genitori quali titolo di studio e occupazione; malattie croniche; consanguineità; presenza di difetti congeniti in famiglia.

Le informazioni vengono raccolte e inserite nel registro dai referenti segnalatori, nominati espressamente da ciascuna Azienda presso le UO di Ostetricia e Ginecologia, di Neonatologia e di Pediatria e, a partire dall'anno 2010, dai referenti individuati presso i servizi specialistici di Cardiocirurgia Pediatrica, Chirurgia Pediatrica e Genetica Medica. Nel 2014 sono stati inoltre individuati i referenti aziendali con il compito di fungere da raccordo tra i referenti segnalatori ed il coordinamento del registro.

La registrazione dei dati è effettuata tramite un software applicativo cui si accede via web tramite il sito del Registro Toscano Difetti Congeniti www.rtdc.it.



L'accesso all'area riservata da parte dei medici professionisti avviene tramite login personale. Tramite il sito viene effettuato l'inserimento di tutte le informazioni (Allegato A - questionario utilizzato per la registrazione on-line). In Allegato B sono elencate le definizioni delle condizioni e dei difetti selezionati per la tabulazione.

RISULTATI 2016

Nella Tabella I sono riportate le caratteristiche principali dei casi con difetti congeniti rilevati in Toscana nell'anno 2016.

Tabella I Caratteristiche principali dei nati e delle interruzioni di gravidanza (IVG) con difetti congeniti – Anno 2016

Dati denominatore*	No. nati	26.677
	No. nati vivi	26.596
	No. nati morti	81
Difetti congeniti	Casi con difetti	722
	Nati con difetti	523
	Nati vivi	520
	Nati morti	3
	Aborti spontanei	30
	IVG	169
Difetti rilevati	Totale	985
	Casi con difetto isolato	500
	Casi con anomalie minori	109
	Casi con difetti multipli	49
	Casi con sindromi	13
	Casi cromosomici	160
Rapporto difetti/casi con difetti		1,36
Distribuzione per sesso	Maschi	399
	Femmine	274
	Sesso indeterminato	1
	Non rilevato	48
	Sex ratio M/F	1,46
		[IC 95%: 1,39-1,53]

* Dati CAP 2016

Sono stati registrati 722 casi con difetti congeniti su 26.677 nati (vivi e morti) sorvegliati in Toscana, per una prevalenza alla nascita di 2,7 per 100 nati. I casi sono rappresentati da 520 nati vivi, 33 morti fetali (3 nati morti e 30 aborti spontanei) e 169 interruzioni di gravidanza a seguito di diagnosi prenatale di difetto congenito (IVG).

Tra le 33 morti fetali che sono state registrate, 29 casi con età gestazionale inferiore alle 20 settimane sono stati esclusi dalle tabulazioni nelle quali sono riportati i confronti con i dati europei, secondo le linee-guida utilizzate da EUROCAT. Tra questi casi sono state osservate le seguenti anomalie: quattro trisomie 13 (sindrome di Patau), quattro sindromi di Turner,



quattro trisomie 18 (sindrome di Edward), due trisomie 21, quattro trisomie 22, due trisomie 16, due trisomie 9, una trisomia 15, un cromosoma X sovrannumerario, una trisomia 6, tre triploidie ed un mielomeningocele.

Tra i nati sorvegliati, la natimortalità registrata (81/26.677) è risultata pari a 3,0 per 1.000, mentre la presenza di difetto tra i nati morti è stata del 3,7% (3/81).

Tra i 722 casi sono stati rilevati 985 difetti, per un rapporto difetti/casi con difetti uguale a 1,36. I casi con difetto congenito isolato sono stati 500 (69,2%), quelli con difetti multipli sono stati 49 (6,8%), 13 sono state le sindromi riconosciute (1,8%), 160 erano i casi con anomalia cromosomica (22,2%).

Tra i 500 casi complessivi con difetto isolato sono inclusi 164 casi con difetto cardiaco (32,8%), 11 con difetto del tubo neurale (2,2%), 49 con difetto renale (9,8%).

Tra i casi segnalati, 26 soggetti hanno un difetto che non rientra tra quelli classificati nel capitolo XVII "Congenital malformations, deformations and chromosomal abnormalities" dell'International Classification of Diseases, Tenth Revision (ICD-10) e 109 soggetti hanno un'anomalia definita "minore", secondo le linee-guida di EUROCAT (Allegato C, Tabella II).

Il rapporto tra sessi M/F è risultato 1,46, quindi sbilanciato a sfavore del sesso maschile, rispetto ad un valore atteso nella popolazione generale compreso tra 1,04 e 1,06 (Tabella I).

Nella Tabella 2 viene esaminato il periodo di scoperta del difetto congenito secondo la condizione alla nascita (nato vivo o nato morto).

Tabella 2 Nati con difetti congeniti (DC): periodo di scoperta – Anno 2016

	Periodo di scoperta	No. casi	Tasso
			x 100 nati morti
Nati morti con DC	Alla nascita	0	0,0
	Diagnosi prenatale	3	100,0
	All'autopsia	0	0,0
	Non conosciuto	0	0,0
			x 100 nati vivi
Nati vivi con DC	Entro 7 gg	319	61,3
	Oltre 7 gg	15	2,9
	Diagnosi prenatale	181	34,8
	All'autopsia	0	0,0
	Non rilevati	5	1,0

Tra i 520 nati vivi, la diagnosi di difetto congenito è stata fatta nel 61,3% dei casi entro la prima settimana di vita, nel 2,9% oltre sette giorni e nel 34,8% in epoca prenatale.

Tra i nati morti i difetti sono stati diagnosticati tutti in epoca prenatale.

DISTRIBUZIONE DEI CASI CON DIFETTI CONGENITI PER AZIENDA USL DI RESIDENZA

Dal 1° gennaio 2016 in Toscana sono state costituite le tre nuove Aziende Usl (AUSL), una per ciascuna Area Vasta, che accorpano le 12 precedenti: Azienda Usl Toscana centro (Pistoia, Prato, Firenze, Empoli), Azienda Usl Toscana nord ovest (Massa e Carrara, Lucca, Pisa, Livorno, Viareggio), Azienda Usl Toscana sud est (Siena, Arezzo, Grosseto).

Per un confronto tra aree sanitarie della regione Toscana sono riportate le distribuzioni per Azienda Usl (vecchia e nuova) di residenza della madre, rispettivamente dei casi totali, dei soli nati e delle interruzioni di gravidanza (IVG) con difetto congenito (Tabelle 3, 3.1, 3.2). In ciascuna tabella sono riportati i nati totali di ogni AUSL ed ex ASL (fonte CAP 2016), i casi con difetto congenito e la prevalenza alla nascita (P) con il relativo intervallo di confidenza al 95% (IC95%).

Sono presentati inoltre i diagrammi con i tassi di prevalenza (P) di ciascuna ex ASL, corredati con i rispettivi intervalli di confidenza al 95%, rispetto al valore medio regionale rappresentato come linea continua (Figure 3, 3.1, 3.2).

Commenti

La Tabella 3, relativa ai casi totali (nati + IVG), evidenzia notevole eterogenità dei rapporti di prevalenza alla nascita per residenza nelle tre nuove AUSL (AUSL Toscana Nord Ovest $P=386,2 \times 10.000$, AUSL Toscana Centro $P=212,9 \times 10.000$, AUSL Toscana Sud Est = $208,8 \times 10.000$).

I rapporti di prevalenza variano da 109,7 per 10.000 per i casi residenti nella ex ASL di Arezzo, a 546,7 per 10.000 dei residenti nella ex ASL di Lucca, a fronte di un valore medio regionale di 270,6 per 10.000 (IC95% 250,9-290,4).

Ponendo a confronto gli intervalli di confidenza al 95% dei tassi specifici di ciascuna ex ASL con il tasso medio regionale, tra i casi totali si osservano valori significativamente superiori rispetto al valore medio regionale nelle ex ASL di Lucca ($P=546,7 \times 10.000$), Pisa ($P=406,4 \times 10.000$), Livorno ($P=380,1 \times 10.000$) e Prato ($P=357,1 \times 10.000$) (Figura 3).

Tutti gli eccessi statisticamente significativi riscontrati tra i casi totali sono attribuibili ad un incremento significativo di casi con difetti congeniti tra i nati (Tabella 3.1 e Figura 3.1).

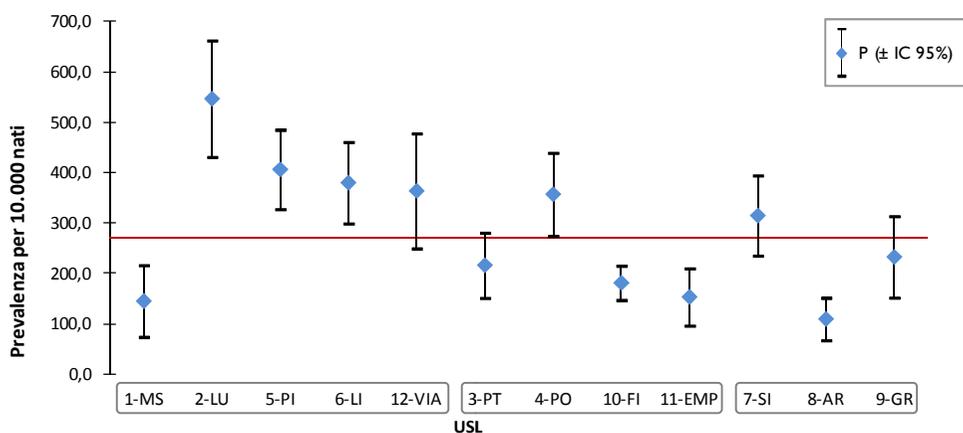
Sono risultati invece significativamente più bassi del valore medio regionale i tassi di prevalenza (per 10.000 nati) dei casi totali da madri residenti nelle ex ASL di Massa Carrara ($P=145,2 \times 10.000$) e Arezzo ($P=109,7 \times 10.000$), come conseguenza di una carenza sia di nati che di IVG, mentre per Firenze ($P=181,4 \times 10.000$), Empoli ($P=153,3 \times 10.000$) ciò dipende dalla carenza di soli nati. Inoltre nella ex ASL di Pistoia risulta una carenza specifica di nati (Figura 3.2).

Oltre alle ex ASL di Arezzo e Massa, è stato osservato un difetto di IVG statisticamente significativo rispetto alla media regionale di $63,4 \times 10.000$ (IC95%=53,8-72,9) per la ex ASL di Pisa ($P=31,9 \times 10.000$). Non si segnalano IVG da madri residenti nella ex ASL di Viareggio (Tabella 3.2 e Figura 3.2).

**Tabella 3 Totale casi (nati + interruzioni di gravidanza) con difetti congeniti (DC): AUSL di residenza materna – Anno 2016**

AUSL di residenza	Totale nati*	Casi con DC	P x 10.000 nati	Limiti di confidenza 95%	
				inferiore	superiore
ex ASL 1 Massa Carrara	1.102	16	145,2	74,0	216,3
ex ASL 2 Lucca	1.573	86	546,7	431,2	662,3
ex ASL 5 Pisa	2.510	102	406,4	327,5	485,2
ex ASL 6 Livorno	2.236	85	380,1	299,3	461,0
ex ASL 12 Viareggio	1.072	39	363,8	249,6	478,0
AUSL Toscana Nord Ovest	8.493	328	386,2	344,4	428,0
ex ASL 3 Pistoia	1.988	43	216,3	151,6	280,9
ex ASL 4 Prato	2.016	72	357,1	274,6	439,6
ex ASL 10 Firenze	6.008	109	181,4	147,4	215,5
ex ASL 11 Empoli	1.826	28	153,3	96,5	210,1
AUSL Toscana Centro	11.838	252	212,9	186,6	239,2
ex ASL 7 Siena	1.905	60	315,0	235,3	394,7
ex ASL 8 Arezzo	2.371	26	109,7	67,5	151,8
ex ASL 9 Grosseto	1.374	32	232,9	152,2	313,6
AUSL Toscana Sud Est	5.650	118	208,8	171,2	246,5
Non conosciuta	696	24			
Totale regione	26.677	722	270,6	250,9	290,4

* dati Certificato Assistenza al Parto 2016

Figura 3.0 - Diagramma della prevalenza per AUSL di residenza – Anno 2016

**Tabella 3.1 Nati + aborti spontanei con difetti congeniti (DC):
AUSL di residenza materna – Anno 2016**

AUSL di residenza	Totale nati*	Casi con DC	P x 10.000 nati	Limiti di confidenza 95%	
				inferiore	superiore
ex ASL 1 Massa Carrara	1.102	14	127,0	60,5	193,6
ex ASL 2 Lucca	1.573	78	495,9	385,8	605,9
ex ASL 5 Pisa	2.510	94	374,5	298,8	450,2
ex ASL 6 Livorno	2.236	75	335,4	259,5	411,3
ex ASL 12 Viareggio	1.072	39	363,8	249,6	478,0
AUSL Toscana Nord Ovest	8.493	300	353,2	313,3	393,2
ex ASL 3 Pistoia	1.988	25	125,8	76,5	175,1
ex ASL 4 Prato	2.016	42	280,3	145,3	271,3
ex ASL 10 Firenze	6.008	74	123,2	95,1	151,2
ex ASL 11 Empoli	1.826	18	98,6	53,0	144,1
AUSL Toscana Centro	11.838	159	134,3	113,4	155,2
ex ASL 7 Siena	1.905	41	215,2	149,3	281,1
ex ASL 8 Arezzo	2.371	21	88,6	50,7	126,5
ex ASL 9 Grosseto	1.374	21	152,8	87,5	218,2
AUSL Toscana Sud Est	5.650	83	146,9	115,3	178,5
Non conosciuta	696	11			
Totale regione	26.677	553	207,3	190,0	224,6

* dati Certificato Assistenza al Parto 2016

Figura 3.1.1 - Diagramma della prevalenza per AUSL di residenza – Anno 2016

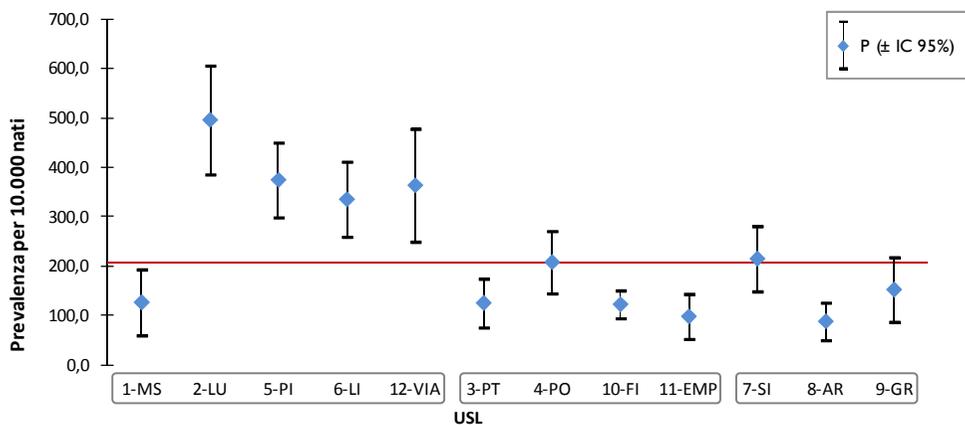


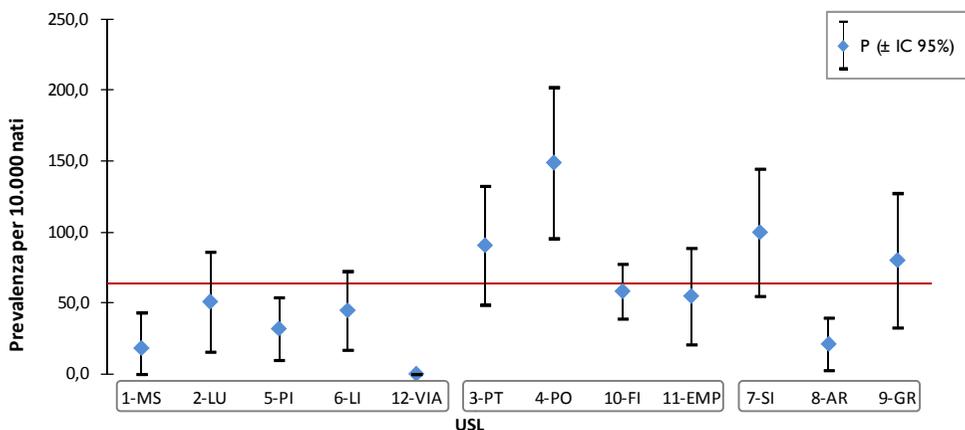


Tabella 3.2 Interruzioni di gravidanza con difetti congeniti (DC): AUSL di residenza materna – Anno 2016

AUSL di residenza	Totale nati*	Casi con DC	P x 10.000 nati	Limiti di confidenza 95%	
				inferiore	superiore
ex ASL 1 Massa Carrara	1.102	2	18,1	-	43,3
ex ASL 2 Lucca	1.573	8	50,9	15,6	86,1
ex ASL 5 Pisa	2.510	8	31,9	9,8	54,0
ex ASL 6 Livorno	2.236	10	44,7	17,0	72,4
ex ASL 12 Viareggio	1.072	-	-	-	-
AUSL Toscana Nord Ovest	8.493	28	33,0	20,8	45,2
ex ASL 3 Pistoia	1.988	18	90,5	48,7	132,4
ex ASL 4 Prato	2.016	30	148,8	95,6	202,1
ex ASL 10 Firenze	6.008	35	58,3	39,0	77,6
ex ASL 11 Empoli	1.826	10	54,8	20,8	88,7
AUSL Toscana Centro	11.838	93	78,6	62,6	94,5
ex ASL 7 Siena	1.905	19	99,7	54,9	144,6
ex ASL 8 Arezzo	2.371	5	21,1	-	39,6
ex ASL 9 Grosseto	1.374	11	80,1	32,7	127,4
AUSL Toscana Sud Est	5.650	35	61,9	41,4	82,5
Non conosciuta	696	13			
Totale regione	26.677	169	63,4	53,8	72,9

* dati Certificato Assistenza al Parto 2016

Figura 3.2.1 - Diagramma della prevalenza per AUSL di residenza – Anno 2016



DISTRIBUZIONE DEI CASI PER GRUPPI DI DIFETTI

Nella Tabella 4.1 viene esaminata la distribuzione dei casi registrati tra i nati e le IVG per 13 gruppi di difetti compresi tra quelli in uso, revisionati nel dicembre 2014, nel progetto di registrazione e sorveglianza delle anomalie congenite EUROCAT (European Surveillance of Congenital Anomalies) (<http://www.eurocat-network.eu/content/EUROCAT-Guide-I.4-Section-3.3.pdf>).

Le anomalie minori che vengono escluse dalla registrazione a livello europeo, se presenti in condizione isolata (vedi Allegato C) rientrano nel gruppo “Altre”. Tra queste anomalie sono risultate particolarmente frequenti il *criptorchidismo* (33 casi), l'*arteria ombelicale unica* (30 casi), le *deformità del piede non specificate* (23 casi), gli *angiomi* (16 casi), seguite dal *dotto di Botallo pervio* (10 casi di cui 8 con età gestazionale inferiore a 37 settimane).

Nelle tabelle successive (4.1.1-4.1.13) vengono presentati i casi per ciascun gruppo, secondo il periodo di scoperta e la modalità di presentazione dei difetti (isolati o associati ad altre anomalie). I casi associati sono stati ulteriormente suddivisi come “multipli”, “sindromi” e “cromosomici” utilizzando l'algoritmo sviluppato da EUROCAT. L'eziologia dei difetti è stata verificata da un genetista medico che ha revisionato tutta la casistica.

Commenti

Dall'analisi dei casi aggregati secondo 13 gruppi di difetti (tab. 4.1), emerge il peso delle *cardiopatie congenite* che rappresentano il 25,7% dei 798 difetti totali, con una prevalenza di 0,8/100 nati, seguiti dalle *anomalie cromosomiche* (20,1%; P=0,6/100 nati), dell'*apparato urinario* (con un valore percentuale di 8,4 e P=0,3/100 nati), dai difetti degli *arti* (6,3%; P=0,2/100 nati), dai difetti dei *genitali* (6,1%; P=0,2/100 nati), dai difetti del *digerente* (3,8%; P=0,1/100 nati). I gruppi per i quali risulta più importante l'impatto dell'interruzione di gravidanza a seguito di diagnosi precoce sono: *sistema nervoso* (29/40 casi totali=72,5%), *difetti della parete addominale* (9/13=69,2%), in particolare i *difetti del tubo neurale* con 13 IVG su 15 casi totali (86,7%) e *cromosomi* (102/160 casi totali=63,8%).

I gruppi di difetti per i quali la diagnosi prenatale tra i nati con difetto isolato ha maggior rilevanza sono nell'ordine: *parete addominale* (2 casi diagnosticati in prenatale su 4 nati=50,0%), *urinario* (41/47 nati=87,2%), *sistema nervoso* (5/8 nati=62,5%), *palato-labbro* (5/10 nati=50,0%), *digerente* (9/18 nati=50,0%), *cromosomi* (19/58 nati=32,8%) e *cardiopatie congenite* (50/155 nati=32,3%). Nei due nati con anomalia isolata del *respiratorio* sono stati diagnosticati in epoca prenatale rispettivamente una cisti adenomatoide polmonare e sequestro polmonare sinistro. Per altri gruppi sono risultate percentuali più ridotte: *altre* (31/139 nati=22,3%), *arti* (4/29 nati=13,8%) e *genitali* (3/38 nati=7,9%).

Non sono stati segnalati casi diagnosticati in epoca prenatale nei gruppi *occhio* (su 3 nati), *orecchio*, *faccia* e *collo* (su 1 solo nato). Sono state segnalate diagnosi oltre la prima settimana di vita per i gruppi *urinario* (2/47 nati=4,3%), *cardiopatie congenite* (5/155 nati=3,2%) e *altre* (3/139 nati=2,2%) (Tabelle 4.1.1-4.1.13).



Tabella 4.1 Casi con difetti congeniti: 13 gruppi di patologia – Anno 2016

Difetti per gruppo	IVG		Neonatale e oltre		Totali	
	N°	P x 10.000 nati	N°	P x 10.000 nati	N°	P x 10.000 nati
Sistema nervoso	29	10,9	11	4,1	40	15,0
Occhio	-	-	4	1,5	4	1,5
Orecchio, faccia e collo	-	-	1	0,4	1	0,4
Cardiopatie congenite	22	8,2	183	68,6	205	76,8
Respiratorio	2	0,7	6	2,2	8	3,0
Palato-labbro	1	0,4	14	5,2	15	5,6
Digerente	2	0,7	28	10,5	30	11,2
Parete addominale	9	3,4	4	1,5	13	4,9
Genitali	1	0,4	48	18,0	49	18,4
Urinario	10	3,7	57	21,4	67	25,1
Arti	9	3,4	41	15,4	50	18,7
Cromosomi	102	38,2	58	21,7	160	60,0
Altre	11	4,1	145	54,4	156	58,5
Totale difetti nei 13 gruppi	198	74,2	600	224,9	798	299,1

Tabella 4.1.1 Casi con difetti congeniti: 13 gruppi di patologia – Anno 2016

Sistema nervoso

Periodo di scoperta	Isolati		Associati				Totali		
	N°	Isolati %*	Multiple	Sindromi	Anomalie Cromosom.	N°	Associati %*	N°	P x 10.000 nati
Nati	8	72,7	3	-	-	3	27,3	11	0,41
alla nascita	3	100,0	-	-	-	-	-	3	0,11
entro 7 gg	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1- 4 sett.	-	-	1	-	-	1	100,0	1	0,04
1-12 mesi	-	-	-	-	-	-	-	-	-
oltre 1 anno	-	-	-	-	-	-	-	-	-
prenatale	5	62,5	2	-	-	2	25,0	8	0,30
all'aborto	-	-	-	-	-	-	-	-	-
autopsia	-	-	-	-	-	-	-	-	-
non rilevato	-	-	-	-	-	-	-	-	-
IVG	19	65,5	6	-	4	10	34,5	29	1,09
Totale	27	67,5	9	-	4	13	32,5	40	1,50

* % di riga

Tabella 4.1.2 Casi con difetti congeniti: 13 gruppi di patologia – Anno 2016

Occhio

Periodo di scoperta	Isolati		Associati				Totali		
	N°	Isolati %*	Multiple	Sindromi	Anomalie Cromosom.	N°	Associati %*	N°	P x 10.000 nati
Nati	3	75,0	1	-	-	1	25,0	4	0,15
alla nascita	-	-	-	-	-	-	-	-	-
entro 7 gg	2	100,0	-	-	-	-	-	2	0,07
1- 4 sett.	1	100,0	-	-	-	-	-	1	0,04
1-12 mesi	-	-	-	-	-	-	-	-	-
oltre 1 anno	-	-	-	-	-	-	-	-	-
prenatale	-	-	1	-	-	1	100,0	1	0,04
all'aborto	-	-	-	-	-	-	-	-	-
autopsia	-	-	-	-	-	-	-	-	-
non rilevato	-	-	-	-	-	-	-	-	-
IVG	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Totale	3	75,0	1	-	-	1	25,0	4	0,15

* % di riga

Tabella 4.1.3 Casi con difetti congeniti: 13 gruppi di patologia – Anno 2016

Orecchio, faccia e collo

Periodo di scoperta	Isolati		Associati				Totali		
	N°	Isolati %*	Multiple	Sindromi	Anomalie Cromosom.	N°	Associati %*	N°	P x 10.000 nati
Nati	1	100,0	-	-	-	-	-	1	0,04
alla nascita	1	100,0	-	-	-	-	-	1	0,04
entro 7 gg	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1- 4 sett.	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1-12 mesi	-	-	-	-	-	-	-	-	-
oltre 1 anno	-	-	-	-	-	-	-	-	-
prenatale	-	-	-	-	-	-	-	-	-
all'aborto	-	-	-	-	-	-	-	-	-
autopsia	-	-	-	-	-	-	-	-	-
non rilevato	-	-	-	-	-	-	-	-	-
IVG	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Totale	1	100,0	-	-	-	-	-	1	0,04

* % di riga



Tabella 4.1.4 Casi con difetti congeniti: 13 gruppi di patologia – Anno 2016

Cardiopatie congenite

Periodo di scoperta	Isolati		Associati					Totali	
	N°	Isolati %*	Multiple	Sindromi	Anomalie Cromosom.	N°	Associati %*	N°	P x 10.000 nati
Nati	155	84,7	15	1	12	28	15,3	183	6,86
alla nascita	14	70,0	4	-	2	6	30,0	20	0,75
entro 7 gg	82	96,5	1	1	1	3	3,5	85	3,19
1- 4 sett.	3	60,0	1	-	1	2	40,0	5	0,19
1-12 mesi	2	100,0	-	-	-	-	-	2	0,07
oltre 1 anno	-	-	-	-	-	-	-	-	-
prenatale	50	74,6	9	-	8	17	25,4	67	2,51
all'aborto	-	-	-	-	-	-	-	-	-
autopsia	1	100,0	-	-	-	-	-	1	0,04
non rilevato	3	100,0	-	-	-	-	-	3	0,11
IVG	9	40,9	7	1	5	13	59,1	22	0,82
Totale	164	80,0	22	2	17	41	20,0	205	7,68

* % di riga

Tabella 4.1.5 Casi con difetti congeniti: 13 gruppi di patologia – Anno 2016

Respiratorio

Periodo di scoperta	Isolati		Associati					Totali	
	N°	Isolati %*	Multiple	Sindromi	Anomalie Cromosom.	N°	Associati %*	N°	P x 10.000 nati
Nati	3	50,0	3	-	-	3	50,0	6	0,22
alla nascita	1	100,0	-	-	-	-	-	1	0,04
entro 7 gg	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1- 4 sett.	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1-12 mesi	-	-	-	-	-	-	-	-	-
oltre 1 anno	-	-	-	-	-	-	-	-	-
prenatale	2	40,0	3	-	-	3	60,0	5	0,19
all'aborto	-	-	-	-	-	-	-	-	-
autopsia	-	-	-	-	-	-	-	-	-
non rilevato	-	-	-	-	-	-	-	-	-
IVG	-	-	2	-	-	2	100,0	2	0,07
Totale	3	37,5	5	-	-	5	62,5	8	0,30

* % di riga

Tabella 4.1.6 Casi con difetti congeniti: 13 gruppi di patologia – Anno 2016

Palato-labbro

Periodo di scoperta	Isolati		Associati				Totali		
	N°	Isolati %*	Multiple	Sindromi	Anomalie Cromosom.	N°	Associati %*	N°	P x 10.000 nati
Nati	10	71,4	3	-	1	4	28,6	14	0,52
alla nascita	5	71,4	2	-	-	2	28,6	7	0,26
entro 7 gg	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1- 4 sett.	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1-12 mesi	-	-	-	-	-	-	-	-	-
oltre 1 anno	-	-	-	-	-	-	-	-	-
prenatale	5	71,4	1	-	1	2	28,6	7	0,26
all'aborto	-	-	-	-	-	-	-	-	-
autopsia	-	-	-	-	-	-	-	-	-
non rilevato	-	-	-	-	-	-	-	-	-
IVG	-	-	1	-	-	1	100,0	1	0,04
Totale	10	66,7	4	-	1	5	33,3	15	0,56

* % di riga

Tabella 4.1.7 Casi con difetti congeniti: 13 gruppi di patologia – Anno 2016

Digerente

Periodo di scoperta	Isolati		Associati				Totali		
	N°	Isolati %*	Multiple	Sindromi	Anomalie Cromosom.	N°	Associati %*	N°	P x 10.000 nati
Nati	18	64,3	7	-	3	10	35,7	28	1,05
alla nascita	6	75,0	2	-	-	2	-	8	0,30
entro 7 gg	3	100,0	-	-	-	-	-	3	0,11
1- 4 sett.	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1-12 mesi	-	-	-	-	-	-	-	-	-
oltre 1 anno	-	-	-	-	-	-	-	-	-
prenatale	9	52,9	5	-	3	8	47,1	17	0,64
all'aborto	-	-	-	-	-	-	-	-	-
autopsia	-	-	-	-	-	-	-	-	-
non rilevato	-	-	-	-	-	-	-	-	-
IVG	1	50,0	1	-	-	1	50,0	2	0,07
Totale	19	63,3	8	-	3	11	36,7	30	1,12

* % di riga



Tabella 4.1.8 Casi con difetti congeniti: 13 gruppi di patologia – Anno 2016

Parete addominale

Periodo di scoperta	Isolati		Associati					Totali	
	N°	Isolati %*	Multiple	Sindromi	Anomalie Cromosom.	N°	Associati %*	N°	P x 10.000 nati
Nati	4	100,0	-	-	-	-	-	4	0,15
alla nascita	2	100,0	-	-	-	-	-	2	0,07
entro 7 gg	-	-	-	-	-	-	-	-	-
I- 4 sett.	-	-	-	-	-	-	-	-	-
I-12 mesi	-	-	-	-	-	-	-	-	-
oltre 1 anno	-	-	-	-	-	-	-	-	-
prenatale	2	100,0	-	-	-	-	-	2	0,07
all'aborto	-	-	-	-	-	-	-	-	-
autopsia	-	-	-	-	-	-	-	-	-
non rilevato	-	-	-	-	-	-	-	-	-
IVG	4	44,4	3	-	2	5	55,6	9	0,34
Totale	8	61,5	3	-	2	5	38,5	13	0,49

* % di riga

Tabella 4.1.9 Casi con difetti congeniti: 13 gruppi di patologia – Anno 2016

Genitali

Periodo di scoperta	Isolati		Associati					Totali	
	N°	Isolati %*	Multiple	Sindromi	Anomalie Cromosom.	N°	Associati %*	N°	P x 10.000 nati
Nati	38	79,2	10	-	-	10	20,8	48	1,80
alla nascita	35	87,5	5	-	-	5	12,5	40	1,50
entro 7 gg	-	-	-	-	-	-	-	-	-
I- 4 sett.	-	-	-	-	-	-	-	-	-
I-12 mesi	-	-	-	-	-	-	-	-	-
oltre 1 anno	-	-	-	-	-	-	-	-	-
prenatale	3	37,5	5	-	1	5	62,5	8	0,30
all'aborto	-	-	-	-	-	-	-	-	-
autopsia	-	-	-	-	-	-	-	-	-
non rilevato	-	-	-	-	-	-	-	-	-
IVG	-	-	-	1	-	1	100,0	1	0,04
Totale	38	77,6	10	1	-	11	22,4	49	1,84

* % di riga

Tabella 4.1.10 Casi con difetti congeniti: 13 gruppi di patologia – Anno 2016

Urinario

Periodo di scoperta	Isolati		Associati					Totali	
	N°	Isolati %*	Multiple	Sindromi	Anomalie Cromosom.	N°	Associati %*	N°	P x 10.000 nati
Nati	47	82,5	9	1	-	10	17,5	57	2,14
alla nascita	-	-	-	-	-	-	-	-	-
entro 7 gg	4	80,0	1	-	-	1	20,0	5	0,19
1- 4 sett.	1	100,0	-	-	-	-	-	1	0,04
1-12 mesi	1	100,0	-	-	-	-	-	1	0,04
oltre 1 anno	-	-	-	-	-	-	-	-	-
prenatale	41	82,0	8	1	-	9	18,0	50	1,87
all'aborto	-	-	-	-	-	-	-	-	-
autopsia	-	-	-	-	-	-	-	-	-
non rilevato	-	-	-	-	-	-	-	-	-
IVG	2	20,0	7	-	1	8	80,0	10	0,37
Totale	49	73,1	16	1	1	18	26,9	67	2,51

* % di riga

Tabella 4.1.11 Casi con difetti congeniti: 13 gruppi di patologia – Anno 2016

Arti

Periodo di scoperta	Isolati		Associati					Totali	
	N°	Isolati %*	Multiple	Sindromi	Anomalie Cromosom.	N°	Associati %*	N°	P x 10.000 nati
Nati	29	70,7	9	3	-	12	29,3	41	1,54
alla nascita	19	70,4	6	2	-	8	29,6	27	1,01
entro 7 gg	6	100,0	-	-	-	-	-	6	0,22
1- 4 sett.	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1-12 mesi	-	-	-	-	-	-	-	-	-
oltre 1 anno	-	-	-	-	-	-	-	-	-
prenatale	4	50,0	3	1	-	4	50,0	8	0,30
all'aborto	-	-	-	-	-	-	-	-	-
autopsia	-	-	-	-	-	-	-	-	-
non rilevato	-	-	-	-	-	-	-	-	-
IVG	2	22,2	5	1	1	7	77,8	9	0,34
Totale	31	62,0	14	4	1	19	38,0	50	1,87

* % di riga



Tabella 4.1.12 Casi con difetti congeniti: 13 gruppi di patologia – Anno 2016

Cromosomi

Periodo di scoperta	Isolati		Associati					Totali	
	N°	Isolati %*	Multiple	Sindromi	Anomalie Cromosom.	N°	Associati %*	N°	P x 10.000 nati
Nati	-	-	-	-	58	58	100,0	58	2,17
alla nascita	-	-	-	-	5	5	100,0	5	0,19
entro 7 gg	-	-	-	-	7	7	100,0	7	0,26
1- 4 sett.	-	-	-	-	2	2	100,0	2	0,07
1-12 mesi	-	-	-	-	-	-	-	-	-
oltre 1 anno	-	-	-	-	-	-	-	-	-
prenatale	-	-	-	-	19	19	100,0	19	0,71
all'aborto	-	-	-	-	25	25	100,0	25	0,94
autopsia	-	-	-	-	-	-	-	-	-
non rilevato	-	-	-	-	-	-	-	-	-
IVG	-	-	-	-	102	102	100,0	102	3,82
Totale	-	-	-	-	160	160	100,0	160	5,93

* % di riga

Tabella 4.1.13 Casi con difetti congeniti: 13 gruppi di patologia – Anno 2016

Altre

Periodo di scoperta	Isolati		Associati					Totali	
	N°	Isolati %*	Multiple	Sindromi	Anomalie Cromosom.	N°	Associati %*	N°	Prevalenza x 1.000 nati
Nati	139	95,9	1	5	-	6	4,1	145	5,44
alla nascita	89	97,8	1	1	-	2	2,2	91	3,41
entro 7 gg	15	88,2	-	2	-	2	11,8	17	0,64
1- 4 sett.	2	66,7	-	1	-	1	33,3	3	0,11
1-12 mesi	1	100,0	-	-	-	-	-	1	0,04
oltre 1 anno	-	-	-	-	-	-	-	-	-
prenatale	31	96,9	-	1	-	1	3,1	32	1,20
all'aborto	-	-	-	-	-	-	-	-	-
autopsia	-	-	-	-	-	-	-	-	-
non rilevato	1	100,0	-	-	-	-	-	1	0,04
IVG	9	81,8	-	2	-	2	18,2	11	0,41
Totale	9	94,9	1	7	-	8	5,1	156	5,85

* % di riga

I casi con anomalia cromosomica, escludendo le morti fetali inferiori a 20 settimane di età gestazionale, sono riportati in Tabella 4.2.

Tabella 4.2 Casi con anomalia cromosomica – Anno 2016

Anomalia cromosomica	Nati+AS	IVG	Totale
	N°	N°	N°
Trisomia 21	14	49	63
<i>età media materna (anni)</i>	34,5	37,7	
Trisomia 18	1	26	27
<i>età media materna (anni)</i>	44	37,8	
Trisomia 13	1	4	5
<i>età media materna (anni)</i>	37	36,5	
Monosomia X - Sindrome di Turner	3	7	10
<i>età media materna (anni)</i>	30,3	37,4	
XXY - Sindrome di Klinefelter	3	3	6
<i>età media materna (anni)</i>	35,7	35	
Altre trisomie	-	2	2
Triploidie	1	1	2
Delezioni cromosomiche	2	4	6
Duplicazioni cromosomiche	3	-	3
Altre	1	6	7
Totale	29	102	131
<i>età media materna (anni)</i>	33,2	37,0	

Tra i 131 casi totali con anomalia cromosomica sono stati identificati 63 casi di *trisomia 21* (14 nati e 49 IVG) per una prevalenza di 2,4 per 1.000. L'età media materna è stata pari a 34,5 anni tra i nati (età materna minima 23 anni – età materna massima 42 anni) e 37,7 anni tra le IVG (minima 24 anni – massima 45 anni).

Per i casi di *trisomia 18* (1 nato e 26 IVG per una prevalenza di 1,0 per 1.000) l'età media materna tra le IVG è stata pari a 37,8 anni (minima 27 anni – massima 44 anni) e 44 anni tra i nati (un solo nato).

L'età media materna per le 4 IVG con *trisomia 13* (5 casi complessivi, per una prevalenza di 0,2 per 1.000) è stata pari a 36,5 anni (minima 27 anni – massima 41 anni). L'età materna dell'unico caso riscontrato su un nato era pari a 37 anni.

L'età media materna per i 29 nati con anomalia cromosomica era 33,20 anni (minima 21 anni – massima 44 anni), mentre per le 102 IVG era 37,0 anni (minima 24 anni – massima 45 anni).



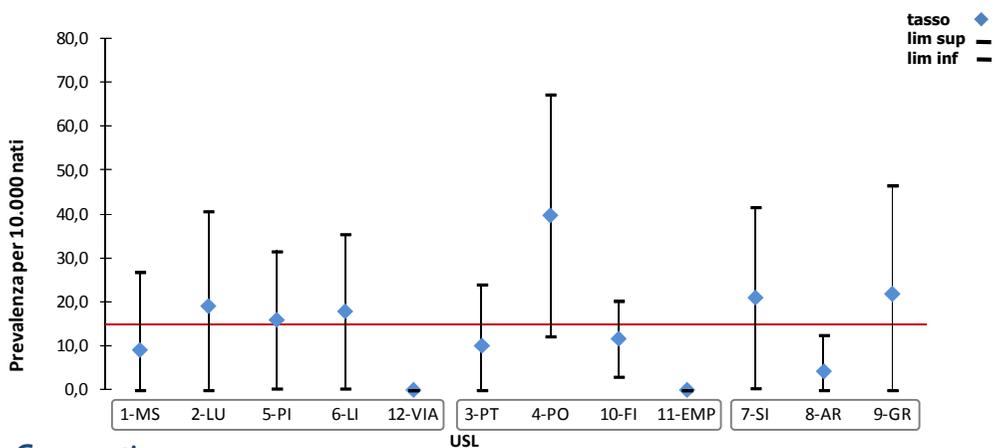
DISTRIBUZIONE DEI CASI PER 13 GRUPPI DI DIFETTI E PER AZIENDA USL DI RESIDENZA

Nelle Tabelle 5.1-5.13 relative a ciascun gruppo di difetti congeniti i casi vengono disaggregati secondo l'Azienda USL di residenza materna (AUSL). Sono riportati anche i diagrammi con i tassi di prevalenza di ciascuna AUSL (Figure 5.1-5.13).

Tabella 5.1 Casi con difetti congeniti: 13 gruppi per AUSL di residenza Anno 2016

Sistema Nervoso	IVG		Neonatale e oltre		Totali	
	N°	P x 10.000 nati	N°	P x 10.000 nati	N°	P x 10.000 nati
ex ASL 1 Massa Carrara	1	9,1	-	-	1	9,1
ex ASL 2 Lucca	2	12,7	1	6,4	3	19,1
ex ASL 5 Pisa	2	8,0	2	8,0	4	15,9
ex ASL 6 Livorno	3	13,4	1	4,5	4	17,9
ex ASL 12 Viareggio	-	-	-	-	-	-
AUSL Toscana Nord Ovest	8	9,4	4	4,7	12	14,1
ex ASL 3 Pistoia	1	5,0	1	5,0	2	10,1
ex ASL 4 Prato	5	24,8	3	14,9	8	39,7
ex ASL 10 Firenze	6	10,0	1	1,7	7	11,7
ex ASL 11 Empoli	-	-	-	-	-	-
AUSL Toscana Centro	12	10,1	5	4,2	17	14,4
ex ASL 7 Siena	2	10,5	2	10,5	4	21,0
ex ASL 8 Arezzo	1	4,2	-	-	1	4,2
ex ASL 9 Grosseto	3	21,8	-	-	3	21,8
AUSL Toscana Sud Est	6	10,6	2	3,5	8	14,2
Non conosciuta	3		-	-	3	
Totale regione	29	10,9	11	4,1	40	15,0

Figura 5.1 - Diagramma della prevalenza per AUSL di residenza – Anno 2016



Commenti

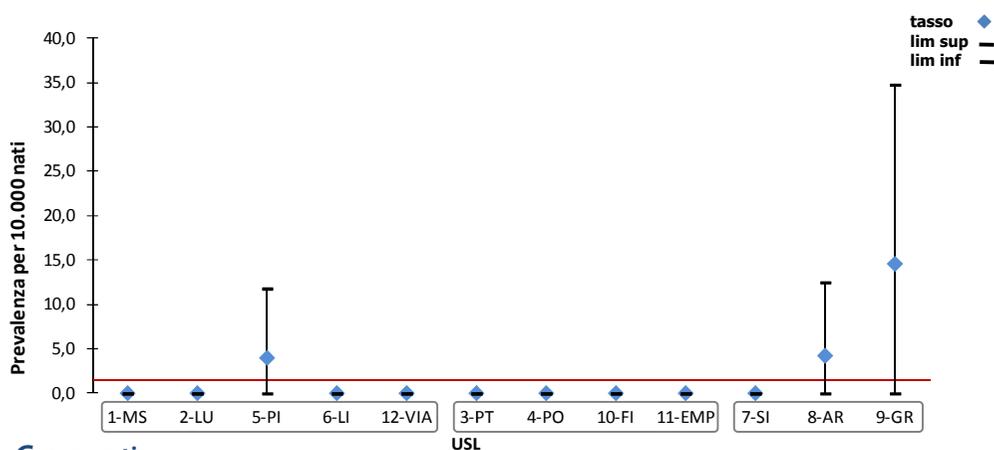
Per il gruppo delle anomalie del sistema nervoso non si segnalano eccessi rispetto alla media regionale ($P=15,0/10.000$). Non sono stati registrati casi residenti nelle ex ASL di Pistoia e di Empoli (Figura 5.1).



Tabella 5.2 Casi con difetti congeniti: 13 gruppi per AUSL di residenza Anno 2016

Occhio	IVG		Neonatale e oltre		Totali	
	N°	P x 10.000 nati	N°	P x 10.000 nati	N°	P x 10.000 nati
ex ASL 1 Massa Carrara	-	-	-	-	-	-
ex ASL 2 Lucca	-	-	-	-	-	-
ex ASL 5 Pisa	-	-	1	4,0	1	4,0
ex ASL 6 Livorno	-	-	-	-	-	-
ex ASL 12 Viareggio	-	-	-	-	-	-
AUSL Toscana Nord Ovest	-	-	1	1,2	1	1,2
ex ASL 3 Pistoia	-	-	-	-	-	-
ex ASL 4 Prato	-	-	-	-	-	-
ex ASL 10 Firenze	-	-	-	-	-	-
ex ASL 11 Empoli	-	-	-	-	-	-
AUSL Toscana Centro	-	-	-	-	-	-
ex ASL 7 Siena	-	-	-	-	-	-
ex ASL 8 Arezzo	-	-	1	4,2	1	4,2
ex ASL 9 Grosseto	-	-	2	14,6	2	14,6
AUSL Toscana Sud Est	-	-	3	5,3	3	5,3
Non conosciuta	-	-	-	-	-	-
Totale regione	-	-	4	1,5	4	1,5

Figura 5.2 - Diagramma della prevalenza per AUSL di residenza – Anno 2016



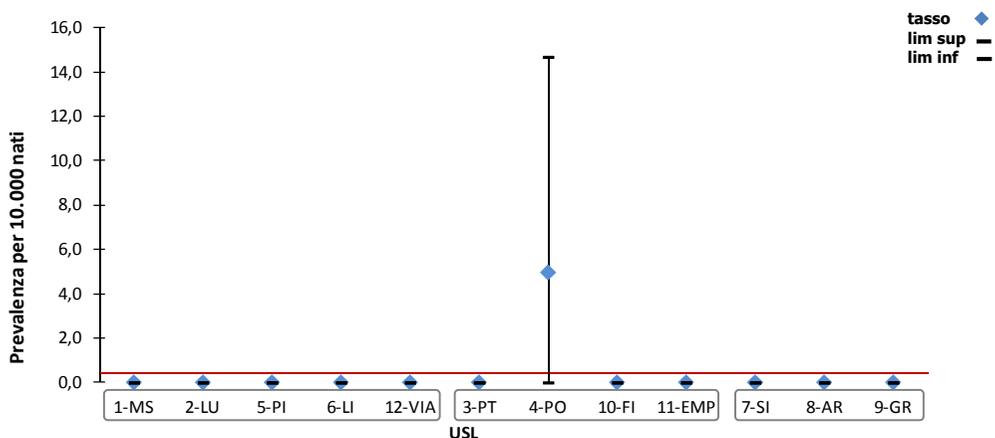
Commenti

Per i difetti a carico dell'occhio non si segnalano eccessi rispetto al valore medio regionale (P=1,5/10.000) tra i casi segnalati da madri residenti nelle ex ASL di Pisa, Arezzo e Grosseto (Figura 5.2).

**Tabella 5.3 Casi con difetti congeniti: 13 gruppi per AUSL di residenza
Anno 2016**

Orecchio, faccia, collo	IVG		Neonatale e oltre		Totali	
	N°	P x 10.000 nati	N°	P x 10.000 nati	N°	P x 10.000 nati
ex ASL 1 Massa Carrara	-	-	-	-	-	-
ex ASL 2 Lucca	-	-	-	-	-	-
ex ASL 5 Pisa	-	-	-	-	-	-
ex ASL 6 Livorno	-	-	-	-	-	-
ex ASL 12 Viareggio	-	-	-	-	-	-
AUSL Toscana Nord Ovest	-	-	-	-	-	-
ex ASL 3 Pistoia	-	-	-	-	-	-
ex ASL 4 Prato	-	-	1	5,0	1	5,0
ex ASL 10 Firenze	-	-	-	-	-	-
ex ASL 11 Empoli	-	-	-	-	-	-
AUSL Toscana Centro	-	-	1	0,8	1	0,8
ex ASL 7 Siena	-	-	-	-	-	-
ex ASL 8 Arezzo	-	-	-	-	-	-
ex ASL 9 Grosseto	-	-	-	-	-	-
AUSL Toscana Sud Est	-	-	-	-	-	-
Non conosciuta	-	-	-	-	-	-
Totale regione	-	-	1	0,4	1	0,4

Figura 5.3 - Diagramma della prevalenza per AUSL di residenza – Anno 2016



Commenti

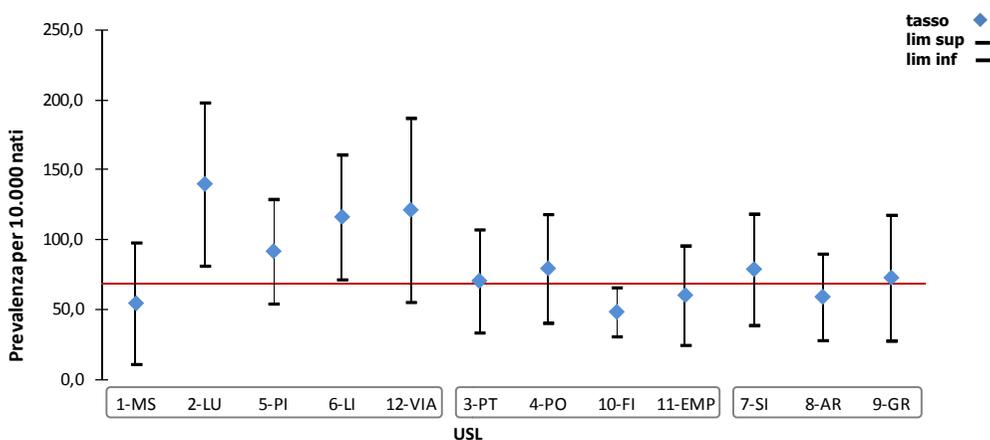
Per i difetti maggiori di orecchio, faccia e collo è stato segnalato un solo caso da madre residente nella ex ASL di Prato (P=5,0 per 10.000). Il tasso medio regionale è di 0,4 per 10.000 (Figura 5.3).



Tabella 5.4 Casi con difetti congeniti: 13 gruppi per AUSL di residenza Anno 2016

Cardiopatie congenite AUSL di residenza	IVG		Neonatale e oltre		Totali	
	N°	P x 10.000 nati	N°	P x 10.000 nati	N°	P x 10.000 nati
ex ASL 1 Massa Carrara	1	9,1	5	45,4	6	54,4
ex ASL 2 Lucca	1	6,4	21	133,5	22	139,9
ex ASL 5 Pisa	2	8,0	21	83,7	23	91,6
ex ASL 6 Livorno	1	4,5	25	111,8	26	116,3
ex ASL 12 Viareggio	-	-	13	121,3	13	121,3
AUSL Toscana Nord Ovest	5	5,9	85	100,1	90	106,0
ex ASL 3 Pistoia	1	5,0	13	65,4	14	70,4
ex ASL 4 Prato	4	19,8	12	59,5	16	79,4
ex ASL 10 Firenze	2	3,3	27	44,9	29	48,3
ex ASL 11 Empoli	1	5,5	10	54,8	11	60,2
AUSL Toscana Centro	8	6,8	62	52,4	70	59,1
ex ASL 7 Siena	1	5,2	14	73,5	15	78,7
ex ASL 8 Arezzo	1	4,2	13	54,8	14	59,0
ex ASL 9 Grosseto	3	21,8	7	50,9	10	72,8
AUSL Toscana Sud Est	5	8,8	34	60,2	39	69,0
Non conosciuta	4	57,5	2		6	
Totale regione	22	8,2	183	68,6	205	76,8

Figura 5.4 - Diagramma della prevalenza per AUSL di residenza – Anno 2016



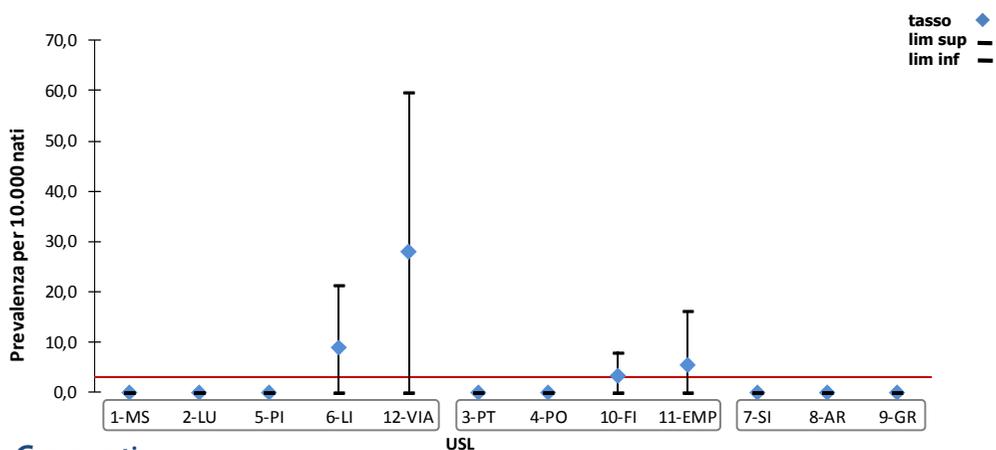
Commenti

Per le cardiopatie congenite si osserva un eccesso statisticamente significativo rispetto alla media regionale ($P=76,8/10.000$) per i casi residenti nella ASL di Lucca ($P=139,9/10.000$) e per i casi residenti nella ex ASL di Livorno ($P=116,3/10.000$). Si segnala inoltre una prevalenza significativamente inferiore alla media regionale per la ex ASL di Firenze ($P=48,3/10.000$) (Figura 5.4).

Tabella 5.5 Casi con difetti congeniti: 13 gruppi per AUSL di residenza Anno 2016

Apparato respiratorio	IVG		Neonatale e oltre		Totali	
	N°	P x 10.000 nati	N°	P x 10.000 nati	N°	P x 10.000 nati
ex ASL 1 Massa Carrara	-	-	-	-	-	-
ex ASL 2 Lucca	-	-	-	-	-	-
ex ASL 5 Pisa	-	-	-	-	-	-
ex ASL 6 Livorno	2	8,9	-	-	2	8,9
ex ASL 12 Viareggio	-	-	3	28,0	3	28,0
AUSL Toscana Nord Ovest	2	2,4	3	3,5	5	5,9
ex ASL 3 Pistoia	-	-	-	-	-	-
ex ASL 4 Prato	-	-	-	-	-	-
ex ASL 10 Firenze	-	-	2	3,3	2	3,3
ex ASL 11 Empoli	-	-	1	5,5	1	5,5
AUSL Toscana Centro	-	-	3	2,5	3	2,5
ex ASL 7 Siena	-	-	-	-	-	-
ex ASL 8 Arezzo	-	-	-	-	-	-
ex ASL 9 Grosseto	-	-	-	-	-	-
AUSL Toscana Sud Est	-	-	-	-	-	-
Non conosciuta	-	-	-	-	-	-
Totale regione	2	0,75	6	2,25	8	3,0

Figura 5.5 - Diagramma della prevalenza per AUSL di residenza – Anno 2016



Commenti

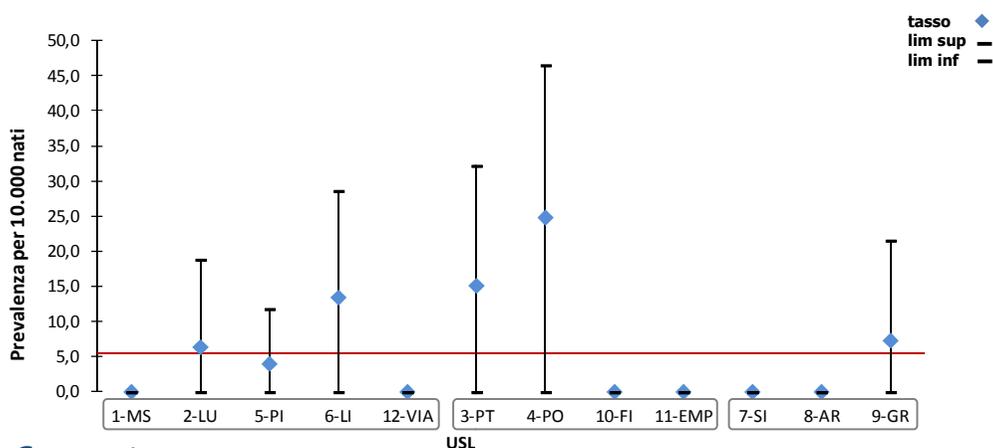
Per i difetti respiratori non si segnalano eccessi rispetto alla media regionale ($P=3,0/10.000$). Sono stati registrati casi solo da madri residenti nelle ex ASL di Livorno, Viareggio, Firenze ed Empoli (Figura 5.5).



Tabella 5.6 Casi con difetti congeniti: 13 gruppi per AUSL di residenza Anno 2016

Palato-Labbro	IVG		Neonatale e oltre		Totali	
	N°	P x 10.000 nati	N°	P x 10.000 nati	N°	P x 10.000 nati
ex ASL 1 Massa Carrara	-	-	-	-	-	-
ex ASL 2 Lucca	-	-	1	6,4	1	6,4
ex ASL 5 Pisa	-	-	1	4,0	1	4,0
ex ASL 6 Livorno	-	-	3	13,4	3	13,4
ex ASL 12 Viareggio	-	-	-	-	-	-
AUSL Toscana Nord Ovest	-	-	5	5,9	5	5,9
ex ASL 3 Pistoia	1	5,0	2	10,1	3	15,1
ex ASL 4 Prato	-	-	5	24,8	5	24,8
ex ASL 10 Firenze	-	-	-	-	-	-
ex ASL 11 Empoli	-	-	-	-	-	-
AUSL Toscana Centro	1	0,8	7	5,9	8	6,8
ex ASL 7 Siena	-	-	-	-	-	-
ex ASL 8 Arezzo	-	-	-	-	-	-
ex ASL 9 Grosseto	-	-	1	7,3	1	7,3
AUSL Toscana Sud Est	-	-	1	1,8	1	1,8
Non conosciuta	-	-	1	14,4	1	-
Totale regione	1	0,4	14	5,2	15	5,6

Figura 5.6 - Diagramma della prevalenza per AUSL di residenza – Anno 2016



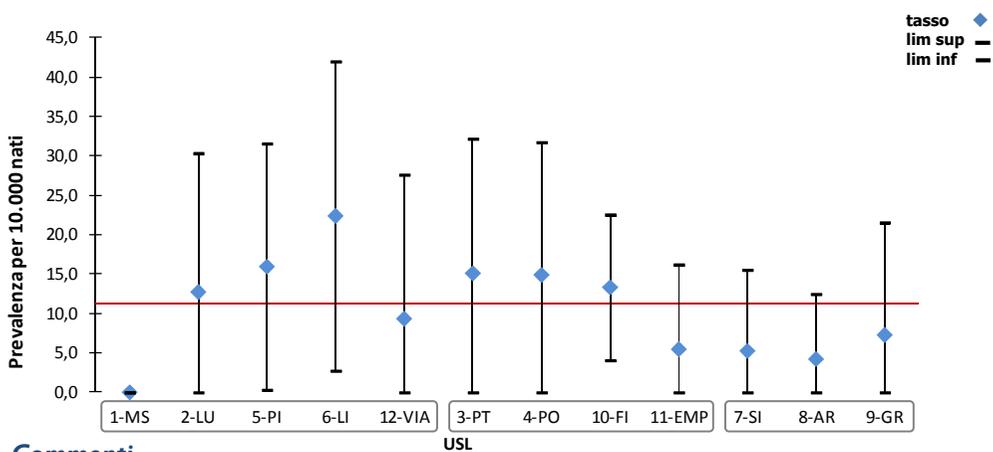
Commenti

Non si segnalano scostamenti in eccesso o in difetto statisticamente significativi nelle ex ASL toscane per i difetti a carico del palato-labbro rispetto alla media regionale (P=5,6/10.000). Non sono stati rilevati casi residenti nelle ex ASL di Massa Carrara, Viareggio, Firenze, Empoli, Siena e Arezzo (Figura 5.6).

Tabella 5.7 Casi con difetti congeniti: 13 gruppi per AUSL di residenza Anno 2016

Digerente AUSL di residenza	IVG		Neonatale e oltre		Totali	
	N°	P x 10.000 nati	N°	P x 10.000 nati	N°	P x 10.000 nati
ex ASL 1 Massa Carrara	-	-	-	-	-	-
ex ASL 2 Lucca	-	-	2	12,7	2	12,7
ex ASL 5 Pisa	-	-	4	15,9	4	15,9
ex ASL 6 Livorno	-	-	5	22,4	5	22,4
ex ASL 12 Viareggio	-	-	1	9,3	1	9,3
AUSL Toscana Nord Ovest	-	-	12	14,1	12	14,1
ex ASL 3 Pistoia	-	-	3	15,1	3	15,1
ex ASL 4 Prato	-	-	3	14,9	3	14,9
ex ASL 10 Firenze	1	1,7	7	11,7	8	13,3
ex ASL 11 Empoli	-	-	1	5,5	1	5,5
AUSL Toscana Centro	1	0,8	14	11,8	15	12,7
ex ASL 7 Siena	1	5,2	-	-	1	5,2
ex ASL 8 Arezzo	-	-	1	4,2	1	4,2
ex ASL 9 Grosseto	-	-	1	7,3	1	7,3
AUSL Toscana Sud Est	1	1,8	2	3,5	3	5,3
Non conosciuta	-	-	-	-	-	-
Totale regione	2	0,7	28	10,5	30	11,2

Figura 5.7 - Diagramma della prevalenza per AUSL di residenza – Anno 2016



Commenti

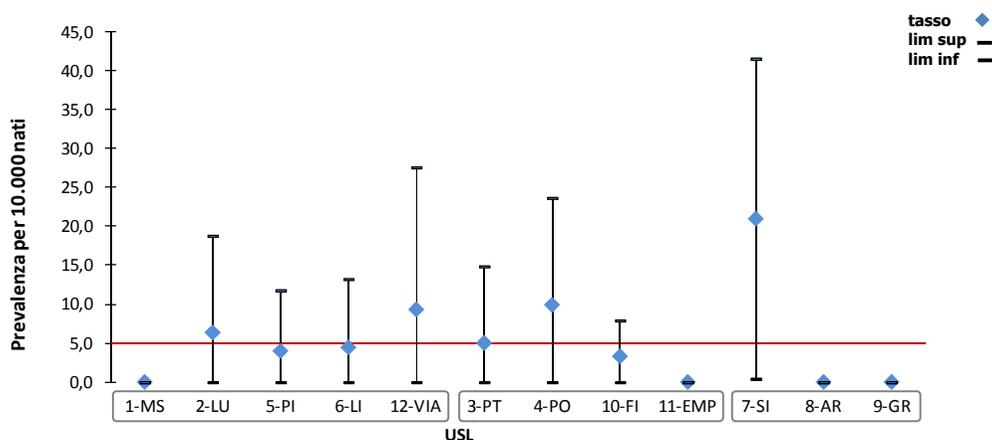
Per il gruppo delle anomalie del digerente non si segnalano eccessi né scostamenti in difetto rispetto alla media regionale (P=11,2 per 10.000). Non sono stati registrati casi residenti nella ex ASL di Massa Carrara (Figura 5.7).



Tabella 5.8 Casi con difetti congeniti: 13 gruppi per AUSL di residenza Anno 2016

Parete addominale	IVG		Neonatale e oltre		Totali	
	N°	P x 10.000 nati	N°	P x 10.000 nati	N°	P x 10.000 nati
ex ASL 1 Massa Carrara	-	-	-	-	-	-
ex ASL 2 Lucca	1	6,4	-	-	1	6,4
ex ASL 5 Pisa	-	-	1	4,0	1	4,0
ex ASL 6 Livorno	1	4,5	-	-	1	4,5
ex ASL 12 Viareggio	-	-	1	9,3	1	9,3
AUSL Toscana Nord Ovest	2	2,4	2	2,4	4	4,7
ex ASL 3 Pistoia	1	5,0	-	-	1	5,0
ex ASL 4 Prato	2	9,9	-	-	2	9,9
ex ASL 10 Firenze	1	1,7	1	1,7	2	3,3
ex ASL 11 Empoli	-	-	-	-	-	-
AUSL Toscana Centro	4	3,4	1	0,8	5	4,2
ex ASL 7 Siena	3	15,7	1	5,2	4	21,0
ex ASL 8 Arezzo	-	-	-	-	-	-
ex ASL 9 Grosseto	-	-	-	-	-	-
AUSL Toscana Sud Est	3	5,3	1	1,8	4	7,1
Non conosciuta	-	-	-	-	-	-
Totale regione	9	3,4	4	1,5	13	4,9

Figura 5.8 - Diagramma della prevalenza per AUSL di residenza – Anno 2016



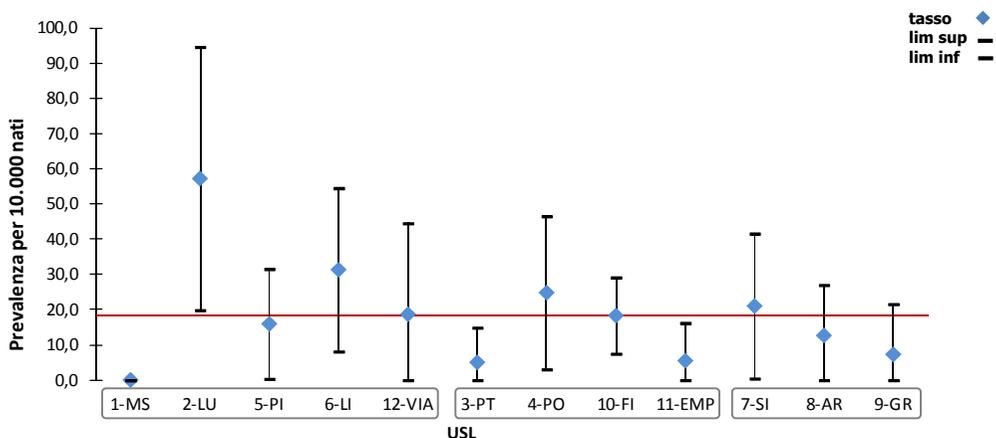
Commenti

Per i difetti della parete addominale non sono stati evidenziati eccessi rispetto al tasso medio regionale (P=4,9/10.000). Non sono stati rilevati casi da madri residenti nelle ex ASL di Massa Carrara, Empoli, Arezzo e Grosseto (Figura 5.8).

Tabella 5.9 Casi con difetti congeniti: 13 gruppi per AUSL di residenza Anno 2016

Genitali AUSL di residenza	IVG		Neonatale e oltre		Totali	
	N°	P x 10.000 nati	N°	P x 10.000 nati	N°	P x 10.000 nati
ex ASL 1 Massa Carrara	-	-	-	-	-	-
ex ASL 2 Lucca	-	-	9	57,2	9	57,2
ex ASL 5 Pisa	-	-	4	15,9	4	15,9
ex ASL 6 Livorno	-	-	7	31,3	7	31,3
ex ASL 12 Viareggio	-	-	2	18,7	2	18,7
AUSL Toscana Nord Ovest	-	-	22	25,9	22	25,9
ex ASL 3 Pistoia	-	-	1	5,0	1	5,0
ex ASL 4 Prato	-	-	5	24,8	5	24,8
ex ASL 10 Firenze	1	1,7	10	16,6	11	18,3
ex ASL 11 Empoli	-	-	1	5,5	1	5,5
AUSL Toscana Centro	1	0,8	17	14,4	18	15,2
ex ASL 7 Siena	-	-	4	21,0	4	21,0
ex ASL 8 Arezzo	-	-	3	12,7	3	12,7
ex ASL 9 Grosseto	-	-	1	7,3	1	7,3
AUSL Toscana Sud Est	-	-	8	14,2	8	14,2
Non conosciuta	-	-	1	14,4	1	
Totale regione	1	0,4	48	18,0	49	18,4

Figura 5.9 - Diagramma della prevalenza per AUSL di residenza – Anno 2016



Commenti

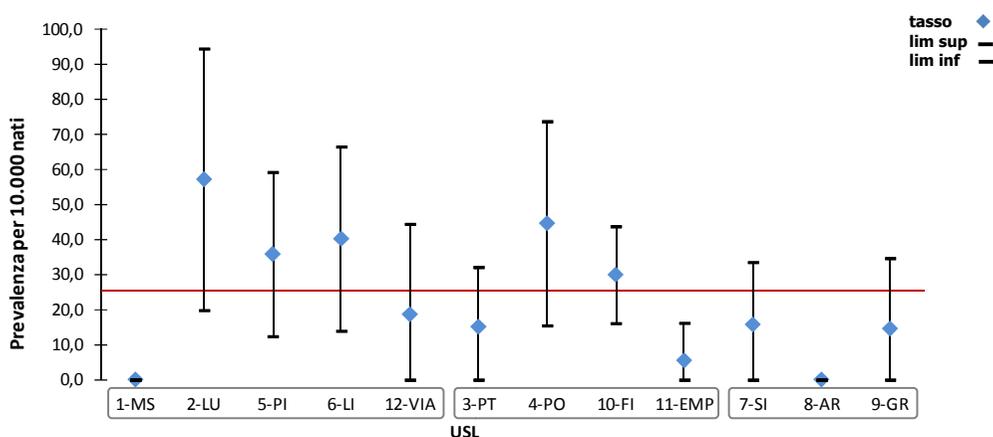
Relativamente ai difetti dei genitali sono stati evidenziati scostamenti in difetto statisticamente significativi per i casi residenti nella ex ASL di Pistoia ($P=5$ per 10.000) e di Empoli ($P=5,5$ per 10.000) rispetto alla media regionale ($P=18,4/10.000$). Non sono stati registrati casi da madri residenti nella ex ASL di Massa Carrara (Figura 5.9).



Tabella 5.10 Casi con difetti congeniti: 13 gruppi per AUSL di residenza Anno 2016

Urinario	IVG		Neonatale e oltre		Totali	
	N°	P x 10.000 nati	N°	P x 10.000 nati	N°	P x 10.000 nati
ex ASL 1 Massa Carrara	-	-	-	-	-	-
ex ASL 2 Lucca	-	-	9	57,2	9	57,2
ex ASL 5 Pisa	1	4,0	8	31,9	9	35,9
ex ASL 6 Livorno	2	8,9	7	31,3	9	40,3
ex ASL 12 Viareggio	-	-	2	18,7	2	18,7
AUSL Toscana Nord Ovest	3	3,5	26	30,6	29	34,1
ex ASL 3 Pistoia	1	5,0	2	10,1	3	15,1
ex ASL 4 Prato	3	14,9	6	29,8	9	44,6
ex ASL 10 Firenze	-	-	18	30,0	18	30,0
ex ASL 11 Empoli	-	-	1	5,5	1	5,5
AUSL Toscana Centro	4	3,4	27	22,8	31	26,2
ex ASL 7 Siena	1	5,2	2	10,5	3	15,7
ex ASL 8 Arezzo	-	-	-	-	-	-
ex ASL 9 Grosseto	1	7,3	1	7,3	2	14,6
AUSL Toscana Sud Est	2	3,5	3	5,3	5	8,8
Non conosciuta	1	-	1	-	2	-
Totale regione	10	3,7	57	21,4	67	25,1

Figura 5.10 - Diagramma della prevalenza per AUSL di residenza – Anno 2016



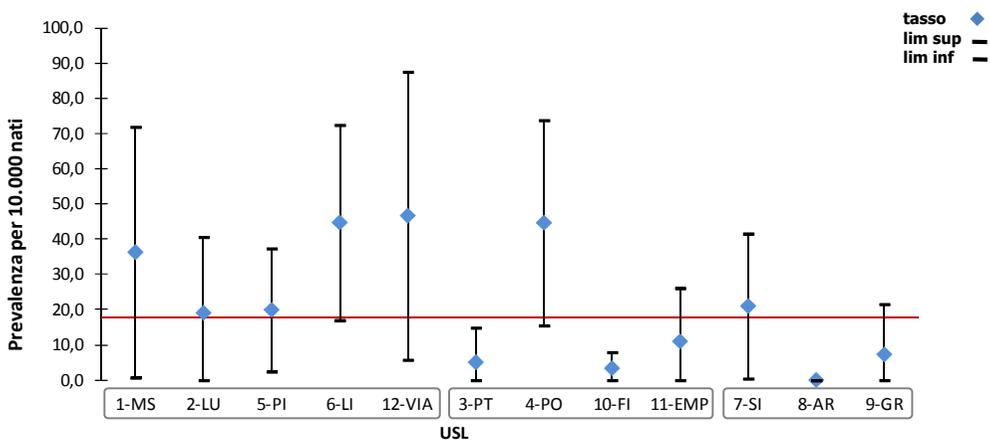
Commenti

Per i difetti dell'apparato urinario si è evidenziata una prevalenza significativamente inferiore alla media regionale ($P=25,1/10.000$) per la ex ASL di Empoli ($P=5,5/10.000$). Non sono stati segnalati casi residenti nelle ex ASL di Massa Carrara e di Arezzo (Figura 5.10).

**Tabella 5.11 Casi con difetti congeniti: 13 gruppi per AUSL di residenza
Anno 2016**

Arti AUSL di residenza	IVG		Neonatale e oltre		Totali	
	N°	P x 10.000 nati	N°	P x 10.000 nati	N°	P x 10.000 nati
ex ASL 1 Massa Carrara	-	-	4	36,3	4	36,3
ex ASL 2 Lucca	-	-	3	19,1	3	19,1
ex ASL 5 Pisa	1	4,0	4	15,9	5	19,9
ex ASL 6 Livorno	1	4,5	9	40,3	10	44,7
ex ASL 12 Viareggio	-	-	5	46,6	5	46,6
AUSL Toscana Nord Ovest	2	2,4	25	29,4	27	31,8
ex ASL 3 Pistoia	1	5,0	-	-	1	5,0
ex ASL 4 Prato	2	9,9	7	34,7	9	44,6
ex ASL 10 Firenze	-	-	2	3,3	2	3,3
ex ASL 11 Empoli	-	-	2	11,0	2	11,0
AUSL Toscana Centro	3	2,5	11	9,3	14	11,8
ex ASL 7 Siena	2	10,5	2	10,5	4	21,0
ex ASL 8 Arezzo	-	-	-	-	-	-
ex ASL 9 Grosseto	-	-	1	7,3	1	7,3
AUSL Toscana Sud Est	2	3,5	3	5,3	5	8,8
Non conosciuta	2	-	2	-	4	-
Totale regione	9	3,4	41	15,4	50	18,7

Figura 5.11 - Diagramma della prevalenza per AUSL di residenza – Anno 2016



Commenti

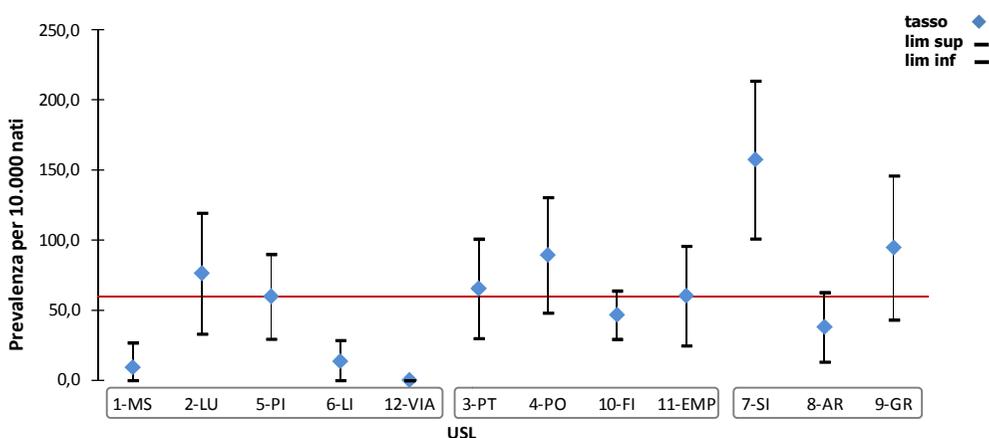
Per i difetti a carico degli arti non sono stati evidenziati eccessi statisticamente significativi, mentre si osserva una riduzione statisticamente significativa rispetto al tasso medio regionale ($P=18,7$ per 10.000) per i casi residenti nelle ex ASL di Pistoia ($P=5,0/10.000$), Firenze ($P=3,3/10.000$) e Grosseto ($P=7,3$ per 10.000). Non sono stati segnalati casi residenti nella ex ASL di Arezzo (Figura 5.11).



Tabella 5.12 Casi con difetti congeniti: 13 gruppi per AUSL di residenza Anno 2016

Cromosomi	IVG		Neonatale e oltre		Totali	
	N°	P x 10.000 nati	N°	P x 10.000 nati	N°	P x 10.000 nati
ex ASL 1 Massa Carrara	1	9,1	-	-	1	9,1
ex ASL 2 Lucca	5	31,8	7	44,5	12	76,3
ex ASL 5 Pisa	3	12,0	12	47,8	15	59,8
ex ASL 6 Livorno	2	8,9	1	4,5	3	13,4
ex ASL 12 Viareggio	-	-	-	-	-	-
AUSL Toscana Nord Ovest	11	13,0	20	23,5	31	36,5
ex ASL 3 Pistoia	12	60,4	1	5,0	13	65,4
ex ASL 4 Prato	17	84,3	1	5,0	18	89,3
ex ASL 10 Firenze	24	39,9	4	6,7	28	46,6
ex ASL 11 Empoli	9	49,3	2	11,0	11	60,2
AUSL Toscana Centro	62	52,4	8	6,8	70	59,1
ex ASL 7 Siena	12	63,0	18	94,5	30	157,5
ex ASL 8 Arezzo	4	16,9	5	21,1	9	38,0
ex ASL 9 Grosseto	7	50,9	6	43,7	13	94,6
AUSL Toscana Sud Est	23	40,7	29	51,3	52	92,0
Non conosciuta	6	-	1	-	7	-
Totale regione	102	38,2	58	21,7	160	60,0

Figura 5.12 - Diagramma della prevalenza per AUSL di residenza – Anno 2016



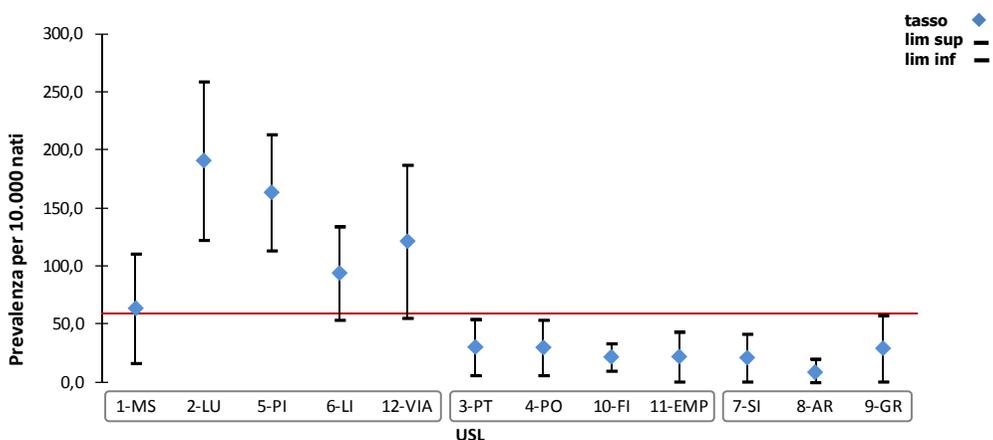
Commenti

Per le anomalie cromosomiche risultano eccessi significativi rispetto al tasso medio regionale ($P=60,0/10.000$) per i casi residenti nelle ex ASL di Prato ($P=89,3/10.000$), Siena ($P=157,5/10.000$) e Grosseto ($P=94,6/10.000$). Si segnalano riduzioni statisticamente significative per i casi residenti nelle ex ASL di Massa Carrara ($P=9,1/10.000$) e Livorno ($P=13,4/10.000$). Non sono stati registrati casi residenti nella ex ASL di Viareggio (Figura 5.12).

**Tabella 5.13 Casi con difetti congeniti: 13 gruppi per AUSL di residenza
Anno 2016**

Altre AUSL di residenza	IVG		Neonatale e oltre		Totali	
	N°	P x 10.000 nati	N°	P x 10.000 nati	N°	P x 10.000 nati
ex ASL 1 Massa Carrara	-	-	7	63,5	7	63,5
ex ASL 2 Lucca	-	-	30	190,7	30	190,7
ex ASL 5 Pisa	1	4,0	40	159,4	41	163,3
ex ASL 6 Livorno	-	-	21	93,9	21	93,9
ex ASL 12 Viareggio	-	-	13	121,3	13	121,3
AUSL Toscana Nord Ovest	1	1,2	111	130,7	112	131,9
ex ASL 3 Pistoia	1	5,0	5	25,2	6	30,2
ex ASL 4 Prato	2	9,9	4	19,8	6	29,8
ex ASL 10 Firenze	2	3,3	11	18,3	13	21,6
ex ASL 11 Empoli	1	5,5	3	16,4	4	21,9
AUSL Toscana Centro	6	5,1	23	19,4	29	24,5
ex ASL 7 Siena	2	10,5	2	10,5	4	21,0
ex ASL 8 Arezzo	-	-	2	8,4	2	8,4
ex ASL 9 Grosseto	-	-	4	29,1	4	29,1
AUSL Toscana Sud Est	2	3,5	8	14,2	10	17,7
Non conosciuta	2	-	3	-	5	-
Totale regione	11	4,1	145	54,4	156	58,5

Figura 5.13 - Diagramma della prevalenza per AUSL di residenza – Anno 2016



Commenti

Per l'eterogeneo gruppo delle "altre anomalie" si osservano eccessi statisticamente significativi rispetto alla media regionale ($P=58,5/10.000$) per i casi residenti nella ex ASL di Lucca ($P=190,7/10.000$), Pisa ($P=163,3/10.000$), Livorno ($P=93,9/10.000$) e Viareggio ($P=121,3/10.000$), mentre risultano scostamenti in difetto nelle ex ASL di Firenze ($P=21,6/10.000$), Empoli ($P=21,9/10.000$), Siena ($P=21,0/10.000$) e Arezzo ($P=8,4/10.000$) (Figure 5.13).



SORVEGLIANZA DEI DIFETTI CONGENITI: CONFRONTI CON TASSI DI RIFERIMENTO

Nella Tabella 6 vengono presentati i casi (nati e IVG) secondo 30 difetti specifici selezionati per la sorveglianza. Sono state escluse dalla tabulazione le morti fetali (nati morti e aborti spontanei) con età gestazionale inferiore a 20 settimane.

E' riportato il confronto tra la frequenza osservata, rispetto a quanto atteso nello stesso periodo, sulla base dei tassi di prevalenza specifici calcolati su 119.395 nati nel periodo 2004-2007 (*baseline*).

Tabella 6 Casi con 30 difetti congeniti specifici – Anno 2016

Difetti Congeniti	IVG		Neonatale		Totali		N° O/A	p	
	N°	Prevalenza x 10.000 nati	N°	Prevalenza x 10.000 nati	N°	Prevalenza x 10.000 nati			
Anencefalia	6	2,2	-	-	6	2,2	4,9	1,2	n.s.
Encefalocele	4	1,5	-	-	4	1,5	2,0	2,0	n.s.
Spina bifida	3	1,1	1	0,4	4	1,5	7,8	0,5	n.s.
Idrocefalo	3	1,1	1	0,4	4	1,5	8,9	0,4	n.s.
Microcefalia	-	-	1	0,4	1	0,4	1,8	0,6	n.s.
Oloprosencefalia	4	1,5	-	-	4	1,5	4,2	0,9	n.s.
Anoftalmia/Microftalmia	-	-	-	-	-	-	2,0	0,0	n.s.
Anotia	-	-	1	-	-	-	0,5	0,0	n.s.
Trasposizione Grossi Vasi	-	-	7	2,6	7	2,6	6,7	1,0	n.s.
Tetralogia di Fallot	3	1,1	10	3,7	13	4,9	7,4	1,8	n.s.
Cuore sinistro ipoplasico	2	0,7	2	0,7	4	1,5	5,8	0,7	n.s.
Coartazione aortica	-	-	13	4,9	13	4,9	6,9	1,9	n.s.
Palatoschisi	-	-	5	1,9	5	1,9	9,6	0,5	n.s.
Labio +/- palatoschisi	1	0,4	9	3,4	10	3,7	12,3	0,8	n.s.
Atresia stenosi esofagea	-	-	4	1,5	4	1,5	5,8	0,7	n.s.
Atresia stenosi duodenale	-	-	2	0,7	2	0,7	0,9	2,2	n.s.
Atr. sten. altre parti tenue	-	-	4	1,5	4	1,5	2,9	1,4	n.s.
Atresia stenosi ano-rettale	-	-	3	1,1	3	1,1	5,6	0,5	n.s.
Ernia diaframmatica	1	0,4	2	0,7	3	1,1	4,7	0,6	n.s.
Gastroschisi	1	0,4	1	0,4	2	0,7	3,4	0,6	n.s.
Onfalocele	7	2,6	3	1,1	10	3,7	5,1	1,9	n.s.
Agenesia renale bilaterale	-	-	-	-	-	-	1,8	0,0	n.s.
Estr. vescica e/o epispadia	1	0,4	-	-	1	0,4	1,3	0,7	n.s.
Ipospadi	1	0,4	35	13,1	36	13,5	55,0	0,7	<0,05
Sesso indeterminato	-	-	2	0,7	2	0,7	1,8	1,1	n.s.
Riduzione arti	3	1,1	5	1,9	8	3,0	14,5	0,6	n.s.
Polidattilia	-	-	8	3,0	8	3,0	19,4	0,5	<0,01
Trisomia 21	49	18,4	14	5,2	63	23,6	44,2	1,4	<0,05
Trisomia 13	4	1,5	1	0,4	5	1,9	4,9	1,0	n.s.
Trisomia 18	26	9,7	1	0,4	27	10,1	8,5	3,2	<0,001

Attesi calcolati sulla base dei tassi di prevalenza specifici osservati su 119.395 nati nel periodo 2004-2007 (*baseline*)

O/A = rapporto tra casi osservati e casi attesi sulla base dei tassi *baseline*

p = probabilità secondo la distribuzione di Poisson

Commenti

L'impatto dell'interruzione della gravidanza a seguito di diagnosi prenatale di difetto congenito risulta particolarmente rilevante per i casi di *anencefalia ed encefalocele* in cui le IVG rappresentano il totale dei casi, *trisomia 18* (26/27=96,3%), *trisomia 13* (4/5=80,0%), *spina bifida* (3/4=75,0%), *onfalocele* (7/10=70,0%), *cuore sinistro ipoplasico* (2/4=50,0%), *idrocefalia* (3/4=75,0%) e *trisomia 21* (49/63=77,8%).

Dal confronto dei valori di prevalenza osservati in Toscana nel 2016 rispetto a quanto atteso sulla base dei tassi di prevalenza specifici osservati dal RTDC nel periodo 2004-2007, su 119.395 nati sorvegliati, sono emersi eccessi statisticamente significativi per la *trisomia 18* (27 casi osservati vs 8,5 casi attesi, $p<0,001$) e per la *trisomia 21* (63 casi osservati vs 44,2 casi attesi, $p<0,05$) e scostamenti significativi in difetto per *ipospadia* (36 casi osservati su 55,0 casi attesi, $p<0,05$) e *polidattilia* (8 casi osservati vs 19,4 casi attesi, $p<0,01$).

Si segnalano eccessi, pur se non statisticamente significativi, con rapporti osservato/atteso (O/A) superiori all'unità, per i seguenti difetti: *anencefalia*, *encefalocele*, *tetralogia Fallot*, *coartazione aortica*, *atresia/stenosi duodeno*, *atresia/stenosi altre parti tenue*, *onfalocele* e *Sesso indeterminato*.

Riduzioni, anche se non statisticamente significative, rispetto al valore *baseline*, con valori O/A inferiori all'unità, sono state osservate per *spina bifida*, *idrocefalia*, *microcefalia*, *oloprosencefalia*, *palatoschisi*, *labio+-palatoschisi*, *atresia/stenosi esofagea*, *atresia/stenosi ano-rettale*, *ernia diaframmatica*, *gastroschisi*, *estrofia vescica* e *riduzione arti*.

Non sono stati segnalati casi per *anoftalmia/microftalmia*, *anotia* e *agenesia renale bilaterale*. Per la *trasposizione grossi vasi* e la *trisomia 13* i casi osservati sono pari agli attesi.



SORVEGLIANZA DEI DIFETTI CONGENITI: ANALISI PER L'INDIVIDUAZIONE DI CLUSTER E TREND

Nelle Tabelle 7.1 “Sorveglianza sui sottogruppi EUROCAT: *cluster* per data di concepimento” e 7.2 “Sorveglianza sui sottogruppi EUROCAT: *trend* per data di concepimento” sono riportati i risultati della sorveglianza epidemiologica per data di concepimento sui sottogruppi di difetti considerati da EUROCAT.

Per l'analisi dei *cluster* è stato utilizzato il periodo 01/01/2012–31/03/2016, mentre per il *trend* il periodo considerato, analogamente a quanto effettuato a livello centrale, è più lungo (01/01/2007–31/03/2016).

Per omogeneità di confronto con i dati europei sono stati esclusi dalla tabulazione i casi toscani con anomalie minori isolate (riportate in Allegato C), così come le morti fetali di età gestazionale inferiore a 20 settimane.

Il test statistico utilizzato per l'individuazione di *cluster* è la tecnica della finestra mobile (*scan*) che si basa su una finestra temporale di lunghezza w che scorre in continuo sul periodo totale T , traslando di volta in volta di una unità di tempo, alla ricerca del numero massimo n di eventi che cadono all'interno della finestra. Il confronto di n con un valore soglia di riferimento, calcolato sulla base del numero totale di eventi N osservato nel periodo T , sotto l'ipotesi nulla di una distribuzione uniforme, consente di individuare addensamenti non casuali di eventi nel tempo.

Nella Tabella 7.1 per ogni sottogruppo di difetti è riportato il numero di casi che hanno determinato addensamenti non casuali temporali, la data iniziale e finale del *cluster* e la relativa durata, il numero di casi attesi, la probabilità statistica e il numero di casi validi per l'analisi.

Per l'individuazione di *trend* è stato utilizzato il test del chi-quadro (χ^2) per il *trend*. Per effettuare l'analisi devono essere osservati almeno 5 casi all'anno. Nel caso in cui il numero di casi osservati risulti inferiore al minimo atteso, i dati vengono raggruppati in intervalli di due anni e nuovamente testati per il *trend*.

Nella Tabella 7.2 per ogni sottogruppo di difetti, in caso di individuazione di un *trend*, è riportato il numero di casi per anno (o biennio), il numero di casi totali nel periodo 2007-2016, il valore del χ^2 , l'andamento (crescente o decrescente o eterogeneo) del *trend*, e la probabilità statistica.

Tabella 7.1 Sorveglianza sui sottogruppi EUROCAT: cluster per data di concepimento (01/01/12 – 31/03/16) - I

Anomalia	Casi	Data Inizio	Data Fine	Durata (gg)	Casi attesi	Probabilità	Casi validi
Sistema nervoso							
Difetti Tubo Neurale						No cluster	66
Anencefalia						No cluster	30
Encefalocele						No cluster	10
Spina Bifida						No cluster	26
Idrocefalia						No cluster	25
Microcefalia						pochi casi (<7)	4
Arinencefalia/Oloprosencefalia						No cluster	11
Occhio							
Anoftalmia/Microftalmia						No cluster	8
Anoftalmia						pochi casi (<7)	3
Cataratta congenita						No cluster	19
Glaucoma congenito						pochi casi (<7)	1
Orecchio, faccia e collo							
Anotia						pochi casi (<7)	3
Cardiopatie congenite							
Cardiopatie severe						No cluster	206
Tronco arterioso comune						pochi casi (<7)	3
Ventricolo destro a doppia uscita						No cluster	15
Trasposizione dei grossi vasi (completa)						No cluster	36
Ventricolo unico						No cluster	11
Difetti setto ventricolare	5	27/07/14	27/07/14	1	0,33	<0,001	514
Difetti setto atriale						No cluster	95
Difetti setto atrioventricolare						No cluster	21
Tetralogia di Fallot						No cluster	44
Atresia e stenosi tricuspide						pochi casi (<7)	7
Anomalia di Ebstein						pochi casi (<7)	3
Stenosi valvola polmonare						No cluster	33
Atresia valvola polmonare						No cluster	11
Atresia/stenosi valvola aortica						No cluster	12
Anomalie valvola mitrale						pochi casi (<7)	4
Cuore sinistro ipoplasico						No cluster	24
Cuore destro ipoplasico						pochi casi (<7)	2
Coartazione dell'aorta						No cluster	31
Atresia aortica/interruzione arco aortico						pochi casi (<7)	5
Ritorno venoso polmonare anomalo totale						pochi casi (<7)	7
Dotto arterioso pervio in bambini a termine (≥ 37 set)						No cluster	32
Respiratorio							
Atresia coane						pochi casi (<7)	4
Malformazione cistica adenomatosa polmone						No cluster	8
Palato-labbro							
Palatoschisi						No cluster	42
Labioschisi con o senza palatoschisi						No cluster	60
Digerente							
Atresia esofagea con o senza fistola						No cluster	25
Atresia/stenosi duodenale						No cluster	11
Atresia/stenosi di altre parti dell'intestino tenue						No cluster	10
Atresia/stenosi ano-rettale						No cluster	17
Malattia di Hirschsprung						pochi casi (<7)	1
Atresia dei dotti biliari						pochi casi (<7)	5
Pancreas anulare						Nessun caso	0
Ernia diaframmatica						No cluster	23

**Tabella 7.1 Sorveglianza sui sottogruppi EUROCAT: cluster per data di concepimento (01/01/12 – 31/03/16) - II**

Anomalia	Casi	Data Inizio	Data Fine	Durata (gg)	Casi attesi	Probabilità	Casi validi
Difetti parete addominale							
Onfalocele						No cluster	16
Urinario							
Agenesia renale bilaterale+Sindrome di Potter						pochi casi (<7)	5
Displasia renale multicistica						No cluster	22
Idronefrosi congenita						No cluster	87
Estrofia vescica e/o epispadia						pochi casi (<7)	2
Valvola uretrale posteriore e/o Prune-Belly	6	25/11/13	1/07/14	231	1,13	0,012	8
Genitale							
Ipospadi	6	26/11/14	29/11/14	3	0,47	0,020	183
Sesso indeterminato						No cluster	10
Arti							
Riduzione arti						No cluster	57
Piede torto-equinovaro						No cluster	33
Dislocazione displasia anca						No cluster	20
Polidattilia						No cluster	72
Sindattilia						No cluster	43
Displasia scheletrica						No cluster	16
Muscoloscheletrico							
Craniosinostosi						No cluster	10
Costrizione bande amniotiche						pochi casi (<7)	1
Cromosomiche							
Trisomia 21						No cluster	289
Trisomia 13						No cluster	21
Trisomia 18						No cluster	83
Sindrome di Turner						No cluster	28
Sindrome di Klinefelter						No cluster	12
Altre malformazioni/sindromi							
Situs inversus						No cluster	9
Gemelli congiunti						pochi casi (<7)	2
Malattie della pelle						No cluster	8
Sindrome Feto-alcolica						Nessun caso	0
Sindrome da acido valproico						Nessun caso	0
Malformazioni da infezione materna						pochi casi (<7)	2
VATER/VACTERL						pochi casi (<7)	1
Vascular disruption anomalies						No cluster	49
Lateral anomalies						No cluster	11

Commenti

Relativamente alla sorveglianza effettuata per data di concepimento nel periodo 01/01/2012-31/03/2016 sui sottogruppi utilizzati da EUROCAT, si segnalano 3 cluster statisticamente significativi:

difetto setto ventricolare con 5 casi osservati nello stesso giorno, 27 luglio 2014 ($p < 0,001$);
valvola uretrale posteriore e/o Prune-Belly con 6 casi che sono stati osservati nel periodo compreso tra il 25 novembre 2013 ed il primo luglio 2014 ($p = 0,012$);
ipospadia con 6 casi che sono stati osservati nel periodo compreso tra il 26 e il 29 novembre 2014 ($p = 0,024$).

Relativamente ai *cluster* che sono stati individuati, sono state effettuate analisi specifiche per la verifica dei casi registrati (metodi e risultati della verifica, dimensioni diagnostiche, spaziali e temporali, conferma e accuratezza della diagnosi, eventuali segnalazioni multiple dello stesso caso, verifica della residenza entro regione, fattori eziologici esaminati).

Per il *cluster* dell'*ipospadia*, la Toscana aveva una prevalenza (16,00 per 10.000) inferiore alla maggior parte dei registri EUROCAT sia nel periodo 2011-2015 (prevalenza media totale=18,08 per 10.000) sia nel 2012-2016 (Toscana 15,61 per 10.000 vs EUROCAT 17,73 per 10.000).

E' stata osservata familiarità in due gemelli.

Non è stata segnalata alcuna esposizione durante la gravidanza ad eccezione di una mamma con tiroidite di Hashimoto e uso di Eutirox (una associazione significativa tra malattia della tiroide ed ipospadia è stata segnalata da Browne ML et al., 2009, Queisser-Luft et al., 1996 ecc).

Poiché la prevalenza dell'anomalia osservata in Toscana era inferiore al valore medio EUROCAT non è stata considerata necessaria alcuna azione immediata.

Per il *cluster* della *valvola uretrale posteriore e/o Prune-Belly*, la Toscana aveva una prevalenza inferiore (0,83 per 10.000) rispetto alla maggior parte dei registri EUROCAT sia nel periodo 2011-2015 (prevalenza media generale=1,13 per 10.000) che nel periodo 2012-2016 con una differenza in aumento tra Toscana e registri EUROCAT (Toscana 0,71 per 10.000 vs EUROCAT 1,19 per 10.000).

Non sono stati segnalati casi con la stessa anomalia in famiglia.

Anche se si ipotizza un meccanismo multifattoriale (genetica e ambiente), non è nota l'eziologia di questa anomalia.

Poiché la prevalenza dell'anomalia osservata in Toscana era inferiore al valore medio EUROCAT non è stata considerata necessaria alcuna azione immediata.

Per la verifica del *cluster* del *setto interventricolare*, è stata confrontata la prevalenza osservata in Toscana rispetto a quella EUROCAT. La Toscana aveva una prevalenza superiore (47,08 per 10.000) rispetto alla maggior parte dei registri EUROCAT sia nel periodo 2011-2015 (prevalenza media=37,37 per 10.000) sia nel periodo 2012-2016 (Toscana 45,41 per 10.000 vs EUROCAT 36,98 per 10.000).

Non sono stati segnalati casi con la stessa anomalia in famiglia.

Non è stata segnalata alcuna associazione con elevato indice di massa corporea (BMI).

Non è stata ritenuta necessaria alcuna azione immediata in merito a questo cluster.



Tabella 7.2 Sorveglianza sui sottogruppi EUROCAT: trend per data di concepimento (01/01/07 - 31/03/16) - I

Anomalia	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	Totale	χ^2	Trend	P
Nati residenti in Toscana	30.930	31.119	30.558	30.919	30.181	30.015	28.214	28.403	26.975	26.677	293.991			
Cardiopatie congenite														
Ritorno venoso polmonare anomalo totale	0	3	2	2	0	5	9	3	11	6	47	9,556	crescente	0,002
Dotto arterioso pervio ≥37sett.	2	5	2	2	2	5	9	3	11	6	47	9,556	crescente	0,002
Respiratorio														
Atresia coanale	2	2	6	3	3	3	2	2	2	0	15			
Malformazione cistica adenomatosa polmonare	1	4	4	1	1	3	3	4	4	0	13			
Palato-labbro														
Labioschisi con o senza palatoschisi	9	16	24	12	9	17	17	17	10	9	140			
Palatoschisi	13	9	14	5	9	11	15	9	9	5	99			
Digerente														
Atresia esofagea con o senza fistola	2	7	11	8	4	6	10	8	3	3	62			
Atresia/stenosi del duodeno	2	4	4	3	3	3	3	6	6	2	20	3,948	crescente	0,047
Atresia/stenosi altre parti intestino tenue	7	9	9	11	11	3	3	3	3	2	35			
Atresia/stenosi ano-rettale	4	6	12	8	2	5	4	3	6	4	54			
Malattia di Hirschspung	1	5	5	5	5	0	0	0	0	0	11			
Atresia dei dotti biliari	5	5	5	0	4	4	1	1	1	0	15			
Pancreas anulare	3	2	2	0	0	0	0	0	0	0	5			
Ernia diaframmatica	3	5	7	11	5	9	4	5	8	4	61			
Difetti parete addominale														
Gastroschisi	7	6	4	4	5	3	4	6	2	8	49			
Onfalocele	7	6	4	4	5	3	4	6	2	8	49			
Urinario														
Agnesia renale bilaterale + S. Potter	7	3	3	5	5	2	2	2	2	0	19			
Displasia renale	5	6	13	12	8	14	6	6	3	3	76			
Idronefrosi congenita	20	27	24	19	12	23	24	28	14	17	208			
Valvola uretrale posteriore e/o Prune-Belly	3	3	5	5	5	4	4	4	4	0	21			
Genitale														
Ipospadi	63	50	50	75	44	43	44	53	42	38	502			
Sesso indeterminato	7	7	4	4	6	6	3	6	6	0	26			
Arti														
Riduzione arti	13	11	14	19	12	15	14	16	13	8	135			
Piede torto-equinovaro	11	15	14	5	7	4	11	8	7	8	90			
Dislocazione e/o displasia anca	7	5	2	7	6	3	6	6	1	7	50			
Polidattilia	23	17	29	23	25	21	22	19	16	8	203			

Tabella 7.2 Sorveglianza sui sottogruppi EUROCAT: trend per data di concepimento (01/01/07 – 31/03/16) - II

Anomalia	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	Totale	χ^2	Trend	P
Nati residenti in Toscana	30.930	31.119	30.558	30.919	30.181	30.015	28.214	28.403	26.975	26.677	293.991			
Cardiopatie congenite														
Ritorno venoso polmonare anomalo totale	0	3	2	2	2	0	5	3	2	0	10			
Dotto arterioso pervio ≥37sett.	2	5	2	2	2	5	9	3	11	6	47	9,556	crescente	0,002
Respiratorio														
Atresia coanale	2	6	6	3	3	3	2	2	2	0	15			
Malformazione cistica adenomatosa polmone	1	4	4	1	1	3	3	4	4	0	13			
Palato-labbro														
Labioschisi con o senza palatoschisi	9	16	24	12	9	17	17	17	10	9	140			
Palatoschisi	13	9	14	5	9	11	15	9	9	5	99			
Digerente														
Atresia esofagea con o senza fistola	2	7	11	8	4	6	10	8	3	3	62			
Atresia/stenosi del duodeno	2	4	4	3	3	3	3	6	6	2	20	3,948	crescente	0,047
Atresia/stenosi altre parti intestino tenue	7	9	9	11	11	3	3	3	3	2	35			
Atresia/stenosi ano-rettale	4	6	12	8	2	5	4	3	6	4	54			
Malattia di Hirschspung	1	5	5	5	5	0	0	0	0	0	11			
Atresia dei dotti biliari	5	5	5	0	4	4	1	1	0	0	15			
Pancreas anulare	3	2	2	0	0	0	0	0	0	0	5			
Ernia diaframmatica	3	5	7	11	5	9	4	5	8	4	61			
Difetti parete addominale														
Gastroschisi	7	5	5	8	8	3	3	8	8	0	31			
Onfalocelo	7	6	4	4	5	3	4	6	2	8	49			
Urinario														
Agnesia renale bilaterale + S. Potter	7	3	3	5	5	2	2	2	2	0	19			
Displasia renale	5	6	13	12	8	14	6	6	3	3	76			
Idronefrosi congenita	20	27	24	19	12	23	24	28	14	17	208			
Valvola uretrale posteriore e/o Prune-Belly	3	5	5	5	5	4	4	4	4	0	21			
Genitale														
Ipospadi	63	50	50	75	44	43	44	53	42	38	502			
Sesso indeterminato	7	4	4	6	6	3	3	6	6	0	26			
Arti														
Riduzione arti	13	11	14	19	12	15	14	16	13	8	135			
Piede torto-equinovaro	11	15	14	5	7	4	11	8	7	8	90			
Dislocazione e/o displasia anca	7	5	2	7	6	3	6	6	1	7	50			
Polidattilia	23	17	29	23	25	21	22	19	16	8	203			



Tabella 7.2 Sorveglianza sui sottogruppi EUROCAT: trend per data di concepimento (01/01/07 – 31/03/16) - III

Anomalia	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	Totale	χ^2	Trend	P
Nati residenti in Toscana	30.930	31.119	30.558	30.919	30.181	30.015	28.214	28.403	26.975	26.677	293.991			
Arti														
Sindattilia	16	17	14	12	10	11	11	11	6	12	120			
Displasia scheletrica	3	3	8	4	7	5	4	5	2	3	44			
Cromosomiche	87	105	117	131	138	138	137	82	91	132	1.158	6,408	decescente	0,011
Trisomia 21	48	60	74	81	83	87	87	44	56	64	684			
Trisomia 13	4	6	5	5	3	4	5	6	3	5	46			
Trisomia 18	13	15	15	19	18	24	20	17	14	27	182	6,201	crescente	0,013
Sindrome di Turner	10	6	5	6	11	3	10	5	4	10	70			
Sindrome di Klinefelter	2	6	3	5	7	5	2	2	4	6	42			
Altre malformazioni/sindromi														
Craniosinostosi	7	5	5	7	7	4	4	3	3	0	26			
Costrizione bande amniotiche	2	0	0	0	0	0	0	1	1	0	3			
Situs inversus	3	4	4	5	5	6	6	2	2	0	20			
Gemelli congiunti	0	1	0	0	0	2	2	0	0	0	3			
VATER/VACTEL	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	2			
Vascular disruption anomalies	19	14	13	26	16	18	9	10	12	11	148			
Lateral anomalies	6	5	5	5	5	7	7	3	3	0	26			
Sindromi teratogene con malformazioni	1	0	0	1	1	2	2	0	0	0	4			
Sindrome Feto-alcolica	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0			
Sindrome da Acido Valproico	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0			
Malformazioni da infezione materna	1	0	0	1	1	1	1	1	0	0	3			
Sindromi genetiche + Microdelezioni	8	6	9	11	13	8	10	6	3	8	82			

Commenti

Relativamente all'analisi per il *trend* riportata in tabella 7.2, nel periodo complessivo 2007-2016 emergono *trend* crescenti per *cardiopatie congenite, difetti del setto ventricolare, difetti setto atriale, tetralogia di Fallot, dotto arterioso pervio in nati a termine, anomalie cromosomiche e trisomia 18*.

Relativamente ai difetti che sono risultati in aumento sono state effettuate analisi specifiche per la verifica dei casi registrati (conferma e accuratezza della diagnosi, eventuali segnalazioni multiple dello stesso caso, verifica della residenza entro regione) e per la definizione dei metodi diagnostici e della modalità di registrazione.

Non risultano trend decrescenti.

La prevalenza media dei *difetti del setto ventricolare* osservata in Toscana nel decennio 2007-2016 è superiore al dato medio EUROCAT relativo allo stesso periodo su 7.076.357 nati sorvegliati ($43,20 \times 10.000$ vs $35,93 \times 10.000$); anche nel confronto con il dato EUROCAT 2016 la prevalenza toscana (riferita al 2016) risulta superiore ($38,61 \times 10.000$ vs $34,37 \times 10.000$).

Per quanto riguarda la *trisomia 18* la prevalenza media osservata in Toscana nel periodo 2007-2016 risulta superiore al dato medio EUROCAT relativo allo stesso periodo ($6,19 \times 10.000$ vs $5,69 \times 10.000$), così come la prevalenza osservata nell'anno 2016 rispetto a quella EUROCAT 2016 ($10,1 \times 10.000$ vs $6,75 \times 10.000$).

Al fine di fornire una chiara interpretazione degli incrementi osservati si ritiene opportuno prolungare il periodo di sorveglianza per confermare o meno questi andamenti.

**CONFRONTI EUROCAT-RTDC**

La Tabella 8 riporta il confronto per alcuni gruppi di difetti, distribuiti per tipo di nascita, dei casi rilevati nel network europeo EUROCAT rispetto ai casi osservati nel 2016 nel registro toscano. Per omogeneità di confronto con i dati europei sono stati esclusi dalla tabulazione i casi toscani con anomalie minori isolate (riportate in Allegato C) e le morti fetali di età gestazionale inferiore a 20 settimane.

Tabella 8 Confronto EUROCAT e RTDC tra gruppi di difetti – Anno 2016

Gruppi di difetti	EUROCAT [^]				RTDC				p
	Nati	IVG	Totale	Prevalenza x 10.000 nati	Nati	IVG	Totale	Prevalenza x 10.000 nati	
Sistema nervoso	524	691	1.215	23,92	9	29	38	14,24	***
Difetto tubo neurale (DTN)	120	412	532	10,471	1	13	14	5,25	**
Occhio	154	22	176	3,46	4	-	4	1,5	
Orecchio, faccia e collo	97	19	116	2,28	1	-	1	0,37	*
Cardiovascolare	3.406	443	3.849	75,77	180	22	202	75,72	
Cardiopatie severe	1.026	296	1.322	26,02	45	13	58	21,74	
Difetto interventricolare	1.605	141	1.746	34,37	101	2	103	38,61	
Respiratorio	192	37	229	4,51	4	2	6	2,25	
Palato-Labbro	677	85	762	15,00	14	1	15	5,62	***
Digerente	791	138	929	18,29	25	2	27	10,12	***
Atresia esofagea +/-fistola	138	13	151	2,97	4	-	4	1,50	
Parete addominale	211	161	372	7,32	4	9	13	4,87	
Urinario	1.416	267	1.683	33,13	50	10	60	22,49	**
Displasia renale	187	35	222	4,37	2	1	3	1,12	**
Genitali	925	48	973	19,15	44	1	45	16,87	
Ipospadi	805	7	812	15,98	35	1	36	13,49	
Arti	1.709	255	1.964	38,66	41	9	50	18,74	***
Riduzione arti	154	83	237	4,67	5	3	8	3,00	
Polidattilia	412	28	440	8,66	8	-	8	3,00	***
Anomalie cromosomiche	1.007	1.370	2.377	46,79	28	102	130	48,73	
Trisomia 21	556	713	1.269	24,98	14	49	63	23,62	
Sindromi genetiche + microdelezione	198	44	242	4,76	4	3	7	2,62	

[^] su 508.006 nati sorvegliati; p = probabilità secondo la distribuzione di Poisson; * <0,05; **<0,01; *** <0,001

Commenti

Dal confronto sono emerse numerose differenze statisticamente significative. In particolare, le prevalenze toscane risultano significativamente inferiori per i seguenti gruppi/sottogruppi: *sistema nervoso, difetti del tubo neurale, orecchio faccia collo, palato-labbro, digerente, urinario, displasia renale, arti e polidattilia.*

Non risultano invece eccessi statisticamente significativi, rispetto a quanto osservato in Europa.

DATI SULLA DIAGNOSI PRENATALE

Le Tabelle 9.1-9.18 sono basate sui dati forniti dai registri europei relativamente al periodo 2012-2016 che sono disponibili sul sito web di EUROCAT nella sezione “PRENATAL SCREENING & DIAGNOSIS” Prenatal Detection Rates. I 19 registri riportati nelle tabulazioni sono stati selezionati sulla base della disponibilità di almeno l'80% dell'informazione sulla diagnosi prenatale.

I dati del RTDC sono commentati in ciascuna tabella.

I difetti che sono stati selezionati da EUROCAT, escludendo le morti fetali inferiori a 20 settimane e i casi cromosomici (ad eccezione del gruppo complessivo delle anomalie cromosomiche e delle trisomie specifiche), sono i seguenti: *anencefalia, spina bifida, idrocefalia, labio+/-palatoschisi, trasposizione dei grossi vasi, cuore sinistro ipoplasico, agenesia renale bilaterale, ernia diaframmatica, gastroschisi, onfalocele, valvola uretrale posteriore e/o Prune Belly, difetti di riduzione degli arti, piede torto-talipe equinovaro, cromosomiche, trisomia 21, sindrome di Patau/trisomia 13, sindrome di Edward/trisomia 18.*

Quando il numero dei casi segnalati da un registro risultava inferiore a 5, i relativi dati riportati in tabella sono stati soppressi, nel rispetto della *privacy* individuale.

**Tabella 9.1 Diagnosi prenatale nei registri EUROCAT**

Casi totali	Casi totali	Casi diagnosticati in prenatale	% Diagnosi Prenatale (IC95%)
REGISTRI			
Wessex (UK)	2.142	1.494	69,7 (67,8 - 71,7)
French West Indies (France)	758	461	60,8 (57,3 - 64,2)
Paris (France)	3.152	1.836	58,2 (56,5 - 60,0)
Northern England (UK)	2.685	1.387	51,7 (49,8 - 53,5)
Thames Valley (UK)	2.468	1.185	48,0 (46,0 - 50,0)
Hainaut (Belgium)	1.057	486	46,0 (43,0 - 49,0)
Vaud (Switzerland)	1.08	496	45,9 (43,0 - 48,9)
S Portugal	589	266	45,2 (41,2 - 49,2)
Wales (UK)	4.188	1.868	44,6 (43,1 - 46,1)
South West England (UK)	4.911	2.115	43,1 (41,7 - 44,5)
Isle de la Reunion (France)	1.969	819	41,6 (39,4 - 43,8)
Tuscany (Italy)	2.403	999	41,6 (39,6 - 43,6)
Brittany (France)	5.059	2.041	40,3 (39,0 - 41,7)
N Netherlands (NL)	1.933	757	39,2 (37,0 - 41,4)
Ukraine	2.858	1.001	35,0 (33,3 - 36,8)
Valencia Region (Spain)	3.679	1.274	34,6 (33,1 - 36,2)
Antwerp (Belgium)	1.957	640	32,7 (30,7 - 34,8)
Saxony-Anhalt (Germany)	2.379	725	30,5 (28,7 - 32,4)
Emilia Romagna (Italy)	4.264	1.145	26,9 (25,5 - 28,2)
Malta	574	130	22,6 (19,4 - 26,2)
Zagreb (Croatia)	409	89	21,8 (18,0 - 26,0)
Norway	6.353	1.329	20,9 (19,9 - 21,9)
Cork and Kerry (Ireland)	1.17	207	17,7 (15,6 - 20,0)
Totale	58.037	22,75	39,2 (38,8 - 39,6)

Fonte: EUROCAT Website Database: <http://www.eurocat-network.eu/PRENATALSCREENINGAndDIAGNOSIS>; * <5 casi

Commenti

Sui 2.403 casi complessivi (escluse le anomalie cromosomiche) trasmessi al Registro Centrale EUROCAT, si osserva una percentuale di casi diagnosticati in epoca prenatale pari al 41,6%, superiore al valore medio europeo del 39,2% (range: valore minimo 17,7% nel registro Cork and Kerry (Ireland), valore massimo 69,7% nel registro Wessex (UK)).

Tabella 9.2 Diagnosi prenatale nei registri EUROCAT

Anencefalia	Casi totali	Casi diagnosticati in prenatale	% Diagnosi Prenatale (IC95%)
Brittany (France)	96	96	100,0 (96,2 - 100,0)
Antwerp (Belgium)	13	13	100,0 (77,2 - 100,0)
S Portugal	11	11	100,0 (74,1 - 100,0)
Malta	*	*	*
Zagreb (Croatia)	*	*	*
Vaud (Switzerland)	10	10	100,0 (72,2 - 100,0)
N Netherlands (NL)	33	33	100,0 (89,6 - 100,0)
Tuscany (Italy)	34	34	100,0 (89,8 - 100,0)
Paris (France)	49	49	100,0 (92,7 - 100,0)
Hainaut (Belgium)	19	19	100,0 (83,2 - 100,0)
French West Indies (France)	19	19	100,0 (83,2 - 100,0)
Northern England (UK)	93	93	100,0 (96,0 - 100,0)
Isle de la Reunion (France)	46	46	100,0 (92,3 - 100,0)
Ukraine	93	92	98,9 (94,2 - 99,8)
Wessex (UK)	76	75	98,7 (92,9 - 99,8)
Wales (UK)	76	74	97,4 (90,9 - 99,3)
Emilia Romagna (Italy)	35	34	97,1 (85,5 - 99,5)
Valencia Region (Spain)	34	33	97,1 (85,1 - 99,5)
Cork and Kerry (Ireland)	29	28	96,6 (82,8 - 99,4)
Saxony-Anhalt (Germany)	23	22	95,7 (79,0 - 99,2)
Norway	82	78	95,1 (88,1 - 98,1)
Thames Valley (UK)	57	54	94,7 (85,6 - 98,2)
South West England (UK)	112	99	88,4 (81,1 - 93,1)
Totale	1.047	1.019	97,3 (96,2 - 98,1)

Fonte: EUROCAT Website Database: <http://www.eurocat-network.eu/PRENATALSCREENINGAndDIAGNOSIS>; * <5 casi

Commenti

Tutti i 34 casi con *anencefalia* registrati in Toscana sono stati diagnosticati in epoca prenatale. La corrispondente percentuale per il complesso dei registri europei è pari a 97,3% (il valore minimo di 88,4% è stato rilevato nel registro South West England (UK)).



Tabella 9.3 Diagnosi prenatale nei registri EUROCAT

Spina Bifida (escluse condizioni genetiche)	Casi totali	Casi diagnosticati in prenatale	% Diagnosi Prenatale (IC95%)
Vaud (Switzerland)	10	10	100,0 (72,2 - 100,0)
Tuscany (Italy)	30	30	100,0 (88,6 - 100,0)
French West Indies (France)	11	11	100,0 (74,1 - 100,0)
Paris (France)	58	56	96,6 (88,3 - 99,0)
Brittany (France)	90	86	95,6 (89,1 - 98,3)
Northern England (UK)	106	101	95,3 (89,4 - 98,0)
N Netherlands (NL)	38	36	94,7 (82,7 - 98,5)
Wessex (UK)	80	75	93,8 (86,2 - 97,3)
Wales (UK)	102	95	93,1 (86,5 - 96,6)
Thames Valley (UK)	56	52	92,9 (83,0 - 97,2)
Isle de la Reunion (France)	69	63	91,3 (82,3 - 96,0)
South West England (UK)	169	152	89,9 (84,5 - 93,6)
Saxony-Anhalt (Germany)	46	41	89,1 (77,0 - 95,3)
Ukraine	113	99	87,6 (80,3 - 92,5)
Hainaut (Belgium)	16	14	87,5 (64,0 - 96,5)
Zagreb (Croatia)	6	5	83,3 (43,6 - 97,0)
Valencia Region (Spain)	46	36	78,3 (64,4 - 87,7)
Norway	100	78	78,0 (68,9 - 85,0)
Antwerp (Belgium)	30	22	73,3 (55,6 - 85,8)
Malta	7	5	71,4 (35,9 - 91,8)
S Portugal	17	12	70,6 (46,9 - 86,7)
Cork and Kerry (Ireland)	20	14	70,0 (48,1 - 85,5)
Emilia Romagna (Italy)	50	33	66,0 (52,2 - 77,6)
Totale	1.270	1.126	88,7 (86,8 - 90,3)

Fonte: EUROCAT Website Database: <http://www.eurocat-network.eu/PRENATALSCREENINGAndDIAGNOSIS>; * <5 casi

Commenti

In Toscana tutti i 30 casi con *spina bifida* registrati nel periodo in esame sono stati diagnosticati in periodo prenatale. Il dato percentuale medio europeo è pari a 88,7% (range: valore minimo 66,0% nel Registro Emilia Romagna (Italia), valore massimo 100,0% nel registro French West Indies (France) e Vaud (Switzerland)).

Tabella 9.4 Diagnosi prenatale nei registri EUROCAT

Idrocefalia	Casi totali	Casi diagnosticati in prenatale	% Diagnosi Prenatale (IC95%)
Cork and Kerry (Ireland)	7	7	100,0 (64,6 - 100,0)
S Portugal	19	19	100,0 (83,2 - 100,0)
Paris (France)	102	101	99,0 (94,7 - 99,8)
Tuscany (Italy)	31	30	96,8 (83,8 - 99,4)
French West Indies (France)	34	32	94,1 (80,9 - 98,4)
Vaud (Switzerland)	13	12	92,3 (66,7 - 98,6)
Wessex (UK)	58	53	91,4 (81,4 - 96,3)
Brittany (France)	47	42	89,4 (77,4 - 95,4)
Hainaut (Belgium)	18	16	88,9 (67,2 - 96,9)
Isle de la Reunion (France)	72	64	88,9 (79,6 - 94,3)
Wales (UK)	93	82	88,2 (80,0 - 93,3)
Ukraine	94	82	87,2 (79,0 - 92,5)
N Netherlands (NL)	23	19	82,6 (62,9 - 93,0)
Thames Valley (UK)	80	65	81,3 (71,3 - 88,3)
Northern England (UK)	86	69	80,2 (70,6 - 87,3)
Malta	10	8	80,0 (49,0 - 94,3)
Norway	102	74	72,5 (63,2 - 80,3)
Saxony-Anhalt (Germany)	34	24	70,6 (53,8 - 83,2)
South West England (UK)	119	81	68,1 (59,2 - 75,8)
Antwerp (Belgium)	34	23	67,6 (50,8 - 80,9)
Zagreb (Croatia)	6	*	*
Valencia Region (Spain)	88	52	59,1 (48,6 - 68,8)
Emilia Romagna (Italy)	85	47	55,3 (44,7 - 65,4)
Totale	1.255	*	*

Fonte: EUROCAT Website Database: <http://www.eurocat-network.eu/PRENATALSCREENINGAndDIAGNOSIS>; * <5 casi

Commenti

Nel 96,8% dei casi con *idrocefalia* la diagnosi è stata effettuata in epoca prenatale. Non è possibile confrontare il dato toscano con quello esatto medio europeo (approssimativamente 82%), non pubblicato nella tabella EUROCAT per non consentire l'identificazione dei casi inferiori a 5 diagnosticati in epoca prenatale nel registro di Zagreb (Croatia). Il dato medio europeo è compreso tra il valore minimo 55,3% osservato nel registro Emilia Romagna (Italia) ed il valore massimo 100% osservato nei registri Cork and Kerry (Ireland) e S Portugal.



Tabella 9.5 Diagnosi prenatale nei registri EUROCAT

Labio+/-palatoschisi	Casi totali	Casi diagnosticati in prenatale	% Diagnosi Prenatale (IC95%)
French West Indies (France)	12	11	91,7 (64,6 - 98,5)
Paris (France)	76	67	88,2 (79,0 - 93,6)
Isle de la Reunion (France)	56	48	85,7 (74,3 - 92,6)
Wales (UK)	155	132	85,2 (78,7 - 89,9)
Wessex (UK)	153	128	83,7 (77,0 - 88,7)
N Netherlands (NL)	87	72	82,8 (73,5 - 89,3)
Brittany (France)	130	107	82,3 (74,8 - 87,9)
S Portugal	16	13	81,3 (57,0 - 93,4)
South West England (UK)	197	160	81,2 (75,2 - 86,1)
Northern England (UK)	134	107	79,9 (72,3 - 85,8)
Vaud (Switzerland)	27	21	77,8 (59,2 - 89,4)
Tuscany (Italy)	70	52	74,3 (63,0 - 83,1)
Thames Valley (UK)	112	82	73,2 (64,3 - 80,5)
Hainaut (Belgium)	45	30	66,7 (52,1 - 78,6)
Antwerp (Belgium)	62	38	61,3 (48,8 - 72,4)
Ukraine	113	69	61,1 (51,8 - 69,5)
Saxony-Anhalt (Germany)	112	68	60,7 (51,5 - 69,3)
Emilia Romagna (Italy)	128	71	55,5 (46,8 - 63,8)
Valencia Region (Spain)	89	48	53,9 (43,6 - 63,9)
Cork and Kerry (Ireland)	23	12	52,2 (33,0 - 70,8)
Norway	287	94	32,8 (27,6 - 38,4)
Malta	20	6	30,0 (14,5 - 51,9)
Zagreb (Croatia)	12	*	*
Totale	2.116	*	*

Fonte: EUROCAT Website Database: <http://www.eurocat-network.eu/PRENATALSCREENINGAndDIAGNOSIS>; * <5 casi

Commenti

Tra i 70 casi totali rilevati in Toscana con *labio+/-palatoschisi*, 52, pari al 74,3%, sono stati diagnosticati in età prenatale. Il dato toscano risulta superiore a quello europeo (approssimativamente 68%), anche se il dato esatto medio europeo non è pubblicato nella tabella EUROCAT per non consentire l'identificazione dei casi inferiori a 5 diagnosticati in epoca prenatale nel registro di Zagreb (Croatia). Il valore medio osservato sul totale dei registri europei è compreso tra il valore minimo riportato in tabella del 30% per il registro di Malta ed il valore massimo del 91,7% per il registro di French West Indies (France).

Tabella 9.6 Diagnosi prenatale nei registri EUROCAT

Trasposizione grossi vasi	Casi totali	Casi diagnosticati in prenatale	% Diagnosi Prenatale (IC95%)
Paris (France)	35	32	91,4 (77,6 - 97,0)
French West Indies (France)	11	10	90,9 (62,3 - 98,4)
Tuscany (Italy)	36	31	86,1 (71,3 - 93,9)
Hainaut (Belgium)	21	17	81,0 (60,0 - 92,3)
Wessex (UK)	67	52	77,6 (66,3 - 85,9)
Brittany (France)	56	42	75,0 (62,3 - 84,5)
N Netherlands (NL)	35	25	74,3 (57,9 - 85,8)
South West England (UK)	88	64	72,7 (62,6 - 80,9)
Valencia Region (Spain)	35	25	71,4 (54,9 - 83,7)
Wales (UK)	47	33	70,2 (56,0 - 81,3)
Northern England (UK)	77	50	64,9 (53,8 - 74,7)
Emilia Romagna (Italy)	54	35	64,8 (51,5 - 76,2)
Ukraine	35	22	62,9 (46,3 - 76,8)
Vaud (Switzerland)	15	9	60,0 (35,7 - 80,2)
Antwerp (Belgium)	20	12	60,0 (38,7 - 78,1)
Isle de la Reunion (France)	25	15	60,0 (40,7 - 76,6)
Saxony-Anhalt (Germany)	35	20	57,1 (40,9 - 72,0)
Thames Valley (UK)	50	27	54,0 (40,4 - 67,0)
Norway	120	61	50,8 (42,0 - 59,6)
S Portugal	8	*	*
Cork and Kerry (Ireland)	10	*	*
Malta	8	*	*
Zagreb (Croatia)	6	*	*
Totale	894	590	66,0(62,8 - 69,0)

Fonte: EUROCAT Website Database: <http://www.eurocat-network.eu/PRENATALSCREENINGAndDIAGNOSIS>; * <5 casi

Commenti

La quota di casi con *trasposizione dei grossi vasi* diagnosticata in epoca prenatale risulta superiore alla percentuale media europea (86,1% vs 66,0%). Le percentuali europee sono comprese nell'intervallo il cui valore minimo pubblicato in tabella è stato osservato nel registro di Norway (50,8%), mentre il valore massimo è relativo al registro di Paris (France) (91,4%).



Tabella 9.7 Diagnosi prenatale nei registri EUROCAT

Cuore sinistro ipoplasico	Casi totali	Casi diagnosticati in prenatale	% Diagnosi Prenatale (IC95%)
Brittany (France)	40	40	100,0 (91,2 - 100,0)
Hainaut (Belgium)	8	8	100,0 (67,6 - 100,0)
Wales (UK)	42	42	100,0 (91,6 - 100,0)
French West Indies (France)	9	9	100,0 (70,1 - 100,0)
Wessex (UK)	43	42	97,7 (87,9 - 99,6)
Paris (France)	34	33	97,1 (85,1 - 99,5)
Tuscany (Italy)	26	25	96,2 (81,1 - 99,3)
Isle de la Reunion (France)	17	16	94,1 (73,0 - 99,0)
Northern England (UK)	50	47	94,0 (83,8 - 97,9)
N Netherlands (NL)	22	20	90,9 (72,2 - 97,5)
South West England (UK)	61	55	90,2 (80,2 - 95,4)
Antwerp (Belgium)	10	9	90,0 (59,6 - 98,2)
Saxony-Anhalt (Germany)	23	20	87,0 (67,9 - 95,5)
Ukraine	36	31	86,1 (71,3 - 93,9)
Vaud (Switzerland)	12	10	83,3 (55,2 - 95,3)
S Portugal	6	5	83,3 (43,6 - 97,0)
Thames Valley (UK)	36	29	80,6 (65,0 - 90,2)
Emilia Romagna (Italy)	44	35	79,5 (65,5 - 88,8)
Norway	107	85	79,4 (70,8 - 86,0)
Valencia Region (Spain)	15	11	73,3 (48,0 - 89,1)
Malta	*	*	*
Cork and Kerry (Ireland)	15	6	40,0 (19,8 - 64,3)
Zagreb (Croatia)	6	*	*
Totale	*	579	87,2 (84,4 - 89,5)

Fonte: EUROCAT Website Database: <http://www.eurocat-network.eu/PRENATALSSCREENINGAndDIAGNOSIS>; * <5 casi

Commenti

Per il cuore sinistro ipoplasico in Toscana si registra una percentuale di casi diagnosticati in epoca prenatale pari al 96,2%. Il dato medio europeo del 87,2% risente delle percentuali piuttosto basse osservate in alcuni registri europei. La percentuale più bassa riportata in tabella è pari al 40% per Cork and Kerry (Ireland). Il valore massimo tabulato (100,0%) è quello relativo ai registri di Brittany (France), Hainaut (Belgium), Wales (UK) e French West Indies (France).

Tabella 9.8 Diagnosi prenatale nei registri EUROCAT

Agenesia renale bilaterale	Casi totali	Casi diagnosticati in prenatale	% Diagnosi Prenatale (IC95%)
Cork and Kerry (Ireland)	10	10	100,0 (72,2 - 100,0)
S Portugal	14	14	100,0 (78,5 - 100,0)
Zagreb (Croatia)	*	*	*
Vaud (Switzerland)	6	6	100,0 (61,0 - 100,0)
N Netherlands (NL)	11	11	100,0 (74,1 - 100,0)
Isle de la Reunion (France)	9	9	100,0 (70,1 - 100,0)
Tuscany (Italy)	5	5	100,0 (56,6 - 100,0)
Wessex (UK)	24	24	100,0 (86,2 - 100,0)
Northern England (UK)	30	30	100,0 (88,6 - 100,0)
French West Indies (France)	*	*	*
Paris (France)	13	13	100,0 (77,2 - 100,0)
Antwerp (Belgium)	13	13	100,0 (77,2 - 100,0)
South West England (UK)	36	35	97,2 (85,8 - 99,5)
Brittany (France)	29	28	96,6 (82,8 - 99,4)
Wales (UK)	21	20	95,2 (77,3 - 99,2)
Ukraine	11	10	90,9 (62,3 - 98,4)
Thames Valley (UK)	22	20	90,9 (72,2 - 97,5)
Hainaut (Belgium)	10	9	90,0 (59,6 - 98,2)
Saxony-Anhalt (Germany)	26	23	88,5 (71,0 - 96,0)
Emilia Romagna (Italy)	8	7	87,5 (52,9 - 97,8)
Valencia Region (Spain)	15	13	86,7 (62,1 - 96,3)
Norway	36	30	83,3 (68,1 - 92,1)
Totale	354	335	94,6 (91,8 - 96,5)

Fonte: EUROCAT Website Database: <http://www.eurocat-network.eu/PRENATALSCREENINGAndDIAGNOSIS>; * <5 casi

Commenti

Tutti i 5 casi osservati in Toscana con *agenesia renale bilaterale* sono stati diagnosticati in epoca prenatale. Il dato toscano risulta superiore al dato medio europeo (94,6%) (range: valore minimo 83,3% nel registro Norway, valore massimo del 100% osservato, oltre che in Toscana, nei registri di Cork and Kerry (Ireland), S Portugal, Zagreb (Croatia), Vaud (Switzerland), N Netherlands (NL), Isle de la Reunion (France), Wessex (UK), Northern England (UK), French West Indies (France), Paris (France), Antwerp (Belgium).



Tabella 9.9 Diagnosi prenatale nei registri EUROCAT

Ernia diaframmatica	Casi totali	Casi diagnosticati in prenatale	% Diagnosi Prenatale (IC95%)
Vaud (Switzerland)	9	9	100,0 (70,1 - 100,0)
Hainaut (Belgium)	12	11	91,7 (64,6 - 98,5)
N Netherlands (NL)	17	15	88,2 (65,7 - 96,7)
French West Indies (France)	7	6	85,7 (48,7 - 97,4)
Ukraine	49	41	83,7 (71,0 - 91,5)
Saxony-Anhalt (Germany)	12	10	83,3 (55,2 - 95,3)
Tuscany (Italy)	29	24	82,8 (65,5 - 92,4)
Cork and Kerry (Ireland)	11	9	81,8 (52,3 - 94,9)
Paris (France)	32	26	81,3 (64,7 - 91,1)
Wessex (UK)	52	41	78,8 (66,0 - 87,8)
Northern England (UK)	59	45	76,3 (64,0 - 85,3)
S Portugal	8	6	75,0 (40,9 - 92,9)
Wales (UK)	55	41	74,5 (61,7 - 84,2)
Thames Valley (UK)	46	34	73,9 (59,7 - 84,4)
South West England (UK)	61	45	73,8 (61,6 - 83,2)
Brittany (France)	53	39	73,6 (60,4 - 83,6)
Isle de la Reunion (France)	13	9	69,2 (42,4 - 87,3)
Valencia Region (Spain)	43	27	62,8 (47,9 - 75,6)
Norway	63	34	54,0 (41,8 - 65,7)
Antwerp (Belgium)	17	9	52,9 (31,0 - 73,8)
Emilia Romagna (Italy)	44	23	52,3 (37,9 - 66,2)
Malta	11	5	45,5 (21,3 - 72,0)
Totale	703	509	72,4 (69,0 - 75,6)

Fonte: EUROCAT Website Database: <http://www.eurocat-network.eu/PRENATALSCREENINGAndDIAGNOSIS>; * <5 casi

Commenti

Il valore percentuale di casi con *ernia diaframmatica* diagnosticati in Toscana in epoca prenatale risulta superiore al dato medio europeo (82,8% vs 72,4%) (range: valore minimo 45,5% nel registro di Malta, valore massimo 100,0% nel registro di Vaud (Switzerland)).

Tabella 9.10 Diagnosi prenatale nei registri EUROCAT

Gastroschisi	Casi totali	Casi diagnosticati in prenatale	% Diagnosi Prenatale (IC95%)
Cork and Kerry (Ireland)	6	6	100,0 (61,0 - 100,0)
Antwerp (Belgium)	12	12	100,0 (75,7 - 100,0)
Malta	*	*	*
Zagreb (Croatia)	5	5	100,0 (56,6 - 100,0)
Vaud (Switzerland)	*	*	*
Ukraine	33	33	100,0 (89,6 - 100,0)
S Portugal	11	11	100,0 (74,1 - 100,0)
N Netherlands (NL)	19	19	100,0 (83,2 - 100,0)
Tuscany (Italy)	14	14	100,0 (78,5 - 100,0)
Wessex (UK)	72	71	98,6 (92,5 - 99,8)
Wales (UK)	61	60	98,4 (91,3 - 99,7)
Thames Valley (UK)	40	39	97,5 (87,1 - 99,6)
Paris (France)	21	20	95,2 (77,3 - 99,2)
Isle de la Reunion (France)	17	16	94,1 (73,0 - 99,0)
Northern England (UK)	67	63	94,0 (85,6 - 97,7)
Brittany (France)	33	31	93,9 (80,4 - 98,3)
South West England (UK)	107	99	92,5 (85,9 - 96,2)
French West Indies (France)	13	12	92,3 (66,7 - 98,6)
Saxony-Anhalt (Germany)	31	28	90,3 (75,1 - 96,7)
Emilia Romagna (Italy)	19	17	89,5 (68,6 - 97,1)
Hainaut (Belgium)	8	7	87,5 (52,9 - 97,8)
Valencia Region (Spain)	25	19	76,0 (56,6 - 88,5)
Norway	82	50	61,0 (50,2 - 70,8)
Totale	702	638	90,9 (88,5 - 92,8)

Fonte: EUROCAT Website Database: <http://www.eurocat-network.eu/PRENATALSCREENINGAndDIAGNOSIS>; * <5 casi

Commenti

Tutti i casi con *gastroschisi* rilevati in Toscana sono stati diagnosticati in epoca prenatale. Il dato medio europeo è pari a 90,9%, mentre il valore minimo di 61,0% è stato osservato nel registro di Norway.



Tabella 9.11 Diagnosi prenatale nei registri EUROCAT

Onfalocele	Casi totali	Casi diagnosticati in prenatale	% Diagnosi Prenatale (IC95%)
Vaud (Switzerland)	12	12	100,0 (75,7 - 100,0)
Valencia Region (Spain)	10	10	100,0 (72,2 - 100,0)
S Portugal	6	6	100,0 (61,0 - 100,0)
French West Indies (France)	6	6	100,0 (61,0 - 100,0)
Saxony-Anhalt (Germany)	21	20	95,2 (77,3 - 99,2)
Wessex (UK)	41	39	95,1 (83,9 - 98,7)
Brittany (France)	38	36	94,7 (82,7 - 98,5)
Emilia Romagna (Italy)	18	17	94,4 (74,2 - 99,0)
Thames Valley (UK)	33	31	93,9 (80,4 - 98,3)
South West England (UK)	59	55	93,2 (83,8 - 97,3)
N Netherlands (NL)	14	13	92,9 (68,5 - 98,7)
Ukraine	52	48	92,3 (81,8 - 97,0)
Northern England (UK)	51	47	92,2 (81,5 - 96,9)
Wales (UK)	47	42	89,4 (77,4 - 95,4)
Isle de la Reunion (France)	18	16	88,9 (67,2 - 96,9)
Paris (France)	30	26	86,7 (70,3 - 94,7)
Zagreb (Croatia)	6	5	83,3 (43,6 - 97,0)
Cork and Kerry (Ireland)	6	5	83,3 (43,6 - 97,0)
Tuscany (Italy)	23	19	82,6 (62,9 - 93,0)
Hainaut (Belgium)	9	7	77,8 (45,3 - 93,7)
Norway	67	49	73,1 (61,5 - 82,3)
Antwerp (Belgium)	11	8	72,7 (43,4 - 90,3)
Malta	6	*	*
Totale	584	*	*

Fonte: EUROCAT Website Database: <http://www.eurocat-network.eu/PRENATALSCREENINGAndDIAGNOSIS>; * <5 casi

Commenti

La percentuale osservata in Toscana dei casi con *onfalocele* diagnosticati prima della nascita è pari a 82,6%. Non è possibile confrontare il dato toscano con quello esatto medio europeo, non pubblicato nella tabella EUROCAT per non consentire l'identificazione dei casi inferiori a 5 diagnosticati in epoca prenatale nel registro di Malta. Il dato europeo è pari approssimativamente a 89% (*range*: valore minimo pubblicato in tabella 72,7% nel registro di Antwerp (Belgium), valore massimo 100% nei registri di Vaud (Switzerland), Valencia Region (Spain), S Portugal, French West Indies (France)).

Tabella 9.12 Diagnosi prenatale nei registri EUROCAT

Valvola uretrale posteriore	Casi totali	Casi diagnosticati in prenatale	% Diagnosi Prenatale (IC95%)
Hainaut (Belgium)	*	*	*
Ukraine	11	11	100,0 (74,1 - 100,0)
S Portugal	*	*	*
Wessex (UK)	28	28	100,0 (87,9 - 100,0)
Malta	5	5	100,0 (56,6 - 100,0)
French West Indies (France)	6	6	100,0 (61,0 - 100,0)
Zagreb (Croatia)	*	*	*
Paris (France)	20	20	100,0 (83,9 - 100,0)
Norway	5	5	100,0 (56,6 - 100,0)
Brittany (France)	25	23	92,0 (75,0 - 97,8)
Thames Valley (UK)	24	22	91,7 (74,2 - 97,7)
Tuscany (Italy)	10	9	90,0 (59,6 - 98,2)
Cork and Kerry (Ireland)	9	8	88,9 (56,5 - 98,0)
South West England (UK)	18	16	88,9 (67,2 - 96,9)
Saxony-Anhalt (Germany)	8	7	87,5 (52,9 - 97,8)
Isle de la Reunion (France)	23	19	82,6 (62,9 - 93,0)
N Netherlands (NL)	13	9	69,2 (42,4 - 87,3)
Antwerp (Belgium)	33	22	66,7 (49,6 - 80,2)
Vaud (Switzerland)	*	*	*
Valencia Region (Spain)	15	10	66,7 (41,7 - 84,8)
Wales (UK)	26	16	61,5 (42,5 - 77,6)
Northern England (UK)	7	*	*
Emilia Romagna (Italy)	7	*	*
Totale	303	252	83,2 (78,5 - 87,0)

Fonte: EUROCAT Website Database: <http://www.eurocat-network.eu/PRENATALSCREENINGAndDIAGNOSIS>; * <5 casi

Commenti

Il 90% dei casi rilevati in Toscana con *valvola uretrale posteriore* (9/10) sono stati diagnosticati in epoca prenatale. Il valore medio osservato sul totale dei registri europei risulta 83,2% (range: valore minimo tabulato 61,5% per il registro di Wales (UK), valore massimo 100,0% per i registri di Hainaut (Belgium), Malta, S Portugal, Wessex (UK), Ukraine, French West Indies (France), Zagreb (Croatia), Paris (France) e Norway).



Tabella 9.13 Diagnosi prenatale nei registri EUROCAT

Riduzione arti	Casi totali	Casi diagnosticati in prenatale	% Diagnosi Prenatale (IC95%)
Wessex (UK)	70	56	80,0 (69,2 - 87,7)
Vaud (Switzerland)	13	10	76,9 (49,7 - 91,8)
Brittany (France)	96	69	71,9 (62,2 - 79,9)
Wales (UK)	92	65	70,7 (60,7 - 79,0)
Northern England (UK)	44	31	70,5 (55,8 - 81,8)
Thames Valley (UK)	47	32	68,1 (53,8 - 79,6)
South West England (UK)	146	99	67,8 (59,9 - 74,8)
French West Indies (France)	32	21	65,6 (48,3 - 79,6)
Tuscany (Italy)	66	41	62,1 (50,1 - 72,9)
N Netherlands (NL)	54	33	61,1 (47,8 - 73,0)
Paris (France)	83	50	60,2 (49,5 - 70,1)
Isle de la Reunion (France)	46	26	56,5 (42,2 - 69,8)
Valencia Region (Spain)	67	34	50,7 (39,1 - 62,3)
Ukraine	67	34	50,7 (39,1 - 62,3)
S Portugal	18	9	50,0 (29,0 - 71,0)
Antwerp (Belgium)	29	14	48,3 (31,4 - 65,6)
Hainaut (Belgium)	21	10	47,6 (28,3 - 67,6)
Cork and Kerry (Ireland)	15	7	46,7 (24,8 - 69,9)
Norway	114	45	39,5 (31,0 - 48,6)
Emilia Romagna (Italy)	88	34	38,6 (29,1 - 49,1)
Saxony-Anhalt (Germany)	65	24	36,9 (26,2 - 49,1)
Malta	9	*	*
Zagreb (Croatia)	5	*	*
Totale	1.287	748	58,1 (55,4 - 60,8)

Fonte: EUROCAT Website Database: <http://www.eurocat-network.eu/PRENATALSCREENINGAndDIAGNOSIS>; * <5 casi

Commenti

Nel 62,1% dei casi toscani con *riduzione degli arti*, la diagnosi è stata effettuata in epoca prenatale. Il valore percentuale registrato in Toscana risulta superiore al dato medio europeo del 58,1% (range: valore minimo tabulato 36,9% nel registro Saxony-Anhalt (Germany), valore massimo 80,0% nel registro di Wessex (UK)).

Tabella 9.14 Diagnosi prenatale nei registri EUROCAT

Piede torto-talipe equino varo	Casi totali	Casi diagnosticati in prenatale	% Diagnosi Prenatale (IC95%)
Wessex (UK)	218	197	90,4 (85,7 - 93,6)
Wales (UK)	267	224	83,9 (79,0 - 87,8)
South West England (UK)	180	147	81,7 (75,4 - 86,6)
Thames Valley (UK)	136	106	77,9 (70,3 - 84,1)
French West Indies (France)	40	31	77,5 (62,5 - 87,7)
N Netherlands (NL)	106	80	75,5 (66,5 - 82,7)
Vaud (Switzerland)	51	38	74,5 (61,1 - 84,5)
Paris (France)	139	103	74,1 (66,2 - 80,7)
Northern England (UK)	97	69	71,1 (61,4 - 79,2)
Brittany (France)	234	160	68,4 (62,2 - 74,0)
S Portugal	36	22	61,1 (44,9 - 75,2)
Hainaut (Belgium)	75	43	57,3 (46,1 - 67,9)
Isle de la Reunion (France)	157	87	55,4 (47,6 - 63,0)
Tuscany (Italy)	38	18	47,4 (32,5 - 62,7)
Saxony-Anhalt (Germany)	113	51	45,1 (36,3 - 54,3)
Antwerp (Belgium)	112	50	44,6 (35,8 - 53,9)
Emilia Romagna (Italy)	234	87	37,2 (31,2 - 43,5)
Ukraine	134	49	36,6 (28,9 - 45,0)
Valencia Region (Spain)	141	44	31,2 (24,1 - 39,3)
Malta	31	9	29,0 (16,1 - 46,6)
Norway	318	83	26,1 (21,6 - 31,2)
Cork and Kerry (Ireland)	65	15	23,1 (14,5 - 34,6)
Zagreb (Croatia)	*	*	*
Totale	*	*	*

Fonte: EUROCAT Website Database: <http://www.eurocat-network.eu/PRENATALSCREENINGAndDIAGNOSIS>; * <5 casi

Commenti

Tra i 38 casi totali rilevati in Toscana con *piede torto-talipe equino varo*, 18, pari al 47,4%, sono stati diagnosticati in età prenatale. Non è possibile confrontare il dato toscano con quello esatto medio europeo, non pubblicato nella tabella EUROCAT per non consentire l'identificazione dei casi inferiori a 5 diagnosticati in epoca prenatale nel registro di Zagreb. Sul totale dei registri europei il range è compreso tra il valore minimo riportato in tabella di 23,1% per il registro di Cork and Kerry (Ireland), valore massimo 90,4% per il registro di Wessex (UK).



Tabella 9.15 Diagnosi prenatale nei registri EUROCAT

Cromosomiche	Casi totali	Casi diagnosticati in prenatale	% Diagnosi Prenatale (IC95%)
Vaud (Switzerland)	263	236	89,7 (85,5 - 92,8)
Paris (France)	941	840	89,3 (87,1 - 91,1)
Brittany (France)	861	750	87,1 (84,7 - 89,2)
French West Indies (France)	271	230	84,9 (80,1 - 88,6)
Isle de la Reunion (France)	301	255	84,7 (80,2 - 88,3)
Tuscany (Italy)	579	490	84,6 (81,5 - 87,3)
Valencia Region (Spain)	719	601	83,6 (80,7 - 86,1)
Hainaut (Belgium)	220	179	81,4 (75,7 - 86,0)
Saxony-Anhalt (Germany)	253	203	80,2 (74,9 - 84,7)
S Portugal	164	131	79,9 (73,1 - 85,3)
Emilia Romagna (Italy)	743	587	79,0 (75,9 - 81,8)
Wessex (UK)	865	668	77,2 (74,3 - 79,9)
Thames Valley (UK)	725	554	76,4 (73,2 - 79,4)
N Netherlands (NL)	282	203	72,0 (66,5 - 76,9)
South West England (UK)	1.316	926	70,4 (67,8 - 72,8)
Northern England (UK)	847	561	66,2 (63,0 - 69,3)
Wales (UK)	782	500	63,9 (60,5 - 67,2)
Norway	1.015	623	61,4 (58,3 - 64,3)
Antwerp (Belgium)	360	214	59,4 (54,3 - 64,4)
Zagreb (Croatia)	45	19	42,2 (29,0 - 56,7)
Ukraine	252	106	42,1 (36,1 - 48,2)
Cork and Kerry (Ireland)	268	104	38,8 (33,2 - 44,8)
Malta	57	10	17,5 (9,8 - 29,4)
Totale	12.129	8.990	74,1 (73,3- 74,9)

Fonte: EUROCAT Website Database: <http://www.eurocat-network.eu/PRENATALSCREENINGAndDIAGNOSIS>; * <5 casi

Commenti

La quota di casi con *anomalie cromosomiche* diagnosticata in epoca prenatale risulta superiore alla percentuale media europea (84,6% vs 74,1%). Le percentuali europee sono comprese nell'intervallo il cui valore minimo è stato osservato nel registro di Malta (17,5%), mentre il valore massimo (89,7%) è relativo al registro Vaud (Switzerland).

Tabella 9.16 Diagnosi prenatale nei registri EUROCAT

Trisomia 21	Casi totali	Casi diagnosticati in prenatale	% Diagnosi Prenatale (IC95%)
Vaud (Switzerland)	133	119	89,5 (83,1 - 93,6)
Paris (France)	510	429	84,1 (80,7 - 87,0)
Brittany (France)	477	397	83,2 (79,6 - 86,3)
Valencia Region (Spain)	488	405	83,0 (79,4 - 86,1)
Isle de la Reunion (France)	154	125	81,2 (74,3 - 86,6)
Hainaut (Belgium)	127	102	80,3 (72,6 - 86,3)
French West Indies (France)	162	130	80,2 (73,4 - 85,6)
Tuscany (Italy)	337	270	80,1 (75,5 - 84,0)
S Portugal	101	73	72,3 (62,9 - 80,1)
Saxony-Anhalt (Germany)	151	107	70,9 (63,2 - 77,5)
Emilia Romagna (Italy)	432	306	70,8 (66,4 - 74,9)
NDSCR	9.138	5,6	61,3 (60,3 - 62,3)
N Netherlands (NL)	145	88	60,7 (52,6 - 68,3)
Antwerp (Belgium)	153	92	60,1 (52,2 - 67,5)
Norway	621	336	54,1 (50,2 - 58,0)
Zagreb (Croatia)	40	14	35,0 (22,1 - 50,5)
Ukraine	186	61	32,8 (26,5 - 39,8)
Cork and Kerry (Ireland)	183	50	27,3 (21,4 - 34,2)
Malta	41	*	*
Totale	13.579	*	*

Fonte: EUROCAT Website Database: <http://www.eurocat-network.eu/PRENATALSCREENINGAndDIAGNOSIS>; * <5 casi

Commenti

La percentuale dei casi toscani con *trisomia 21* diagnosticati prima della nascita è pari a 80,1%. Non è possibile confrontare il dato toscano con quello esatto medio europeo (dato approssimativo 64%), non pubblicato nella tabella EUROCAT per non consentire l'identificazione dei casi inferiori a 5 diagnosticati in epoca prenatale nel registro di Malta. Le percentuali europee sono comprese nell'intervallo il cui valore minimo riportato in tabella è stato osservato nel registro di Cork and Kerry (Ireland) (27,3%) e il valore massimo 89,5% nel registro di Vaud (Switzerland)).

Tabella 9.18 Diagnosi prenatale nei registri EUROCAT

Trisomia 18	Casi totali	Casi diagnosticati in prenatale	% Diagnosi Prenatale (IC95%)
Hainaut (Belgium)	16	16	100,0 (80,6 - 100,0)
Malta	5	5	100,0 (56,6 - 100,0)
Antwerp (Belgium)	35	35	100,0 (90,1 - 100,0)
Zagreb (Croatia)	*	*	*
French West Indies (France)	48	48	100,0 (92,6 - 100,0)
Brittany (France)	132	131	99,2 (95,8 - 99,9)
Emilia Romagna (Italy)	89	87	97,8 (92,2 - 99,4)
Tuscany (Italy)	102	99	97,1 (91,7 - 99,0)
Saxony-Anhalt (Germany)	30	29	96,7 (83,3 - 99,4)
Isle de la Reunion (France)	57	55	96,5 (88,1 - 99,0)
Paris (France)	172	165	95,9 (91,8 - 98,0)
N Netherlands (NL)	45	43	95,6 (85,2 - 98,8)
Vaud (Switzerland)	40	38	95,0 (83,5 - 98,6)
Valencia Region (Spain)	93	85	91,4 (83,9 - 95,6)
NDSCR	2.371	2.142	90,3 (89,1 - 91,5)
S Portugal	19	17	89,5 (68,6 - 97,1)
Ukraine	18	16	88,9 (67,2 - 96,9)
Norway	156	114	73,1 (65,6 - 79,4)
Cork and Kerry (Ireland)	36	26	72,2 (56,0 - 84,2)
Totale	*	*	*

Fonte: EUROCAT Website Database: <http://www.eurocat-network.eu/PRENATALSCREENINGAndDIAGNOSIS>; * <5 casi

Commenti

La percentuale osservata in Toscana dei casi con *trisomia 18* diagnosticati prima della nascita è pari a 97,1%. Non è possibile confrontare il dato toscano con quello esatto medio europeo (dato approssimativo 91%), non pubblicato nella tabella EUROCAT per non consentire l'identificazione dei casi inferiori a 5 diagnosticati in epoca prenatale nel registro di Zagreb (Croatia). Le percentuali europee sono comprese nell'intervallo il cui valore minimo riportato in tabella è stato osservato nel registro di Cork and Kerry (72,2%) e il valore massimo 100% nei registri di Hainaut (Belgium), Malta, Antwerp (Belgium), Zagreb (Croatia) e French West Indies (France)).



Riassumendo: i dati osservati per il registro toscano risultano superiori ai valori medi europei per *anencefalia* (100% vs 97,3%), *spina bifida* (100,0% vs 88,7%), *idrocefalia* (96,8% vs approssimativo 82%), *labiopalatoschisi* (74,4% vs approssimativo 68%), *trasposizione grossi vasi* (86,1% vs 66,0%), *cuore sinistro ipoplasico* (96,2% vs 87,2%), *agenesia renale bilaterale* (100,0% vs 94,6%), *ernia diaframmatica* (82,8% vs 72,4%), *gastroschisi* (100% vs 90,9%), *valvola uretrale posteriore e/o Prune Belly* (90,0% vs 83,2%), *riduzione arti* (62,1% vs 58,1%), *anomalie cromosomiche* nel loro complesso (84,6% vs 74,1%), *trisomia 21* (80,1% vs approssimativo 64%), *trisomia 13* (95,8% vs 90,6%) e *trisomia 18* (97,1% vs approssimativo 91%). Valori di diagnosi prenatale inferiori rispetto ai valori medi europei si riscontrano per *onfalocele* (82,6% vs approssimativo 89%) e *piede torto-talipe equinovaro* (47,4% vs approssimativo 59%).

Confrontando i dati toscani relativi a due diversi quinquenni (2012-2016 vs 2010-2014), per il quinquennio più recente emergono percentuali maggiori di diagnosi prenatale per tutte le anomalie specifiche ad eccezione di *onfalocele* (82,6% vs 86,4%), *valvola uretrale posteriore e/o Prune Belly* (90,0% vs 100%), *cromosomiche* (84,6% vs 85,9%), *trisomia 21* (80,6% vs 81,5%).

Le percentuali nei due quinquenni sono uguali o sovrapponibili per *anencefalia*, *cuore sinistro ipoplasico*, *gastroschisi*, *trisomia 21* e *trisomia 18*.

ALTRI DATI DESCRITTIVI DELLA CASISTICA RILEVATA

Le tabelle successive riportano a titolo descrittivo i dati di tutta la casistica secondo: struttura ospedaliera di evento (Tabella 10) (per problemi legati alla privacy dei soggetti non vengono riportati nella tabella i casi la cui frequenza risulta inferiore a tre), sesso (Tabella 11), numero di neonati partoriti/feti presenti (Tabella 12), peso alla nascita (Tabella 13), durata della gestazione (Tabella 14), periodo di diagnosi (Tabella 15) e condizione alla diagnosi tra i nati (Tabella 16), cariotipo (Tabella 17), età della madre (Tabella 18), nazionalità della madre (Tabella 19), numero gravidanze precedenti (Tabella 20), concepimento assistito (Tabella 21), assunzione di farmaci nel primo trimestre o nel periodo periconcezionale (Tabella 22).

**Tabella 10 Casi con difetti congeniti: struttura ospedaliera di evento
Anno 2016**

Struttura ospedaliera	Nati + AS		IVG		Totale	
	N°	% (°)	N°	% (°)	N°	% (*)
Arezzo	10	90,9	*	*	*	*
Bagno a Ripoli (FI)	12	80,0	3	20,0	15	2,1
Barga (LU)	12	100,0	-	-	12	1,7
Borgo S. Lorenzo (FI)	*	*	3	75,0	*	*
Cecina (LI)	14	100,0	-	-	14	1,9
Empoli (FI)	-	-	*	*	*	*
Firenze Careggi	39	27,0	19	32,8	58	8,0
Firenze Meyer	-	-	-	-	-	-
Firenze Palagi	*	*	34	97,1	*	*
Firenze Torregalli	40	93,0	3	7,0	43	6,0
Grosseto	8	44,4	10	55,6	18	2,5
Livorno	18	81,8	4	18,2	22	3,0
Lucca	54	94,7	3	5,3	57	7,9
Massa	7	77,8	*	*	*	*
Montepulciano (SI)	22	81,5	5	18,5	27	3,7
Montevarchi (AR)	4	80,0	*	*	*	*
Orbetello	*	*	-	-	*	*
Pescia (LU)	8	72,7	3	27,3	11	1,5
Piombino (LI)	9	90,0	*	*	*	*
Pisa	110	87,3	16	12,7	126	17,5
Pistoia	9	90,0	*	*	*	*
Poggibonsi (SI)	-	-	*	*	*	*
Pontedera (PI)	23	95,8	*	*	*	*
Portoferraio (LI)	4	100,0	-	-	4	0,6
Prato	39	54,2	33	45,8	72	10,0
Siena	22	55,0	18	45,0	40	5,5
Versilia (LU)	37	97,4	*	*	*	*
Non conosciuto	49	98,0	1	2,0	50	6,9
Eestero	-	-	3	100,0	3	0,4
Totale	553	76,6	169	23,4	722	100,0

* < 3 casi ; (°) % percentuale di riga; (*) % percentuale di colonna



Tabella II Casi con difetti congeniti: sesso – Anno 2016

Nati + AS	Maschi		Femmine		Indeterminato		Non rilevato		
	N°	%*	N°	%*	N°	%*	N°	%*	
Isolati	454	275	60,6	178	39,2	1	0,2	-	-
Multipli	32	25	78,1	7	21,9	-	-	-	-
Sindromi	9	6	66,7	2	22,2	-	-	1	11,1
Cromosomici	58	18	31,0	32	55,2	-	-	8	13,8
Totale	553	324	58,6	219	39,6	1	0,2	9	1,6

* % sul totale di riga

IVG	Maschi		Femmine		Indeterminato		Non rilevato		
	N°	%*	N°	%*	N°	%*	N°	%*	
Isolati	46	20	43,5	10	21,7	-	-	16	34,8
Multipli	17	5	29,4	8	47,1	-	-	4	23,5
Sindromi	4	1	25,0	1	25,0	-	-	2	50,0
Cromosomici	102	49	48,0	36	35,3	-	-	17	16,7
Totale	169	75	44,4	55	32,5	-	-	39	23,1

* % sul totale di riga

Totale	Maschi		Femmine		Indeterminato		Non rilevato		
	N°	%*	N°	%*	N°	%*	N°	%*	
Isolati	500	295	59,0	188	37,6	1	0,2	16	3,2
Multipli	49	30	61,2	15	30,6	-	-	4	8,2
Sindromi	13	7	53,8	3	23,1	-	-	3	23,1
Cromosomici	160	67	41,9	68	42,5	-	-	25	15,6
Totale	722	399	55,3	274	38,0	1	0,1	48	6,6

* % sul totale di riga

Totale Nati°	Maschi		Femmine		Indeterminato		Non rilevato		
	N°	%*	N°	%*	N°	%*	N°	%*	
Totale	26.677	13.631	51,1	13.043	48,9	-	-	3	0,01

° Dati CAP 2016

* % sul totale di riga

Tabella 12 Casi con difetti congeniti : numero neonati partoriti/feti presenti Anno 2016

NATI + AS: partoriti	uno		due		tre		> tre		
	N°	%*	N°	%*	N°	%*	N°	%*	
Isolati	454	436	96,0	18	4,0	-	-	-	-
Multipli	32	31	96,9	1	3,1	-	-	-	-
Sindromi	9	9	100,0	-	-	-	-	-	-
Cromosomici	58	58	100,0	-	-	-	-	-	-
Totale	553	534	96,6	19	3,4	-	-	-	-

* % sul totale di riga

IVG: feti presenti	uno		due		tre		> tre		
	N°	%*	N°	%*	N°	%*	N°	%*	
Isolati	46	46	100,0	-	-	-	-	-	-
Multipli	17	17	100,0	-	-	-	-	-	-
Sindromi	4	4	100,0	-	-	-	-	-	-
Cromosomici	102	102	100,0	-	-	-	-	-	-
Totale	169	169	100,0	-	-	-	-	-	-

* % sul totale di riga

Totale	uno		due		tre		> tre		
	N°	%*	N°	%*	N°	%*	N°	%*	
Isolati	500	482	96,4	18	3,6	-	-	-	-
Multipli	49	48	98,0	1	2,0	-	-	-	-
Sindromi	13	13	100,0	-	-	-	-	-	-
Cromosomici	160	160	100,0	-	-	-	-	-	-
Totale	722	722	97,4	19	2,6	-	-	-	0,6

* % sul totale di riga


Tabella 13 Nati vivi con difetti congeniti: peso alla nascita – Anno 2016

Peso (g)	isolati		multipli		sindromi		cromosomici		Totale		Totale nati ^o	
	N°	%*	N°	%*	N°	%*	N°	%*	N°	%**	N°	%**
< 500	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	7	0,03
500-999	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	74	0,3
1000-1499	12	80,0	1	6,7	-	-	2	13,3	15	2,7	184	0,7
1500-1999	12	75,0	3	18,8	-	-	1	6,3	16	2,9	369	1,4
2000-2499	30	78,93	3	7,9	3	7,9	2	5,3	38	6,9	1.300	4,9
2500-2999	98	83,1	8	6,8	2	1,7	10	8,5	118	21,3	5.281	19,8
3000-3499	157	91,8	8	4,7	1	0,6	5	2,9	171	30,9	11.257	42,2
3500-3999	97	91,5	3	2,8	2	1,9	4	3,8	106	19,2	6.684	25,1
4000-4499	21	87,5	3	12,5	-	-	-	-	24	4,3	1.351	5,1
≥ 4500	14	82,4	2	11,8	-	-	1	5,9	17	3,1	119	0,4
n.r.	13	27,1	1	2,1	1	2,1	33	68,8	48	8,7	51	0,2
Totale*	454	82,1	32	5,8	9	1,6	58	10,5	553	100,0	26.677	100,0

^o Dati CAP 2016

* % sul totale di riga

** % sul totale colonna

Tabella 14 Casi con difetti congeniti: durata della gestazione – Anno 2016

Nati+AS	< 29 sett		29 - 34		35 -37		> 37 sett		n.r. ^o		Totale
	N°	%*	N°	%*	N°	%*	N°	%*	N°	%*	N°
Isolati	16	3,5	30	6,6	65	14,3	336	74,0	7	1,5	454
Multipli	1	3,1	4	12,5	8	25,0	19	59,4	-	-	32
Sindromi	-	-	1	11,1	1	11,1	7	77,8	-	-	9
Cromosomici	31	53,4	2	3,4	8	13,8	17	29,3	-	-	58
	48	8,7	37	6,7	82	14,8	379	68,5	7	1,3	553

IVG	< 13 sett		13 - 20		21 - 22		> 22 sett		n.r. ^o		Totale
	N°	%*	N°	%*	N°	%*	N°	%*	N°	%*	N°
Isolati	9	20,0	17	37,8	19	42,2	1	-	-	-	45
Multipli	3	17,6	8	47,1	6	35,3	-	-	-	-	17
Sindromi	-	-	2	50,0	2	50,0	-	-	-	-	4
Cromosomici	46	45,1	52	51,0	4	3,9	-	-	-	-	102
Totale	58	34,3	79	46,7	31	18,3	1	0,6	-	-	169

^o non rilevato

* % sul totale di riga

Tabella 15 Nati con difetti congeniti: periodo di diagnosi – Anno 2016

	isolati		multipli		sindromi		cromosomici		Totale	
	N°	%*	N°	%*	N°	%*	N°	%*	N°	%**
Nascita	175	89,3	13	6,6	3	1,5	5	2,6	196	35,4
I 12	91,1	1,0	0,8	3,0	2,4	7	5,7	123,0	22,2	25,7
I-4 sett.	7	63,6	1	9,1	1	9,1	2	18,2	11	2,0
I-12 mesi	4	100,0	-	-	-	-	-	-	4	0,7
Oltre 1 anno	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Prenatale	151	79,9	17	9,0	2	1,1	19	10,1	189	34,2
Aborto spont	-	-	-	-	-	-	25	100,0	25	4,5
Postnatale nos	1	100,0	-	-	-	-	-	-	11	0,2
n.r.	4	-	-	-	-	-	-	-	4	0,7
Totale	454	82,1	32	5,8	9	1,6	58	10,5	553	100,0

* % sul totale di riga

** % sul totale colonna

Tabella 16 Nati con difetti congeniti: condizione alla diagnosi – Anno 2016

	isolati		multipli		sindromi		cromosomici		Totale	
	N°	%*	N°	%*	N°	%*	N°	%*	N°	%**
Vivo	440	85,9	32	6,3	9	1,8	31	6,1	512	92,6
Morto	-	-	-	-	-	-	25	100,0	25	4,5
n.r.	14	-	-	-	-	-	2	-	16	2,9
Totale	454	82,1	32	5,8	9	1,6	58	10,5	553	100,0

* % sul totale di riga

** % sul totale colonna

Tabella 17 Casi con difetti congeniti: cariotipo del bambino/feto – Anno 2016

Risultato	Conosciuto		Non conosciuto		Non effettuato		Fallito		Non rilevato		Totale
	N°	%*	N°	%*	N°	%*	N°	%*	N°	%*	N°
Isolati	43	8,6	11	2,2	219	43,8	1	0,2	226	45,2	500
Multipli	16	32,7	4	8,2	10	20,4	1	2,0	18	36,7	49
Sindromi	4	30,8	-	-	1	7,7	-	-	8	61,5	13
Cromosomici	81	50,6	6	3,8	3	1,9	-	-	70	43,8	160
	144	19,9	21	2,9	233	32,3	2	0,3	322	44,6	722

* % sul totale di riga



Tabella 18 Casi con difetti congeniti (DC): età della madre – Anno 2016

Classi di Età	< 20		20-24		25-29		30-34		35-39		40-44		> 44		n.r.§	Totale	
	N°	%*	N°	%*	N°	%*	N°	%*	N°	%*	N°	%*	N°	%*			N°
Nati con DC																	
Isolati	4	0,9	27	5,9	81	17,8	138	30,4	105	23,1	29	6,4	8	1,8	62	13,7	454
Multipli	-	-	2	6,3	8	25,0	6	18,8	10	31,3	4	12,5	-	-	2	6,3	32
Sindromi	-	-	2	22,2	4	44,4	1	11,1	1	11,1	-	-	-	-	1	11,1	9
Cromosomici	-	-	4	6,9	9	15,5	10	17,2	18	31,0	15	25,9	1	1,7	1	1,7	58
IVG																	
Isolati	-	-	1	2,2	14	30,4	11	23,9	17	37,0	3	6,5	-	-	-	-	46
Multipli	-	-	4	23,5	4	23,5	3	17,6	5	29,4	1	5,9	-	-	-	-	17
Sindromi	-	-	1	25,0	1	25,0	1	25,0	1	02,0	-	-	-	-	-	-	4
Cromosomici	-	-	1	1,0	8	7,8	18	17,6	34	33,3	40	39,2	1	1,0	-	-	102

* % sul totale di riga

Totali

Classi di Età	< 20		20-24		25-29		30-34		35-39		40-44		> 44		n.r.§	Totale	
	N°	%*	N°	%*	N°	%*	N°	%*	N°	%*	N°	%*	N°	%*			N°
Nati con DC	4	0,7	35	6,3	102	18,4	155	28,0	134	24,2	48	8,7	9	1,6	66	11,9	553
IVG	-	-	7	4,1	27	16,0	33	19,5	57	33,7	44	26,0	1	0,6	-	-	169
Totale	4	0,6	42	5,8	129	17,9	188	26,0	191	26,5	92	12,7	10	1,4	66	9,1	722

* % sul totale di riga

Dato regionale

Classi di Età	< 20		20-24		25-29		30-34		35-39		40-44		> 44		n.r.§	Totale	
	N°	%*	N°	%*	N°	%*	N°	%*	N°	%*	N°	%*	N°	%*			N°
Totale nati°	318	1,2	2.268	8,5	5.736	21,5	8.784	32,9	7.035	26,4	2.304	8,6	214	0,8	18	0,1	26.677

° Dati CAP 2016

* % sul totale di riga

§ non rilevato

Tabella 19 Casi con difetti congeniti (DC): nazionalità della madre Anno 2016

Nazionalità	Italiana		Straniera		Non rilevata		Totale
	N°	%*	N°	%*	N°	%*	
Nati + AS con DC							
Isolati	320	70,5	116	25,6	18	4,0	454
Multipli	18	56,3	13	40,6	1	3,1	32
Sindromi	4	44,4	5	55,6	-	-	9
Cromosomici	43	74,1	15	25,9	-	-	58
Totale	385	69,6	149	26,9	19	3,4	553
IVG							
Isolati	35	76,1	10	21,7	1	2,2	46
Multipli	12	70,6	4	23,5	1	5,9	17
Sindromi	3	75,0	1	25,0	-	-	4
Cromosomici	81	79,4	19	18,6	2	2,0	102
Totale	131	77,5	34	20,1	4	2,4	169
Totale							
Isolati	355	71,0	126	25,2	19	3,8	500
Multipli	30	61,2	17	34,7	2	4,1	49
Sindromi	7	53,8	6	46,2	-	-	13
Cromosomici	124	77,5	34	21,3	2	1,3	160
Totale	516	71,5	183	25,3	23	3,2	722

Dato regionale

Nazionalità	Italiana		Straniera		Non rilevata		Totale
	N°	%*	N°	%*	N°	%*	
Nati°	18.853	70,7	7.783	29,2	41	0,2	26.677

° Dati CAP 2016

*% sul totale di riga

**Tabella 20 Casi con difetti congeniti: numero di gravidanze precedenti Anno 2016**

N° gravidanze precedenti	Nessuna		Una		Due		Tre		Quattro		≥Cinque		n.c.		Totale
	N°	%*	N°	%*	N°	%*	N°	%*	N°	%*	N°	%*	N°	%*	
Nati vivi	217	41,7	152	29,2	63	12,1	25	4,8	9	1,7	6	1,2	48	9,2	520
Nati morti	-	-	2	66,7	-	-	1	33,3	-	-	-	-	-	-	3
Aborti spontanei	15	50,0	5	16,7	4	13,3	4	13,3	1	3,3	1	-	-	-	30
IVG	77	45,6	55	32,5	20	11,8	12	7,1	3	1,8	1	0,6	1	0,6	169
Totale	309	42,8	214	29,6	87	12,0	42	5,8	13	1,8	8	1,1	-	-	722

* % sul totale di riga

Tabella 21 Casi con difetti congeniti: concepimento assistito – Anno 2016

Tecnica utilizzata	Isolati		Multipli		Sindromi		Cromosomici		Totale	
	N°	%*	N°	%*	N°	%*	N°	%*	N°	%**
Ovulazione indotta	2	-	-	-	-	-	-	-	2	6,5
Inseminazione artif.	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
GIFT	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ICSI	6	75,0	-	-	-	-	2	25,0	8	25,8
IVF	10	66,7	2	13,3	-	-	3	20,0	15	48,4
Ovodonazione	2	100,0	-	-	-	-	-	-	2	6,5
Altro	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Non rilevato	3	75,0	1	25,0	-	-	-	-	4	12,9
Totale	23	74,2	3	9,7	-	-	5	16,1	31	100,0

* % sul totale di riga

** % sul totale colonna

Tabella 22 Casi con difetti congeniti: assunzione farmaci nel periodo periconcezionale o nel primo trimestre – Anno 2016

Assunzione farmaci	SI		NO		Non rilevato		Totale
	N°	%*	N°	%*	N°	%*	
Isolati	95	19,0	210	42,0	195	39,0	500
Multipli	8	16,3	20	40,8	21	42,9	49
Sindromi	-	-	5	38,5	8	61,5	13
Cromosomici	9	5,6	4	2,5	147	91,9	160
	112	15,5	239	33,1	371	51,4	722

* % sul totale di riga

COLLEGAMENTO CON IL REGISTRO TOSCANO MALATTIE RARE (RTMR)

A seguito del DM 279/2001 che istituiva il Registro Nazionale Malattie Rare (RNMR), in Toscana sono state perseguite tre linee di intervento per la creazione del Sistema Toscano Malattie Rare: a) collaborazione con il Forum delle Associazioni dei pazienti (DGR 796/2001); b) individuazione della Rete dei Presidi regionali dedicati alla diagnosi/cura delle malattie rare, delle strutture di Coordinamento per gruppi di malattie (DGR 570/2004, DGR 1017/2004, DD 1689/2009, DD 1088/2013, DD 6279/2014); c) affidamento della gestione del Registro Toscano Malattie Rare (RTMR) all'Istituto di Fisiologia Clinica del CNR di Pisa (DGR 573/2005) e successivamente alla Fondazione Toscana "Gabriele Monasterio" di Pisa (DD 5009/2008); d) individuazione dei Centri di Competenza Regionale Malattie Rare (DGR 16/2016).

Nel 2008 il RTMR è stato istituito ufficialmente quale registro di rilevante interesse sanitario, insieme ad altri tre registri tra cui il Registro Toscano Difetti Congeniti, con Legge Regionale 10 novembre 2008, n. 60 (Modifiche alla LR 24 febbraio 2005, n. 40 "Disciplina del Servizio sanitario regionale" art. 20 ter).

Il RTMR, attivo dal 2005 ed entrato a regime nel luglio 2006, è coordinato dalla Regione Toscana e da un gruppo di medici professionisti ed è gestito dalla Fondazione Toscana "Gabriele Monasterio".

La fase di avvio, iniziata nel luglio 2005, con il supporto fondamentale del Forum delle Associazioni Toscane delle Malattie Rare, ha coinvolto il solo gruppo dei Coordinatori, ai quali è stata fornita la login di accesso al sito per l'inserimento dei primi dati di propria competenza. A partire dall'anno successivo la raccolta dei dati è stata estesa a tutta la regione con il potenziale coinvolgimento di tutti i Presidi sanitari pubblici della Toscana.

Fino al 14 settembre 2017 le patologie inseribili nel Sistema erano 661, comprensive di tutte quelle allegate al DM 279/2001, oltre a 107 nuove patologie esenti solo per residenti toscani (DGR 90/2009) e 25 patologie non esenti presenti a soli fini epidemiologici.

Il 15 settembre 2017 è entrato in vigore il DPCM 12.01.2017 (Allegato 7 nuovi LEA) reso attuativo dalla DGR 962/2017.

Il DPCM ha rinominato il gruppo delle "Malformazioni Congenite" in "Malformazioni Congenite, Cromosomopatie e Sindromi Genetiche", specificando i sotto gruppi:

- *Sindromi Malformative Congenite con prevalente alterazione del sistema nervoso;*
- *Sindromi Malformative Congenite con prevalente alterazione dell'apparato visivo;*



- *Anomalie Congenite del cranio e/o delle ossa della faccia isolate e sindromiche;*
- *Malformazioni Congenite con alterazione della faccia come segno principale;*
- *Malformazioni Congenite degli arti isolate e sindromiche;*
- *Malformazioni Congenite del cuore, dei grandi vasi e dei vasi periferici;*
- *Malformazioni Congenite della parete addominale isolate e sindromiche;*
- *Malformazioni Congenite dell'apparato digerente isolate e sindromiche;*
- *Malformazioni Congenite dell'apparato genito-urinario isolate e sindromiche;*
- *Malattie Genetiche dello scheletro;*
- *Altre Sindromi e Malformazioni Congenite complesse.*

Testo e relativi allegati sono scaricabili dal sito pubblico della rete Toscana Malattie Rare (<http://www.malattierare.toscana.it/informazioni/atti-e-documenti>).

In particolare l'Allegato 8 e 9 bis del DPCM, reso attuativo dalla DGR 504/2017, ha incluso già da Maggio 2017 la Sindrome di Down e la Sindrome di Klinefelter tra le patologie per le quali non è più prevista l'esenzione per malattia rara ma è prevista l'esenzione per malattia cronica, oltre alla Sprue Celiaca, e alle Connettiviti indifferenziate.

Su 51.438 casi registrati nel periodo 2005-settembre 2018, le malformazioni congenite (gruppo nosologico Malformazioni congenite, cromosomopatie e sindromi genetiche) rappresentano il secondo gruppo in ordine di frequenza con 6.860 casi totali registrati (residenti in Toscana ed extra regione) ed una percentuale pari a 13,3%, preceduto dal gruppo delle malattie del sistema nervoso e degli organi di senso (12.353 casi=24,0%) e seguito dal gruppo delle malattie del sistema osteomuscolare e del tessuto connettivo (3.762 casi=7,3%).

Sui soli residenti in Toscana, il gruppo delle malformazioni congenite si conferma secondo gruppo in ordine di frequenza, con 3.867 casi registrati su 33.678 casi totali, pari all'11,5%.

Per un confronto con i casi rilevati nel 2016 dal Registro Toscano Difetti Congeniti, nella tabella 23 sono riportate le malformazioni incluse nel Registro Toscano Malattie Rare, con prima diagnosi effettuata nel 2016.

Tabella 23 Malattie Rare appartenenti al gruppo “MALFORMAZIONI CONGENITE, CROMOSOMOPATIE E SINDROMI GENETICHE” tra soggetti residenti in Toscana (anno diagnosi: 2016)

Codice esenzione	Malattia Rara	N.	%
RNG090	Sindromi da riarrangiamenti strutturali sbilanciati cromosomici e genomici	123	50,0%
EXTRA DPCM	Klinefelter sindrome di	62	7,9%
RNG100	Altre anomalie congenite multiple gravi ed invalidanti con ritardo mentale	20	5,6%
EXTRA DPCM	Down sindrome di	20	5,1%
RNG080	Sindromi da aneuploidia cromosomica	18	4,2%
RNI320	Marfan, sindrome di	17	3,7%
RNG060	Osteogenesi imperfetta	25	3,2%
RNI010	Noonan, sindrome di	11	2,3%
RN0010	Arnold-chiari, sindrome di	9	1,4%
RN0330	Ehlers-danlos, sindrome di	7	1,4%
RNI330	Sindrome del cromosoma x fragile	6	0,9%
RNI310	Prader-willi, sindrome di	6	0,9%
RN0210	Atresia biliare	6	0,9%
RNG040	Altre anomalie congenite gravi ed invalidanti del cranio e/o delle ossa della faccia, dei tegumenti e delle mucose	6	0,9%
RNG141	Ebstein, anomalia di	5	0,5%
RNG262	Sindrome da insensibilita' completa agli androgeni	5	0,5%
RNG050	Osteocondromi multipli	5	0,5%
RNG050	Acondroplasia	4	0,5%
RNG050	Condrodistrofie congenite	3	0,5%
RNG060	Displasia fibrosa	3	0,5%
RNI300	Angelman, sindrome di	3	0,5%
RNI410	Cornelia de lange, sindrome di	2	0,5%
RNG060	Discondrosteosi	2	0,5%
RNI270	Williams, sindrome di	2	0,5%
RN0360	Coffin-siris, sindrome di	2	0,5%
RNG141	Sindromi malformative congenite gravi ed invalidanti del cuore e dei grandi vasi	2	0,5%
RNI210	Smith-magenis, sindrome di	2	0,5%
RN0860	Displasia setto-ottica	1	0,5%
RNG121	Moebius, sindrome di	1	0,5%
RN0820	Beckwith-wiedemann, sindrome di	1	0,5%
RN0250	Rene con midollare a spugna	1	0,5%
RNI580	Norrie, malattia di	1	0,5%
RNG030	Treacher collins, sindrome di	1	0,5%
RNG200	Cowden, malattia di	1	0,5%
RN0940	Sindrome kabuki	1	0,5%
RJ0040	Rene policistico autosomico recessivo	1	0,5%
RNI720	Vogt-koyanagi-harada, sindrome di	1	0,5%
RN0040	Joubert, sindrome di	1	0,5%
RNI510	Klippel-trenaunay, sindrome di	1	0,5%
	Totale	216	100,0%



Commenti

Come si evince dalla tabella 23, il contributo del RTDC al RTMR è rilevante sia dal punto di vista quantitativo sia qualitativo, soprattutto in termini di inclusione di sindromi e condizioni diagnosticate grazie alla rete collaborativa dei professionisti impegnati sui due registri.

Attualmente il RTMR viene utilizzato come fonte supplementare di dati per il RTDC, applicando la procedura descritta nell'articolo di Coi A, Santoro M, Pierini A, Marrucci S, Pieroni F, Bianchi F. "Prevalence estimates for rare congenital anomalies by integrating the population-based registries of congenital anomalies and rare diseases", recentemente pubblicato su *Public Health Genomics*.

Come riportato nell'articolo, il contributo di RTMR è valutabile solo considerando i casi diagnosticati entro il primo anno di vita e risulta più rilevante per le malformazioni congenite rare difficilmente diagnosticabili alla nascita, mentre risulta molto basso per quelle solitamente diagnosticate in età prenatale o neonatale.

EUROCAT stima che, in Europa, circa il 12-15% dei malati rari sia affetto da malformazioni congenite rare. Alcune di queste sono difficilmente diagnosticabili alla nascita e quindi spesso non vengono rilevate dai Registri delle malformazioni congenite. L'uso integrato di diversi sistemi informativi sanitari può contribuire a ridurre la sottotifica delle malformazioni congenite rare.



Il Progetto EUROlinkCAT " Establishing a linked European Cohort of Children with Congenital Anomalies" (coordinatore Prof.ssa Joan Morris, Queen Mary London School) è stato finanziato nell'ambito del programma di ricerca ed innovazione dell'Unione Europea Horizon 2020 (grant agreement No. 733001), con la partecipazione di 13 Paesi europei (durata 5 anni: 01/01/2017-31/12/2021).

Il Registro Toscano Difetti Congeniti, presso l'Istituto di Fisiologia Clinica del CNR di Pisa, rappresenta uno dei 22 partner coinvolti nel Progetto. Il RTDC è coinvolto direttamente nelle attività previste all'interno dei WP3 "Mortality associated with Congenital Anomalies" (coordinato da Judith Rankin, Newcastle University e Anna Pierini, IFC-CNR/FTGM), WP4 "Morbidity associated with Congenital Anomalies WP5 "Educational achievements and needs of children with Congenital Anomalies", WP6 "Accuracy of anomaly coding in health care databases", WP7 "ConnectEpeople" e WP8 "Dissemination and Evaluation".

31/12/2021: Data di chiusura del Progetto.

EUROlinkCAT utilizzerà l'infrastruttura esistente del network europeo di sorveglianza delle anomalie congenite EUROCAT per supportare 21 registri in 13 Paesi europei per incrociare i dati delle anomalie congenite con i *database* di mortalità, dimissioni ospedaliere, prescrizioni farmaceutiche e i dati sui fabbisogni scolastici.

Il *database* centrale conterrà circa 200.000 casi con anomalie congenite osservati nel periodo 1995-2014.

I membri dell'EUROlinkCAT Steering Group sono i seguenti:

- Prof Ingeborg Barišić, Zagreb, Klinika za dječje bolesti Zagreb, Croatia
- Dr James Densem, Biomedical Computing Limited, UK
- Dr Ester Garne, Odense, Hospital Lillebaelt Region Syddanmark, Denmark
- Prof Anna Latos-Bielenska, Poznan University of Medical Sciences, Poland
- Dr Maria Loane, Prof Marlene Sinclair, Ulster University, UK
- Prof Joan Morris, Queen Mary University of London, UK
- Dr Amanda Neville, Emilia Romagna, Università degli Studi di Ferrara, Italy
- Dr Anna Pierini, Tuscany, Consiglio Nazionale delle Ricerche - Institute of Clinical Physiology, Italy
- Prof Judith Rankin, NorCAS , Newcastle University, UK
- Dr Hermien de Walle, Northern Netherlands, Universitair Medisch Centrum Groningen, Netherlands

Maggiori informazioni relative al progetto sono disponibili sul sito www.eurolinkcat.eu



IN EVIDENZA

Nell'ambito delle attività previste dal Work Package 8 “Dissemination and Evaluation”, il 20 aprile 2018 si è svolto a Firenze, presso l'Associazione Trisomia 21 Onlus, il **Focus Group Trisomia 21** che ha coinvolto un gruppo di genitori di bambini con Sindrome di Down.

Il Focus Group è stato coordinato dalla Dr.ssa Anna Pierini, come prima facilitatrice con il compito di guidare la discussione, insieme alla seconda facilitatrice, Dr.ssa Amanda Neville, Presidente di EUROCAT e Responsabile del Registro IMER – Indagine Malformazioni congenite Emilia Romagna, e alla Prof.ssa Jane Clemensen (Odense Universitetshospital Svendborg Sygehus).

Tramite l'Associazione sono stati reclutati 8 genitori (2 coppie, oltre a 3 madri ed un padre che hanno partecipato singolarmente) di età compresa tra 38 e 58 anni.

La discussione è stata stimolata mediante la selezione delle seguenti parole chiave: “la scoperta”, “la nascita”, “vita quotidiana”, “supporto e informazione”, “Social media e Associazioni”, “futuro e ricerca”.

I genitori hanno ripercorso le fasi della loro esperienza, dalla comunicazione della prima diagnosi, in epoca prenatale o alla nascita, fino alle difficoltà con cui si sono scontrati per il riconoscimento dei servizi necessari, sia in campo sanitario che in ambito scolastico.

I genitori si sono dichiarati interessati al progetto e disponibili ad una collaborazione futura nella prospettiva di un maggior coinvolgimento delle famiglie per una comunicazione non più orientata solo agli specialisti, ma anche alle parti direttamente interessate. Ciò permetterà di migliorare le informazioni richieste dalle famiglie dei bambini con anomalie congenite e di stabilire le priorità di ricerca, per garantire una più efficace diffusione dei risultati della ricerca.

<https://www.eurolinkcat.eu/wp8-dissemination/pressreleases>



eurolinkcat

*Establishing a linked European Cohort of Children
with Congenital Anomalies*



Prof J K Morris, Scientific Coordinator; Dr Ester Garne, Clinical
Coordinator; Dr Maria Loane, Data Coordinator

This project has received funding from the European Union's
Horizon 2020 research and innovation programme under grant
agreement No 733001. Start Date: 1 Jan 2017. Duration: 5 years



<http://www.eurolinkcat.eu/>

enquiries@eurolinkcat.eu



Background:

- Le anomalie congenite rappresentano una delle principali cause di mortalità e morbosità infantile e disabilità a lungo termine.
- Ogni anno in Europa nascono più di 130.000 bambini affetti da un'anomalia congenita.
- EUROLINKCAT utilizzerà l'esistente infrastruttura EUROCAT (il network europeo di sorveglianza delle anomalie congenite) per supportare 21 registri in 13 Paesi europei a incrociare i dati sulle anomalie congenite ai database di mortalità, ricoveri ospedalieri, prescrizioni farmaceutiche e i dati relativi ai risultati scolastici.

Scopi:

- Indagare lo stato di salute e i risultati scolastici dei bambini nati con anomalia congenita nei primi 10 anni di vita.
- Facilitare lo sviluppo di una più efficace relazione tra le famiglie di bambini affetti da anomalia congenita, i sistemi socio-sanitari e i ricercatori, tramite l'uso della piattaforma "ConnectEpeople".



Obiettivi:

- Stabilire una rete europea di database standardizzati contenenti informazioni sulla mortalità, lo stato di salute, i risultati scolastici e i fabbisogni dei bambini fino all'età di 10 anni, affetti da anomalia congenita, nati nel periodo 1995-2014.
- Fornire una piattaforma digitale "ConnectEpeople" per il coinvolgimento della comunità e dei professionisti al fine di stabilire le priorità di ricerca e disseminare i loro risultati, focalizzandosi su quattro specifiche anomalie:
 - Cardiopatie congenite nei bambini trattate chirurgicamente
 - Labioschisi
 - Spina Bifida
 - Sindrome di Down
- Ampliare la conoscenza sulla sopravvivenza, lo stato di salute, i determinanti della malattia e il percorso clinico dei bambini in relazione alla specifica anomalia da cui sono affetti.

<http://www.eurolinkcat.eu/>

enquiries@eurolinkcat.eu



- Indagare le disuguaglianze di salute per stato socio-economico.
- Valutare i costi di ospedalizzazione durante i primi cinque anni di vita per i bambini con anomalia congenita.
- Estendere la conoscenza riguardo al percorso formativo scolastico e alle necessità dei bambini con specifiche anomalie congenite.
- Valutare l'accuratezza dei database sanitari elettronici esistenti e fornire raccomandazioni sul loro uso e sul miglioramento della loro accuratezza.
- Impegnarsi con le autorità sanitarie competenti internazionali/nazionali/regionali per la costituzione di un Comitato consultivo affinché possano essere attuati e tradotti nella politica sanitaria i risultati più rilevanti.
- Rendere disponibili l'infrastruttura e la metodologia sviluppate nell'ambito di questa piattaforma per la ricerca a livello locale e per le future approfondite analisi in ambito europeo.



Punti di forza:

- Creare un dataset standardizzato per ognuno dei 21 registri EUROCAT in 13 Paesi europei per un totale di circa 200.000 nati:
 - permetterà di ottenere informazioni attendibili su sindromi rare;
 - permetterà di generalizzare i risultati a livello europeo;
 - definirà un metodo di standardizzazione a livello europeo disponibile per attività di ricerca future;
 - dimostrerà che analisi paneuropee basate su informazioni sensibili possono essere eseguite in completa sicurezza;
- Costituire l'e-forum "ConnectEpeople"
 - permetterà di migliorare le informazioni richieste dalle famiglie dei bambini con anomalie congenite;
 - avrà il potenziale di essere autosufficiente e di proseguire oltre la scadenza del progetto.

<http://www.eurolinkcat.eu/>

enquiries@eurolinkcat.eu



EUROlinkCAT Steering Committee (Congenital Anomaly Registries)

- Prof Ingeborg Barišić, **Zagreb**, Klinika za dječje bolesti Zagreb, Croatia
- Dr Ester Garne, **Odense**, Hospital Lillebaelt Region Syddanmark, Denmark
- Dr Anna Pierini, **Tuscany**, Consiglio Nazionale Delle Ricerche- Institute of Clinical Physiology, Italy
- Dr Amanda Neville, **Emilia Romagna**, Università Degli Studi Di Ferrara, Italy
- Dr Hermien de Walle, **Northern Netherlands**, Universitair Medisch Centrum Groningen, Netherlands
- Prof Anna Latos-Bielenska, Uniwersytet Medyczny Im Karola Marcinkowskiego W Poznaniu, Poland
- Dr Maria Loane, Prof Marlene Sinclair, University Of Ulster, UK
- Dr James Densem, Biomedical Computing Limited, UK
- Prof Judith Rankin, **NorCAS**, University Of Newcastle Upon Tyne, UK
- Prof Jean Morris, Queen Mary University Of London, UK



EUROlinkCAT Participants (Congenital Anomaly Registries)

- Dr Vera Nelen, **Antwerp**, Provinciaal Instituut Voor Hygiene, Belgium
- Prof Mika Gissler, **Finland**, Terveyden ja Hyvinvoinnin Laitos, Finland
- Dr Haritra Randrianaivo Centre, **Ile de la Reunion**, Hospitalier Universitaire De La Reunion, France
- Dr Babak Khoshnood, **Paris**, Institut National de la Sante et de la Recherche Medicale, France
- Dr Anke Rissmann, **Saxony-Anhalt**, Otto-Von-Guericke-Universitaet Magdeburg, Germany
- Dr Miriam Gatt, **Malta**, Ministry for Health, Malta
- Dr Carlos Matias Dias, **South Portugal**, Instituto Nacional de Saude Dr. Ricardo Jorge, Portugal
- Dr Olatz Mokořoa, **Basque**, Asociacion Instituto Biodonostia, Spain
- Clara Caveró Carbonell, **Valencia Region**, Fundacion Para el Fomento de la Investigacion Sanitaria Y Biomedica de la Comunitat Valenciana, Spain
- Dr. Nataliia Zymak-Zakutnia, **OMNI-NET**, International Charitable Fund Omni-Net for Children, Ukraine
- David Tucker, **CARIS**, Public Health Wales National Health Service Trust, UK
- Prof Jennifer Kurinczuk, **CAROBB**, University of Oxford, UK
- Prof Elizabeth Draper, **EMSYCAR**, University of Leicester, UK
- Dr Karen Luyt, **SWCAR**, University of Bristol, UK
- Dr Diana Wellesley, **WANDA**, Princess Anne Hospital, UK
- Dr David Elliott, Redburn Solutions Limited, UK
- Mr Daniel Thayer, Swansea University, UK

<http://www.eurolinkcat.eu/>

enquiries@eurolinkcat.eu

BIBLIOGRAFIA RTDC 2017-2018

ARTICOLI SU RIVISTE INTERNAZIONALI

- Garne E, Rissmann A, Addor MC, Barisic I, Bergman J, Braz P, Caverro-Carbonell C, Draper ES, Gatt M, Haeusler M, Klungsoyr K, Kurinczuk JJ, Lelong N, Luyt K, Lynch C, O'Mahony MT, Mokoroa O, Nelen V, Neville AJ, Pierini A, Randrianaivo H, Rankin J, Rouget F, Schaub B, Tucker D, Verellen-Dumoulin C, Wellesley D, Wiesel A, Zymak-Zakutnia N, Lanzoni M, Morris JK. **Epidemiology of septo-optic dysplasia with focus on prevalence and maternal age – a EUROCAT study.** *Eur J Med Genet.* 2018 Sep;61(9):483-488. doi: 10.1016/j.ejmg.2018.05.010. Epub 2018 May 10.
- Santoro M, Coi A, Spadoni I, Bianchi F, Pierini A. **Sex differences for major congenital heart defects in Down Syndrome: a population based study.** *Eur J Med Genet.* 2018 Sep;61(9):546-550. doi: 10.1016/j.ejmg.2018.05.013. Epub 2018 May 9.
- Morris JK, Garne E, Loane M, Addor MC, Barisic I, Bianchi F, Gatt M, Lanzoni M, Lynch C, Mokoroa O, Nelen V, Neville A, O'Mahony MT, Randrianaivo-Ranjatoelina H, Rissmann A, Tucker D, de Walle HEK, Zymak-Zakutnia N, Rankin J. **Prevalence of valproate syndrome in Europe from 2005 to 2014: A registry based multi-centre study.** *Eur J Med Genet.* 2018 Sep;61(9):479-482. doi: 10.1016/j.ejmg.2018.05.008. Epub 2018 May 18.
- Kodra Y, Weinbach J, Posada-de-la-Paz M, Coi A, Lemonnier SL, van Enckevort D, Roos M, Jacobsen A, Cornet R, Ahmed SF, Bros-Facer V, Popa V, Van Meel M, Renault D, von Gizycki R, Santoro M, Landais P, Torreri P, Carta C, Mascalzoni D, Gainotti S, Lopez E, Ambrosini A, Müller H, Reis R, Bianchi F, Rubinstein YR, Lochmüller H, Taruscio D. **Recommendations for Improving the Quality of Rare Disease Registries.** *Int J Environ Res Public Health.* 2018 Aug 3;15(8). pii: E1644. doi: 10.3390/ijerph15081644. Review.
- Baldacci S, Gorini F, Santoro M, Pierini A, Minichilli F, Bianchi F. **Environmental and individual exposure and the risk of congenital anomalies: a review of recent epidemiological evidence.** *Epidemiol Prev.* 2018 May-Aug;42(3-4 Suppl 1):1-34. doi: 10.19191/EPI8.3-4.S1.P001.057. Review.
- Given JE, Loane M, Garne E, Addor MC, Bakker M, Bertaut-Nativil B, Gatt M, Klungsoyr K, Lelong N, Morgan M, Neville AJ, Pierini A, Rissmann A, Dolk H. **An exploratory case-malformed control study to determine if metformin exposure in the first trimester of pregnancy increases the risk of all or specific congenital anomalies.** *BMJ* 2018;361:k2477 <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.k2477>.



- Morris JK, Springett AL, Greenlees R, Loane M, Addor MC, Arriola L, Barisic I, Bergman JEH, Csaky-Szunyogh M, Dias C, Draper ES, Garne E, Gatt M, Khoshnood B, Klungsoyr K, Lynch C, McDonnell R, Nelen V, Neville AJ, O'Mahony M, [Pierini A](#), Queisser-Luft A, Randrianaivo H, Rankin J, Rissmann A, Kurinczuk J, Tucker D, Verellen-Dumoulin C, Wellesley D, Dolk H. **Trends in Congenital Anomalies in Europe from 1980 to 2012.** *PLoS One.* 2018 Apr 5;13(4):e0194986. doi: 10.1371/journal.pone.0194986. eCollection 2018.
- Charlton RA, Bettoli V, Bos HJ, Engeland A, Garne E, Gini R, Hansen AV, de Jong-van den Berg LTW, Jordan S, Klungsoyr K, Neville AJ, [Pierini A](#), Puccini A, Sinclair M, Thayer D, Dolk H. **The limitations of European healthcare databases for monitoring the effectiveness of Pregnancy Prevention Programmes as risk minimisation measures.** *Eur J Clin Pharmacol.* 2017 Dec 11. Doi 10.1007/s00228-017-2398-9. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 29230493.
- Bergman JEH, Lutke LR, Gans ROB, Addor MC, Barisic I, Cavero-Carbonell C, Garne E, Gatt M, Klungsoyr K, Lelong N, Lynch C, Mokoroa O, Nelen V, Neville AJ, [Pierini A](#), Randrianaivo H, Rissmann A, Tucker D, Wiesel A, Dolk H, Loane M, Bakker MK. **Beta-blocker use in pregnancy and risk of specific congenital anomalies: a European case-malformed control study.** *Drug Safety* 2017. Dec 11. doi: 10.1007/s40264-017-0627-x. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 29230691.
- [Coi A](#), [Santoro M](#), [Pierini A](#), [Marrucci S](#), [Pieroni F](#), [Bianchi F](#). **Prevalence Estimates of Rare Congenital Anomalies by Integrating Two Population-Based Registries in Tuscany, Italy.** *Public Health Genomics.* 2017;20(4):229-234. doi: 10.1159/000481358. Epub 2017 Sep 19.
- Boyle B, Addor MC, Arriola L, Barisic I, [Bianchi F](#), Csáky-Szunyogh M, de Walle HEK, Dias CM, Draper E, Gatt M, Garne E, Haeusler M, Källén K, Latos-Bielenska A, McDonnell B, Mullaney C, Nelen V, Neville AJ, O'Mahony M, Queisser-Wahrendorf A, Randrianaivo H, Rankin J, Rissmann A, Ritvanen A, Rounding C, Tucker D, Verellen-Dumoulin C, Wellesley D, Wreyford B, Zymak-Zakutnia N, Dolk H. **Estimating Global Burden of Disease due to congenital anomaly: an analysis of European data.** *Arch Dis Child Fetal Neonatal* Ed. 2017 Jun 30. pii:fetalneonatal-2016-311845. doi: 10.1136/archdischild-2016-311845. [Epub ahead of print]
- Groen H, Bouman K, [Pierini A](#), Rankin J, Rissmann A, Häusler M, Yevtushok L, Loane M, Erwich JJHM, de Walle HEK. **Stillbirth and neonatal mortality in pregnancies complicated by major congenital anomalies: findings from a large European cohort.** *Prenat Diagn.* 2017 Nov;37(11):1100-1111. doi: 10.1002/pd.5148. Epub 2017 Oct 6.
- Given JE, Loane M, Garne E, Nelen V, Barisic I, Randrianaivo H, Khoshnood B, Wiesel A, Rissmann A, Lynch C, Neville AJ, [Pierini A](#), Bakker M, Klungsoyr K, Latos-Bielenska A, Cavero-Carbonell C17, Addor MC, Zymak-Zakutnya N,

Tucker D, Dolk H. **Gastroschisis in Europe – A Case-malformed-Control Study of Medication and Maternal Illness during Pregnancy as Risk Factors.** *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2017 Aug 25. doi: 10.1111/ppe.12401. [Epub ahead of print]

- Santoro M, Minichilli F, Pierini A, Astolfi G, Bisceglia L, Carbone P, Conti S, Dardanoni G, Iavarone I, Ricci P, Scarano G, Bianchi F, Group RS. **Congenital anomalies in contaminated sites: a multisite study in Italy.** *Int J Environ Res Public Health* 2017, 14, 292; doi:10.3390/ijerph 14030292.

RAPPORTI REGIONALI

- Pierini A, Bianchi F, Coi A, Marrucci S, Minichilli F, Pieroni F, Santoro M. **Rilevazione dei difetti congeniti in periodo prenatale, alla nascita, nel primo anno di vita. Rapporto 2017: Dati 2015.** 1-91, 2017.
- Coi A, Santoro M, Bianchi F, Pierini A. **Sex differences for major congenital heart defects in Down syndrome. Differenze di genere per le principali cardiopatie congenite nella sindrome di Down.** *Quaderni della Fondazione Monasterio per la Salute di genere* n° 3, 33-40, 2017. ISBN 978-88-8250-211-9.

PARTECIPAZIONE A CONGRESSI NAZIONALI, INTERNAZIONALI, CORSI, SEMINARI

- Santoro M, Coi A, Astolfi G, Gini R, Puccini A, Neville AJ, Pierini A. **Il Progetto Horizon 2020 EUROLINKCAT: Establishing a linked European Cohort of Children with Congenital Anomalies.** Congresso Associazione Italiana di Epidemiologia. Mantova, 26-27 ottobre 2017.
- Baldacci S, Gorini F, Santoro M, Pierini A, Minichilli F, Bianchi F. **Esposizione ambientale e individuale e rischio di malformazioni congenite: una rassegna delle evidenze epidemiologiche recenti.** Congresso Associazione Italiana di Epidemiologia. Mantova, 26-27 ottobre 2017.
- Minichilli F, Romanelli AM, Bustaffa E, Coi A, Pierini A, Santoro M, Bianchi F. **Effetti dell'esposizione da inceneritore: uno studio di coorte residenziale a Pisa.** Congresso Associazione Italiana di Epidemiologia. Mantova, 26-27 ottobre 2017.
- Given JE, Loane M, Garne E, Nelen V, Barisic I, Randrianaivo H, Khoshnood B, Wiesel A, Rissmann A, Lynch C, Neville AJ, Pierini A, Bakker M, Klungsoyr K, Latos Bielenska A, Cavero-Carbonell C, Addor MC, Zymak-Zakutnya N, Tucker D, Dolk H. **Gastroschisis in Europe – A prevalence and case-malformed control study.** 45th Conference of the European Network of Teratology Information Services (ENTIS). Budapest, 2-5 September 2017.



- Bergman JEH, Lutke RL, Gans ROB, Addor MC, Barisic I, Cavero-Carbonell C, Garne E, Gatt M, Klungsoyr K, Lelong N, Lynch C, Mokoroa Carollo O, Nelen V, Neville AJ, Pierini A, Randrianaivo H, Rissmann A, Tucker D, Wiesel A, Dolk H, Loane M, Bakker MK. **Beta-blocker use in pregnancy and risk of specific congenital anomalies: a European case-malformed control study**. ESHG- European Society of Human Genetic. Copenhagen, May 27-30, 2017. / ICPE- International Conference on Pharmacoepidemiology and Therapeutic Risk Management. Montreal, August 26 - August 30, 2017.
- Garne E, Loane M, Rankin J, Barisic I, Densem J, Latos-Bielenska A, Neville A, Pierini A, Sinclair M, de Walle H, and Morris J. **EUROlinkCAT – a Horizon2020 study 2017-2021**. The Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC) Congress. Lyon, 29 March-I April 2017.
- Scaramuzza RT, Moscuza F, Pierini A, Pieroni E, Lorenzoni F, Dini F, Ghirri P. **Il neonato con Disordini della Differenziazione Sessuale (DSD) associati a malformazioni dei genitali esterni: Protocollo Diagnostico-Terapeutico-Assistenziale. Studio prospettico e retrospettivo in Toscana nell’ambito del Programma Europeo COST Action BMI303 ‘A systematic elucidation of differences of sex development (DSD net)’**. La Giornata Mondiale delle Malattie Rare in Toscana. Siena, 28/02/17. (Poster)

PUBBLICAZIONI ON-LINE

- Pierini A. **Progetto EUROmediCAT** <http://www.periodofertile.it/wp-content/uploads/2017/02/Pierini-2.pdf>. Atti del 1° Workshop Italiano Salute Riproduttiva: la situazione italiana nel panorama europeo. Roma, 17 gennaio 2017. <https://www.periodofertile.it/fertilita/salute-riproduttiva/1-workshop-italiano-salute-riproduttiva-la-situazione-italiana-nel-panorama-europeo>.
- Pierini A. **Kick-off meeting del Progetto H2020 EUROlinkCAT** <http://www.periodofertile.it/wp-content/uploads/2017/02/Pierini.pdf>. Atti del 1° Workshop Italiano Salute Riproduttiva: la situazione italiana nel panorama europeo. Roma, 17 gennaio 2017. <https://www.periodofertile.it/fertilita/salute-riproduttiva/1-workshop-italiano-salute-riproduttiva-la-situazione-italiana-nel-panorama-europeo>.

Contents lists available at [ScienceDirect](https://www.sciencedirect.com)

European Journal of Medical Genetics

journal homepage: www.elsevier.com/locate/ejmg

Sex differences for major congenital heart defects in Down Syndrome: A population based study

Michele Santoro^{a,b,*}, Alessio Coi^{a,b}, Isabella Spadoni^c, Fabrizio Bianchi^{a,b}, Anna Pierini^{a,b}

^a Institute of Clinical Physiology, National Research Council, Pisa, Italy

^b Fondazione Toscana "Gabriele Monasterio", Pisa, Italy

^c Paediatric and Adult Congenital Cardiology Unit, Fondazione Toscana "Gabriele Monasterio", Massa, Italy

Abstract

Background

Down syndrome (DS) is the most common autosomal chromosomal anomaly in liveborn infants. About 40% of infants with DS have a major congenital heart defect (CHD). Among them, atrioventricular septal defects (AVSD), atrial septal defects (ASD), ventricular septal defect (VSD) and Tetralogy of Fallot (ToF) are the most common. The aim of this study was to estimate the sex difference in the occurrence of CHD in infants with DS comparing it with non-DS infants.

Method

Live birth cases of DS diagnosed by the first year of life were extracted from the Registry of Congenital Anomalies of Tuscany (2003–2015 period). CHDs associated with DS were detected both from the registry and the hospital discharge data. Sex differences in total CHDs and ASD, VSD, AVSD, severe CHDs, ToF subgroups were investigated. Relative Risks between males and females (RRMF) with p-values and 95% confidence interval (95% CI) were estimated. RRMF of CHD in infants with DS was compared to RRMF in infants without DS. The ratio between relative risks (RRR) was estimated.

Results

A total of 230 live birth cases of DS were analyzed, with a prevalence of 5.70 per 10,000 births. Sex ratio_{MF} was 1.3. One hundred and one DS cases (43.9%) were associated with at least one CHD. Among them, CHDs are more frequent in females (total CHD: RRMF = 0.62; 95% CI: 0.46–0.83, ASD: RRMF = 0.40; 95% CI: 0.21–0.77, severe CHD: RRMF = 0.58; 95% CI: 0.35–0.95, AVSD: RRMF = 0.57; 95% CI: 0.32–1.00, VSD: RRMF = 0.59; 95% CI: 0.35–1.00). Four cases of ToF were observed (all males). Sex difference was more evident in DS than in non-DS infants (RRR = 0.63; 95% CI: 0.52–0.77), in particular for severe CHDs (RRR = 0.38; 95% CI: 0.25–0.57).

Conclusion

The increased sex difference for CHDs in DS suggests a possible role of sex as effect modifier in the association between DS and CHD. The results enforce the evidence on sex differences for CHDs in DS and can stimulate future genetic research activities.



Trends in congenital anomalies in Europe from 1980 to 2012

Joan K. Morris , Anna L. Springett, Ruth Greenlees, Maria Loane, Marie-Claude Addor, Larraitz Arriola, Ingeborg Barisic, Jorieke E. H. Bergman, Melinda Csaky-Szunyogh, Carlos Dias, Elizabeth S. Draper, Ester Garne, Miriam Gatt, Babak Khoshnood, Kari Klungsoyr, Catherine Lynch, Robert McDonnell, Vera Nelen, Amanda J. Neville, Mary O'Mahony, Anna Pierini, Annette Queisser-Luft, Hanitra Randrianaivo, Judith Rankin, Anke Rissmann, Jennifer Kurinczuk, David Tucker, Christine Verellen-Dumoulin, Diana Welleseley, Helen Dolk [[view less](#)]

Published: April 5, 2018 • <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0194986>

Abstract

Background

Surveillance of congenital anomalies is important to identify potential teratogens.

Methods

This study analysed the prevalence of 61 congenital anomaly subgroups (excluding chromosomal) in 25 population-based EUROCAT registries (1980–2012). Live births, fetal deaths and terminations of pregnancy for fetal anomaly were analysed with multilevel random-effects Poisson regression models.

Results

Seventeen anomaly subgroups had statistically significant trends from 2003–2012; 12 increasing and 5 decreasing.

Conclusions

The annual increasing prevalence of severe congenital heart defects, single ventricle, atrioventricular septal defects and tetralogy of Fallot of 1.4% (95% CI: 0.7% to 2.0%), 4.6% (1.0% to 8.2%), 3.4% (1.3% to 5.5%) and 4.1% (2.4% to 5.7%) respectively may reflect increases in maternal obesity and diabetes (known risk factors). The increased prevalence of cystic adenomatous malformation of the lung [6.5% (3.5% to 9.4%)] and decreased prevalence of limb reduction defects [-2.8% (-4.2% to -1.5%)] are unexplained. For renal dysplasia and maternal infections, increasing trends may be explained by increased screening, and decreases in patent ductus arteriosus at term and increases in craniosynostosis, by improved follow up period after birth and improved diagnosis. For oesophageal atresia, duodenal atresia/stenosis and ano-rectal atresia/stenosis recent changes in prevalence appeared incidental when compared with larger long term fluctuations. For microcephaly and congenital hydronephrosis trends could not be interpreted due to discrepancies in diagnostic criteria. The trends for club foot and syndactyly disappeared once registries with disparate results were excluded. No decrease in neural tube defects was detected, despite efforts at prevention through folic acid.



OPEN ACCESS

Metformin exposure in first trimester of pregnancy and risk of all or specific congenital anomalies: exploratory case-control study

Joanne E Given,¹ Maria Loane,² Ester Garne,³ Marie-Claude Addor,⁴ Marian Bakker,⁵ Bénédicte Bertaut-Nativel,⁶ Miriam Gatt,⁷ Kari Klungsoyr,^{8,9} Nathalie Lelong,¹⁰ Margery Morgan,¹¹ Amanda J Neville,¹² Anna Pierini,¹³ Anke Rissmann,¹⁴ Helen Dolk¹⁵

<https://www.bmj.com/content/361/bmj.k2477.long>

Abstract



Objective

To investigate whether exposure to metformin during the first trimester of pregnancy, for diabetes or other indications, increases the risk of all or specific congenital anomalies.

Design

Population based exploratory case-control study using malformed controls. Cases of 29 specific subgroups of non-genetic anomalies, and all non-genetic anomalies combined, were compared with controls (all other non-genetic anomalies or genetic syndromes).

Setting

11 EUROmediCAT European congenital anomaly registries surveying 1 892 482 births in Europe between 2006 and 2013.

Participants

50 167 babies affected by congenital anomaly (41 242 non-genetic and 8925 genetic) including live births, fetal deaths from 20 weeks' gestation, and terminations of pregnancy for fetal anomaly.

Main outcome measure

Odds ratios adjusted for maternal age, registry, multiple birth, and maternal diabetes status.

Results

168 babies affected by congenital anomaly (141 nongenetic and 27 genetic) were exposed to metformin, 3.3 per 1000 births. No evidence was found for a higher proportion of exposure to metformin during the first trimester among babies with all non-genetic anomalies combined compared with genetic controls (adjusted odds ratio 0.84, 95% confidence interval 0.55 to 1.30). The only significant result was for pulmonary valve atresia (adjusted odds ratio 3.54, 1.05 to 12.00, compared with non-genetic controls; 2.86, 0.79 to 10.30, compared with genetic controls).

Conclusions

No evidence was found for an increased risk of all non-genetic congenital anomalies combined following exposure to metformin during the first trimester, and the one significant association was no more than would be expected by chance. Further surveillance is needed to increase sample size and follow up the cardiac signal, but these findings are reassuring given the increasing use of metformin in pregnancy.



Epidemiol Prev 2018; 42 (3–4), maggio–agosto
DOI: <https://doi.org/10.19191/EP18.3–4.51.P001.057>

Environmental and individual exposure and the risk of congenital anomalies: a review of recent epidemiological evidence

Silvia Baldacci, Francesca Gorini, Michele Santoro, Anna Pierini, Fabrizio Minichilli, Fabrizio Bianchi
Unit of Environmental Epidemiology and Disease Registries, Institute of Clinical Physiology, CNR, Pisa (Italy)

Abstract

Introduction

Congenital anomalies (CAs) represent one of the main cause of foetal death, infant mortality and morbidity, and long-term disability. CAs have been object of systematic registration activity for a long-time in many geographical areas in Europe and worldwide. CAs are often associated with disabilities of different types and severity, including the developed Countries worldwide. According to the World Health Organization (WHO), each year approximately 3,2 million of children worldwide are born with a CA and approximately 300,000 newborns with a diagnosis of birth defect die within the first 28 days of life. In Europe, CAs are the leading cause of perinatal mortality: the European Surveillance of Congenital Anomalies (EUROCAT) network estimated a perinatal mortality associated with CAs of 9.2 per 10,000 births in 2008-2012. In Italy, the Ministry of Health estimates that, on the average of 500,000 births each year, about 25,000 present at least one CA. Moreover, approximately 25% of infant mortality is due to CAs and about 50% of infant mortality is attributable to perinatal morbidity, almost always of prenatal origin. Regarding long-term survival, a recent population study conducted between 1985 and 2003 in the UK estimated a 20.5-year survival of 85.5% of children born with at least one CA. According to the Centre for Disease Control and Prevention, approximately 3.3% of live births in the United States have a severe birth defect. Since CAs represent a significant public health issue, an effective primary prevention strategy should be a priority for public policies and healthcare system. Regarding aetiology, although in many cases the cause is still unknown, it has been hypothesized that CAs may be developed during the first trimester of pregnancy as a result of hereditary polygenic defects or of a gene-environment interaction. The aetiology is predominantly multifactorial, caused by complex interactions between genes and environment, which modify the normal embryo-foetal development, especially during the organogenesis phase. In particular, environmental factors (e.g., chemical toxicants, infection agents, maternal disease, and exogenous factors) can have preconceptional mutagenic action, postconceptional teratogenic effects, periconceptional endocrine disruption or epigenetic action. Regarding genetic causes, there are genetic chromosomal aberrations or dysgeneses. Furthermore, socioeconomic factors affect reproductive health by differentiating the exposure to the other risk factors as well as the access to prevention measures. In recent years, the importance of the environment as a major factor of reproductive risk has been highlighted. An individual may be exposed to pollutants present in the workplace and the population may be exposed to multiple sources of environmental contamination of water, soil, and air matrices. Pregnant women and the developing foetus are particularly sensitive to the effects of environmental exposure.

Objective

The aim of the present working paper is to produce an updated review of the epidemiological evidence on the risk of CAs associated with environmental exposures, socioeconomic, and main individual risk factors, such as cigarette smoking and alcohol consumption, according to the approach proposed by Pirastu et al. 2010 in the framework of the SENTIERI Project (the Italian Epidemiological Study of Residents in National Priority Contaminated Sites).

Design and Methods

Literature search was carried out in PubMed, following the SENTIERI project criteria to evaluate evidence, by selecting articles in English or Italian language published from 2011 to 2016 regarding human studies. For this review, descriptive and analytical epidemiological studies (cohort, case-control, cross-sectional, and ecological), systematic reviews, and meta-analyses reporting association estimates between the outcome and at least one of the risk factors were selected. As in Pirastu et al., the sources of environmental exposure have been classified into four macrocategories: industries, mines, landfills, and incinerators. The sources of individual exposure considered were: active and passive cigarette smoking, alcohol consumption, socioeconomic status (SES), occupational and environmental exposures related to air pollutants from vehicular traffic only. The obtained results were assessed according to the evaluation criteria on the epidemiological evidence related to the association between the outcome and exposures predefined and published by the SENTIERI working group (WG). For the evidence assessment, the SENTIERI WG criteria favoured firstly primary sources and quantitative meta-analyses, secondly, consistency among sources. The evaluation of the epidemiological evidence for the association between outcome and the exposure has been classified into three categories: sufficient (S), limited (L), inadequate (I).

Results

Industries: during the period under review, six single studies evaluating the association between industrial sites exposure and the risk of CAs were found. The epidemiological evidence of association between outcome and exposure has been considered limited.

Mines: from the bibliographic research, three single studies investigating possible cause-effect relationship between maternal residential proximity to mines and the risk of CAs have been collected providing inadequate epidemiological evidence.

Landfills: during the period under review, one systematic review and one literature review evaluating the causal associations between maternal residential proximity to landfills and CAs were identified. The epidemiological evidence is limited and concerns almost exclusively sites containing industrial or hazardous waste.

Incinerators: a systematic review has been selected; it concludes that the evidence for the association between maternal residential proximity to incinerators and CAs are inadequate.

Cigarette smoking: the literature search identified eight systematic reviews with meta-analysis, five multicentre studies, and ten single studies assessing the causal association between maternal and/or paternal exposure to smoking and the risk of CAs in the offspring providing sufficient evidence for a causal association between maternal exposure to cigarette smoke and the risk of congenital heart defects, oro-facial clefts, neural tube defects, and gastrointestinal malformations.

Alcohol: three systematic reviews with meta-analysis, two meta-analyses, one multicentre study, and four single studies were collected for the period under review. The acquired literature has provided limited epidemiological evidence for associations between alcohol consumption and CAs in the nervous system, particularly for anencephaly and spina bifida.

Socioeconomic status: the evidence of an association with socioeconomic factors was inadequate due to an insufficient number of studies selected during the period under consideration.

Occupational exposure: the literature search collected one meta-analysis, eight multicentre studies, and five single studies. The epidemiological evidence for associations between paternal occupational exposure to solvents and neural tube defects and between maternal pesticide exposure and oro-facial clefts were judged limited.

Air pollution: two systematic reviews with meta-analyses, two multicentre studies, and nine single studies were selected by literature search; the epidemiological evidence for a causal association between air pollutants exposure and the risk of CAs is still to be considered limited.

Conclusions

For future epidemiological studies, a better exposure assessment, using in particular more accurate spatial measurements or models, a standardized case definition, a larger sample and more accurate control of the recognized or presumed confounding variables are needed.



Prevalence of valproate syndrome in Europe from 2005 to 2014: A registry based multi-centre study

Joan K. Morris ^{a, R, ✉}, Ester Garne ^b, Maria Loane ^c, Marie-Claude Addor ^d, Ingeborg Barisic ^e, Fabrizio Bianchi ^f, Miriam Gatt ^g, Monica Lanzoni ^h, Catherine Lynch ⁱ, Olatz Mokoroa ^j, Vera Nelen ^k, Amanda Neville ^l, Mary T. O'Mahony ^m, Hanitra Randrianaivo-Ranjatoelina ⁿ, Anke Rissmann ^o, David Tucker ^p, H.E.K. de Walle ^q, Natalya Zymak-Zakutnia ^r, Judith Rankin ^s

Abstract

Women with epilepsy need to continue to take anticonvulsants during their pregnancies to prevent seizures from occurring.

Since the 1980's, it has been known that the use of valproate (an anticonvulsant) in the first trimester of pregnancy is associated with an increased risk of spina bifida.

Recent studies have also demonstrated increased risks of other congenital anomalies as well as a risk of cognitive impairment.

Doctors in the EU are now advised not to prescribe valproate in pregnant women, in women who can become pregnant or in girls unless other treatments are ineffective or not tolerated.

This study aimed to determine if there has been a reduction in the numbers of babies born with valproate syndrome in Europe from 2005 to 2014.

Data from 15 European congenital anomaly registries, who are members of EUROCAT (A European network of population-based registries for the epidemiologic surveillance of congenital anomalies), identified 28 cases of valproate syndrome in 2.74 million births from 2005 to 2014.

The prevalence of valproate syndrome in Europe significantly decreased from 0.22 per 10,000 births in 2005/6 to 0.03 per 10,000 births in 2013/14.

One registry, Ile de la Reunion, had the majority of cases (17).

After excluding these cases there still remained a decreasing trend even though it no longer reached statistical significance due to the small number of cases.

This study emphasises the continued need for European collaboration in analysing rare exposures and rare anomalies.



Epidemiology of septo-optic dysplasia with focus on prevalence and maternal age – A EUROCAT study

Ester Garne ^{a,*,} Anke Rissmann ^{b,} Marie-Claude Addor ^{c,} Ingeborg Barisic ^{d,} Jorieke Bergman ^{e,} Paula Braz ^{f,} Clara Caveró-Carbonell ^{g,} Elizabeth S. Draper ^{h,} Miriam Gatt ^{i,} Martin Haeusler ^{j,} Kari Klungsoyr ^{k,} Jennifer J. Kurinczuk ^{l,} Nathalie Lelong ^{m,} Karen Luyt ^{n,} Catherine Lynch ^{o,} Mary T. O'Mahony ^{p,} Olatz Mokoroa ^{q,} Vera Nelen ^r
 ... Joan K. Morris ^{a*}

Abstract

Septo-optic nerve dysplasia is a rare congenital anomaly with optic nerve hypoplasia, pituitary hormone deficiencies and midline developmental defects of the brain. The clinical findings are visual impairment, hypopituitarism and developmental delays. The aim of this study was to report prevalence, associated anomalies, maternal age and other epidemiological factors from a large European population based network of congenital anomaly registries (EUROCAT). Data from 29 full member registries for the years 2005–2014 were included, covering 6.4 million births. There were 99 cases with a diagnosis of septo-optic dysplasia. The prevalence of septo-optic dysplasia in Europe was calculated to lie between 1.9 and 2.5 per 100,000 births after adjusting for potential under-reporting in some registries. The prevalence was highest in babies of mothers aged 20–24 years of age and was significantly higher in UK registries compared with other EUROCAT registries ($P=0.021$ in the multilevel model) and the additional risk for younger mothers was significantly greater in the UK compared to the rest of Europe ($P=0.027$). The majority of septo-optic dysplasia cases were classified as an isolated cerebral anomaly ($N=76$, 77%). Forty percent of diagnoses occurred in fetuses with a prenatal diagnosis. The anomaly may not be visible at birth, which is reflected in that 57% of the postnatal diagnoses occurred over 1 month after birth.

This is the first population based study to describe the prevalence of septo-optic dysplasia in Europe. Septo-optic dysplasia shares epidemiological patterns with gastroschisis and this strengthens the hypothesis of vascular disruption being an aetiological factor for septo-optic dysplasia.



Recommendations for Improving the Quality of Rare Disease Registries

[Ylka Kodra](#)^{1,*}, [Jérôme Weinbach](#)², [Manuel Posada-de-la-Paz](#)³, [Alessio Coi](#)^{4,5}, [S. Lydie Lemonnier](#)⁶,
[David van Enckevort](#)⁷, [Marco Roos](#)⁸, [Annika Jacobsen](#)⁸, [Ronald Cornet](#)⁹, [S. Faisal Ahmed](#)¹⁰, [Virginie Bros-Facer](#)¹¹,
[Veronica Popa](#)¹², [Marieke Van Meel](#)¹³, [Daniel Renault](#)¹⁴, [Rainald von Gizycki](#)¹⁵, [Michele Santoro](#)^{4,5}, [Paul Landais](#)^{2,16},
[Paola Torreni](#)¹, [Claudio Carta](#)¹, [Deborah Mascalzoni](#)¹⁷, [Sabina Gainotti](#)¹⁸, [Estrella Lopez](#)³, [Anna Ambrosini](#)¹⁹,
[Heimo Müller](#)²⁰, [Robert Reis](#)²⁰, [Fabrizio Bianchi](#)^{4,5}, [Yaffa R. Rubinstein](#)²¹, [Hanns Lochmüller](#)^{22,23} and
[Domenica Taruscio](#)¹

Abstract

Rare diseases (RD) patient registries are powerful instruments that help develop clinical research, facilitate the planning of appropriate clinical trials, improve patient care, and support healthcare management.

They constitute a key information system that supports the activities of European Reference Networks (ERNs) on rare diseases.

A rapid proliferation of RD registries has occurred during the last years and there is a need to develop guidance for the minimum requirements, recommendations and standards necessary to maintain a high-quality registry.

In response to these heterogeneities, in the framework of RD-Connect, a European platform connecting databases, registries, biobanks and clinical bioinformatics for rare disease research, we report on a list of recommendations, developed by a group of experts, including members of patient organizations, to be used as a framework for improving the quality of RD registries.

This list includes aspects of governance, Findable, Accessible, Interoperable and Reusable (FAIR) data and information, infrastructure, documentation, training, and quality audit.

The list is intended to be used by established as well as new RD registries.

Further work includes the development of a toolkit to enable continuous assessment and improvement of their organizational and data quality.

ALLEGATI

Allegato A: Questionario per rilevazione online della casistica

Allegato B: Definizione delle condizioni/anomalie selezionate per la tabulazione

Allegato C: Anomalie minori escluse da EUROCAT (aggiornamento 2018)

Allegato A

Questionario per rilevazione online della casistica - Pagina 1

QUESTIONARIO REGISTRO TOSCANO DIFETTI CONGENITI

Rilevazione dei difetti congeniti alla nascita e in periodo post-natale e delle gravidanze interrotte per difetti congeniti

Scheda compilata il

(oggi)

inserire la data nel formato gg/mm/aaaa

Cognome [\(o\)](#)

inserire il cognome di chi ha compilato la scheda

Telefono

inserire il telefono di chi ha compilato la scheda

Salva

* Data di evento

inserire la data nel formato gg/mm/aaaa

Nome

inserire il nome di chi ha compilato la scheda

E-mail

inserire l'indirizzo email di chi ha compilato la scheda

ANAGRAFICA

* Ospedale di evento [\(?\)](#)

digitare alcuni caratteri per attivare la ricerca da elenco

Num. Progressivo

progressivo per l'ospedale nell'anno

Cognome bambino

Codice Fiscale bambino

Cognome madre

Codice Fiscale madre

Residente in via/piazza

Comune residenza madre

digitare alcuni caratteri per attivare la ricerca da elenco

Prov.

Telefono

SDO

num. scheda dimissione ospedaliera

Nome bambino

Nome madre

Numero

C.A.P.

Az.USL di residenza della madre

--

NEONATO/FETO*** 1. Data di evento**

inserire la data nel formato gg/mm/aaaa

3. Lunghezza

inserire la lunghezza in cm

*** 5. N° neonati partoriti***** 7. Tipo di evento***** 8. Peso alla nascita**

peso in grammi (se non noto digitare 9999)

*** 2. Sesso****4. Circonferenza Cranica**

inserire la circonferenza cranica in cm

*** 6. N° malformati in parto plurimo**

data morte

se nato vivo e poi morto, specificare la data di morte

*** 9. Durata della gestazione**

in settimane compiute

DIAGNOSI**10. Data di diagnosi alla scoperta di difetto congenito**

inserire la data nel formato gg/mm/aaaa

12. Se diagnosi prenatale

specificare gli esami effettuati e la settimana in cui sono stati eseguiti

amniocentesi

 sì noeffettuata dal centro ^(?)

digitare alcuni caratteri per attivare la ricerca da elenco

ecografia

 sì noeffettuata dal centro ^(?)

digitare alcuni caratteri per attivare la ricerca da elenco

villi coriali

 sì noeffettuata dal centro ^(?)

digitare alcuni caratteri per attivare la ricerca da elenco

altro esame

 sì no

specificare esame

effettuata dal centro ^(?)

digitare alcuni caratteri per attivare la ricerca da elenco

13. Stato in vita del soggetto alla diagnosi*** 11. Periodo di diagnosi di difetto congenito**

inserire il periodo di diagnosi

alla settimana n°

alla settimana n°

alla settimana n°

alla settimana n°

ANAMNESI**14. Numero di gravidanze precedenti**

se maggiore di 0, specificare:

 nati vivi nati morti aborti spontanei interruzioni volontarie di gravidanza**15. Concezionamento assistito**

specificare

16. Eventi in gravidanza

malattie, traumi, esposizione agenti fisici...

descrizione primo evento in gravidanza

trimestre

Codice ICD10 primo evento

codifica riservata alla Segreteria Scientifica

descrizione secondo evento in gravidanza

trimestre

Codice ICD10 secondo evento

codifica riservata alla Segreteria Scientifica

17. Esposizioni abituali in gravidanza

- fumo

n° sigarette fumate al giorno

- droghe

specificare la principale

- alcool

n° di bicchieri al giorno

 vino birra superalcolici

- farmaci assunti

specificare i farmaci assunti ed indicare il periodo

1) farmaco o principio attivo

 periconcezionale 1° trim.

Cod. ATC5

codifica riservata alla Segreteria Scientifica

2) farmaco o principio attivo

 periconcezionale 1° trim.

Cod. ATC5

codifica riservata alla Segreteria Scientifica

3) farmaco o principio attivo

 periconcezionale 1° trim.

Allegato A

Questionario per rilevazione online della casistica - Pagina 2

QUESTIONARIO REGISTRO TOSCANO DIFETTI CONGENITI

Rilevazione dei difetti congeniti alla nascita e in periodo post-natale e delle gravidanze interrotte per difetti congeniti

«Prec. 1 2 Succ. »  Scheda n° 20130300

* campi obbligatori

DIFETTI CONGENITI

CAP. XVII ICD10

Fornire una descrizione dettagliata dei difetti indicando nelle apposite caselle se la scoperta è avvenuta in periodo prenatale (Pre) o postnatale (Post)

18. Sindrome specifica

Pre Post

Inserire sindrome specifica, se identificata. E' obbligatorio specificare la sindrome o almeno un difetto.

Codice ICD10 (?)

digitare alcuni caratteri per attivare la ricerca da elenco, oppure cliccare sulla lente di ingrandimento per la ricerca avanzata

Difetto 1)

Pre Post

Codice ICD10 (?)

digitare alcuni caratteri per attivare la ricerca da elenco, oppure cliccare sulla lente di ingrandimento per la ricerca avanzata

Difetto 2)

Pre Post

Codice ICD10 (?)

digitare alcuni caratteri per attivare la ricerca da elenco, oppure cliccare sulla lente di ingrandimento per la ricerca avanzata

Difetto 3)

Pre Post

Codice ICD10 (?)

digitare alcuni caratteri per attivare la ricerca da elenco, oppure cliccare sulla lente di ingrandimento per la ricerca avanzata

Difetto 4)

Pre

Post

Codice ICD10 (?)

digitare alcuni caratteri per attivare la ricerca da elenco, oppure cliccare sulla lente di ingrandimento per la ricerca avanzata

Difetto 5)

Pre

Post

Codice ICD10 (?)

digitare alcuni caratteri per attivare la ricerca da elenco, oppure cliccare sulla lente di ingrandimento per la ricerca avanzata

Difetto 6)

Pre

Post

Codice ICD10 (?)

digitare alcuni caratteri per attivare la ricerca da elenco, oppure cliccare sulla lente di ingrandimento per la ricerca avanzata

Difetto 7)

Pre

Post

Codice ICD10 (?)

digitare alcuni caratteri per attivare la ricerca da elenco, oppure cliccare sulla lente di ingrandimento per la ricerca avanzata

Difetto 8)

Pre

Post

Codice ICD10 (?)

digitare alcuni caratteri per attivare la ricerca da elenco, oppure cliccare sulla lente di ingrandimento per la ricerca avanzata

19. Eziologia

codifica riservata al Referente Genetista Medico

20. Autopsia

specificare risultato autopsia

21. Intervento chirurgico

22. Cariotipo

specificare risultato cariotipo

23. Test Genetico

descrizione e risultato del test genetico

NOTIZIE SULLA FAMIGLIA

24. Data di nascita

madre (?)

inserire la data nel formato gg/mm/aaaa

* età

età al momento dell'evento

BMI (?)

inserire BMI, o altezza e peso della madre alla prima visita antenatale (se non noto possono essere inseriti i valori prima della gravidanza)

altezza

inserire l'altezza della madre in cm

peso (?)

inserire il peso della madre in kg

padre (?)

inserire la data nel formato gg/mm/aaaa

età

età al momento dell'evento

25. Comune di nascita

se stranieri indicare lo stato

madre

digitare alcuni caratteri per attivare la ricerca da elenco

padre

digitare alcuni caratteri per attivare la ricerca da elenco

26. Nazionalità

madre

se straniera, specificare stato estero

digitare alcuni caratteri per attivare la ricerca da elenco

padre

se straniero, specificare stato estero

digitare alcuni caratteri per attivare la ricerca da elenco

27. Titolo di studio

madre

padre

28. Condizione professionale

madre

occupazione madre

digitare alcuni caratteri per attivare la ricerca da elenco

occupazione madre (testo libero)

descrivere la professione se non è stata trovata in elenco

padre

occupazione padre

digitare alcuni caratteri per attivare la ricerca da elenco

occupazione padre (testo libero)

descrivere la professione se non è stata trovata in elenco

29. Malattie croniche

madre

no

specificare la prima malattia cronica (madre)

specificare la seconda malattia cronica (madre)

Diabete pregestazionale

Nessun diabete pregestazionale

padre

--

specificare la prima malattia cronica (padre)

specificare la seconda malattia cronica (padre)

30. Consanguineità

--

31. Presenza di anomalie in famiglia

- fratelli

--

specificare altra anomalia

se esiste altra anomalia, specificare quale

- madre

--

specificare altra anomalia

se esiste altra anomalia, specificare quale

- padre

--

specificare altra anomalia

se esiste altra anomalia, specificare quale

Codice ICD10

codifica riservata alla Segreteria Scientifica

Codice ICD10

codifica riservata alla Segreteria Scientifica

HbA1c (Valore emoglobina glicata)

inserire valore a 3 cifre (mmol/mol)

Codice ICD10

codifica riservata alla Segreteria Scientifica

Codice ICD10

codifica riservata alla Segreteria Scientifica

grado di parentela (?)

Codice ICD10 (?)

digitare alcuni caratteri per attivare la ricerca da elenco, oppure cliccare sulla lente di ingrandimento per la ricerca avanzata

Codice ICD10 (?)

digitare alcuni caratteri per attivare la ricerca da elenco, oppure cliccare sulla lente di ingrandimento per la ricerca avanzata

Codice ICD10 (?)

digitare alcuni caratteri per attivare la ricerca da elenco, oppure cliccare sulla lente di ingrandimento per la ricerca avanzata

- famiglia madre

specificare altra anomalia

se esiste altra anomalia, specificare quale

- famiglia padre

specificare altra anomalia

se esiste altra anomalia, specificare quale

grado parentela famiglia madre ^(?)

specificare grado di parentela

Codice ICD10 ^(?)

digitare alcuni caratteri per attivare la ricerca da elenco, oppure cliccare sulla lente di ingrandimento per la ricerca avanzata

grado parentela famiglia padre ^(?)

specificare grado di parentela

Codice ICD10 ^(?)

digitare alcuni caratteri per attivare la ricerca da elenco, oppure cliccare sulla lente di ingrandimento per la ricerca avanzata

Allegato B

Tabella I - Definizione delle condizioni/anomalie selezionate per la tabulazione

Anomalie	Codice BPA-ICD9	Codice ICD10
Sistema Nervoso Include difetti del tubo neurale, idrocefalia, microcefalia e altre anomalie del cervello, midollo spinale e sistema nervoso	740-742	Q00-Q07
Anencefalia Assenza parziale o totale delle ossa della volta cranica, della cute sovrastante e del tessuto cerebrale	740	Q00
Encefalocele Espansione cistica delle meningi e/o del tessuto cerebrale attraverso la volta cranica	7420	Q01 escl assoc, con anencefalia
Spina bifida Emiazione o esposizione del tessuto midollare spinale e/o delle meningi attraverso una schisi degli archi posteriori vertebrali	741	Q05 escl assoc, con anencef, e encefal,
Idrocefalia Dilatazione di tutto o parte del sistema ventricolare, non dovuta ad atrofia primaria cerebrale	7423 escl, 74232	Q03 escl, assoc, DTN
Microcefalia Circonferenza occipito-frontale inferiore alla media, per età e per sesso, di 3 o più deviazioni standard, sproporzionata per la taglia corporea	7421	Q02 escl, assoc, DTN
Arinencefalia/Oloprosencefalia Malformazione del cervello caratterizzata da incompleta lobazione di vario grado degli emisferi cerebrali, Il primo tratto del nervo olfattivo può essere assente	74226	Q041, Q042
Occhio Include anoftalmia, microftalmia e cataratta congenita	743	Q10-Q15, escl, Q101-Q103, Q105, Q135
Anoftalmia Assenza uni o bilaterale dei bulbi oculari con presenza costante delle palpebre e dei muscoli motori	7430	Q110, Q111
Microftalmia Raggruppa malformazioni minime fino alla quasi completa anoftalmia	7431	Q112
Orecchio, faccia e collo Include anotia, padiglione accessorio, assenza o stenosi del canale uditivo	744	Q16-Q18 escl Q170-Q175, Q179, Q180-Q182, Q184-Q187, Q1880, Q189
Anotia Completa assenza del padiglione auricolare, con o senza atresia del condotto uditivo	74401	Q160
Cardiopatie congenite Include malformazioni del cuore e dei grossi vasi	745, 746, 7470-7474	Q20-Q26 escl, DAP isolato con EG<37 sett e stenosi art, polm, perif, con EG<37 sett
Cardiopatie severe Include cuore sinistro ipoplastico, cuore destro ipoplastico, ventricolo unico, atresia tricuspide, anomalia di Ebstein	74500, 74510, 7452, 7453, 7456, 7461, 7462, 74600, 7463, 7465, 7466, 7467, 7471, 74720, 74742	Q200, Q201, Q203, Q204, Q212, Q213, Q220, Q224, Q225, Q226, Q230, Q232, Q233, Q234, Q251, Q252, Q262

Allegato B

Tabella I - Definizione delle condizioni/anomalie selezionate per la tabulazione

Anomalie	Codice BPA-ICD9	Codice ICD10
Onfalocele Emiazione del contenuto addominale attraverso l'anello ombelicale il cui rivestimento può rimanere o presentarsi lacerato	75670	Q792
Urinario Include le anomalie delle ovaie, utero e sistema renale	753,75672,75261	Q60-Q64,Q794 escl. Q610,Q627,Q633
Agenesia renale bilaterale Assenza bilaterale dei reni e degli ureteri. Include la sindrome di Potter	75300	Q601,Q606 escl unilaterale
Estrofia vescica e/o epispadia Difetto nella chiusura della parete addominale inferiore e della vescica. E' spesso associata con epispadia	7535,75261	Q640,Q641
Genitali	7520-7524,75260,75262,7527-7529	Q50-Q52,Q54-Q56 escl Q523,Q525,Q527,Q5520,Q5521
Ipospadi Apertura dell'uretra sul lato ventrale del pene in posizione distale rispetto al solco. Include Ipospadi glandulare o di I grado, peniena, scrotale e perineale.	75260	Q54
Sesso indeterminato Ambiguità genitale alla nascita	7527	Q56
Arti	7543-7548,755	Q65-Q74 escl Q653-Q656-Q662-Q669,Q670-Q678,Q680,Q6810,Q6821,,Q683-Q685, Q7400
Riduzione arti Severa ipoplasia delle strutture scheletriche degli arti	7552-7554,	Q71-Q73
Polidattilia Presenza di dita sovranumerarie, può colpire la mano, il piede o entrambi	7550	Q69
Cromosomi Include anomalie degli autosomi (tra cui Trisomia 21, 13 e 18) e anomalie dei cromosomi sessuali (tra cui sindrome di Turner e sindrome di Klinefelter)	7580-7583,7585-7589	Q90-Q93,Q96-Q99 escl. microdelezioni Q936
Trisomia 21/sindrome di Down La sindrome è caratterizzata da un pattern ben conosciuto di anomalie maggiori e minori associate con un eccesso di materiale del cromosoma 21	7580	Q90
Trisomia 13/sindrome di Patau Sindrome cromosomica associata con materiale extra del cromosoma 13	7581	Q914-Q917
Trisomia 18/sindrome di Edwards Sindrome cromosomica associata con materiale extra del cromosoma 18	7582	Q910-Q913
Altre Gruppo eterogeneo che comprende le anomalie escluse dagli altri gruppi (comprende per esempio criptorchidismo, arteria ombelicale unica, piede torto NOS, emangioma, igroma cistico, malformazioni minori dell'orecchio, reflusso vescico-ureterale, ecc.)		

Allegato C

Tabella II - Anomalie minori escluse da EUROCAT (aggiornamento 2018)

Anomalia (in corsivo le anomalie inserite nel 2018)	Codice ICD10-BPA (se disponibile)
Head	
Aberrant scalp hair patterning	
Bony occipital spur	
Compression facies	Q671
Depressions in skull, <i>lacunar skull, temporal flattening</i>	Q6740
Dolichocephaly	Q672
Dysmorphic face	Q189
<i>Broad, prominent forehead</i>	
<i>Coarse facies</i>	
<i>Flattened face</i>	
<i>Frontal bossing / wide forehead</i>	
<i>Mid face hypoplasia</i>	
<i>Pointed facies</i>	
<i>Round head shape</i>	
<i>Sloping forehead</i>	
Facial asymmetry	Q670
Flat occiput	
Macrocephalus	Q753
Metopic ridge, <i>high metopic suture</i>	
Other congenital deformities of skull, face and jaw <i>(including all types of abnormally shaped skull without synostosis)</i>	Q674
Plagiocephaly – head/skull asymmetry	Q673
Third fontanelle	
<i>Skull, late closure</i>	
<i>Wormian bones</i>	
Eyes	
<i>Anisocoria</i>	
Blue sclera	Q135
Congenital ectropion	Q101
Congenital entropion	Q102
Crocodile tears	Q0782
<i>Dacryocystocele</i>	H046
Downward slanting palpebral fissures	Q103
Dystopia canthorum	Q189
Epicanthic folds	Q189
Epicanthus inversus	Q189
Exophthalmos	H052
Hypertelorism	Q752
Hypotelorism	Q189
Other congenital malformations of eyelid	Q103
<i>Oval shaped pupils</i>	
<i>Prominent/protruding eyes</i>	H052
Short palpebral fissures	Q189
Stenosis or stricture of lacrimal duct	Q105
Synophrys	Q1880
Upward slanting palpebral fissures	Q103

Allegato C

Tabella II - Anomalie minori escluse da EUROCAT (aggiornamento 2018)

Anomalia (in corsivo le anomalie inserite nel 2018)	Codice ICD10-BPA (se disponibile)
Ears	
Absent tragus	
Accessory auricle, preauricular appendage, tag or lobule	Q170
Asymmetric size	Q173
Auricular pit	
Bat ear, prominent, <i>protuberant ear</i>	Q175
<i>Congenital absence of ear lobe</i>	
<i>Darwin's tubercle</i>	Q170
Double lobule	
Lack of helical fold	Q173
Low set ears	Q174
Macrotia	Q171
Microtia/ <i>small ears</i>	Q172
Narrow external auditory meatus	
Posterior angulation	Q173
Primitive shape	Q173
<i>Pointed ear, Vulcan ear, simple ear</i>	Q173
Unspecified and minor malformation of ear	Q179
Nose	
<i>Anteverted nares</i>	Q189
<i>Bifid tip of nose</i>	Q189
Broad nasal root, anomaly of nasal root	Q189
<i>Depressed nasal bridge</i>	Q189
Deviation of nasal septum	Q6741
Dysmorphic nose	Q189
<i>Flat nose</i>	Q189
<i>Flattened nasal bridge</i>	Q189
Notched alar	
<i>Pinched nose</i>	Q189
<i>Prominent nasal bridge</i>	Q189
<i>Saddle nose</i>	Q189
<i>Small/hypoplastic nares</i>	Q189
<i>Small pointed nose</i>	Q189
<i>Underdeveloped nasal bones</i>	Q189
<i>Upturned nose</i>	Q189
<i>Wide nasal root</i>	Q189
Oral regions	
Aberrant frenula	
<i>Absent/hypoplasia depressor anguli oris (asymmetric crying face)</i>	
Alveolar crest	
Anomalies of philtrum, <i>elongated philtrum</i>	Q189
<i>Bifid uvula/cleft uvula</i>	Q357
Borderline small mandible/ minor micrognathia	
Disturbances in tooth eruption	
Enamel hypoplasia	
Glossoptosis	

Allegato C

Tabella II - Anomalie minori escluse da EUROCAT (aggiornamento 2018)

Anomalia (in corsivo le anomalie inserite nel 2018)	Codice ICD10-BPA (se disponibile)
High arched palate	Q3850
Macrocheilia	Q186
<i>Macroglossia /hemi-hypertrophy of tongue</i>	Q382
Macrostomia	Q184
Malformed teeth	Q187
Microcheilia	
Microglossia	
Microstomia	Q185
<i>Mid-oral tongue position</i>	
Neonatal teeth	Q189
<i>Prominent jaw</i>	
Ranula	
Retrognathia/ <i>receding chin</i>	Q674
<i>Short philtrum</i>	Q189
Thin lips	Q189
Tongue tie or cyst of tongue	Q381
Neck	
<i>Broad neck</i>	Q189
Congenital malformation of face and neck, unspecified	Q189
<i>Congenital thymic hypoplasia</i>	
Mild webbed neck	
Other branchial cleft malformations	Q182
Preauricular sinus or cyst	Q181
Short neck	Q189
Sinus, fistula or cyst of branchial cleft	Q180
<i>Thymus involution</i>	
Thyreoglossal cyst	
Torticollis	Q680
Hands	
Accessory carpal bones	Q7400
Arachnodactyly	
Clinodactyly (5th finger)	Q6810
Duplication of thumbnail	
Enlarged or hypertrophic nails	Q845
<i>Other congenital malformations of nails</i>	Q846
Overlapping fingers	
Short fingers (4. 5. th finger)	
Single/abnormal palmar crease	Q8280
Small fingers	
<i>Subluxation of phalangeal bones</i>	
Unusual dermatoglyphics	
Feet -Limb	
<i>Bulbous toes</i>	
Clicking hip, subluxation or unstable hip	Q653-Q656
Clubfoot of postural origin - other cong deformities of feet	Q668
Congenital deformity of feet, unspecified	Q669

Allegato C

Tabella II - Anomalie minori escluse da EUROCAT (aggiornamento 2018)

Anomalia (in corsivo le anomalie inserite nel 2018)	Codice ICD10-BPA (se disponibile)
Congenital pes planus	Q665
Enlarged or hypertrophic nails	Q845
Gap between toes (1st-2nd)	
Hallux varus – other congenital varus deformities of feet	Q663
Metatarsus varus – other congenital valgus deformities of feet	Q666
Metatarsus varus or metatarsus adductus	Q662
Overlapping toes	
Pes cavus	Q667
Prominent calcaneus	
Recessed toes (4th, 5th)	
<i>Rocker bottom feet</i>	Q6680
Short great toe	
Syndactyly (2nd-3rd toes)	
Talipes or pes calcaneovalgus	Q664
<i>Talipes calcaneovarus</i>	Q661
Skin	
Accessory nipples	Q833
<i>Accessory skin tags</i>	Q8281
Angioma	
Cafe-au-lait spot	
Depigmented spot	
<i>Epibulbar dermoid</i>	
Hemangioma if no treatment is required	
Heterochromia of hair	
Hypoplasia of toe nails	Q846
Lymphangioma	
Mongoloid spot (whites)	Q8252
Nevus flammeus	Q8250
Persistent lanugo	
Pigmented naevus – congenital non-neoplastic naevus	Q825
Strawberry naevus	Q8251
Unusual placement of nipples/ wide spaced nipples	
Skeletal	
Abortive 12 th rib	
Absence of rib/ <i>hypoplastic rib</i>	Q7660
Accessory rib	Q7662
Bipartite vertebrae	
Bifid ribs	
Cervical rib	Q765
Congenital bowing of femur	Q683
Congenital bowing of fibula and tibia	Q684
Congenital bowing of long bones of leg, unspecified	Q685
Congenital bowing of upper limb	
Congenital deformity of spine	Q675
Congenital lordosis, postural	Q7643
<i>Coronal clefts of vertebrae, incomplete</i>	

Allegato C

Tabella II - Anomalie minori escluse da EUROCAT (aggiornamento 2018)

Anomalia (in corsivo le anomalie inserite nel 2018)	Codice ICD10-BPA (se disponibile)
Cubitus valgus	
Depressed sternum	
<i>Duplication of ribs</i>	
Fused rib, single	
Genu recurvatum	Q6821
Genua valgum	
Genua varum	
<i>No ossification of os coccyx</i>	
<i>Ovoid configuration of vertebrae</i>	
Prominent sternum	
Sacral dimple	L059
Shieldlike chest, other congenital deformities of chest	Q678
Spina bifida occulta	Q760
Sternum bifidum	Q7671
Brain	
Anomalies of septum pellucidum	
Arachnoid cysts	
<i>Asymmetric ventricles, normal size</i>	
Banana shaped cerebellum	
<i>Cerebellar hypoplasia, mild</i>	
<i>Cerebral atrophy</i>	
Choroid plexus cysts	
<i>Cyst of septum pellucidum</i>	
<i>Enlarged cisterna magna, isolated</i>	
<i>Jaw-winking syndrome, Marcus Gunn's syndrome</i>	Q0780
Periventricular leukomalacia	
Single congenital cerebral cyst	Q0461
<i>Thin or hypoplastic corpus callosum</i>	
<i>Ventriculomegaly < 15 mm</i>	
Cardiovascular	
Absence or hypoplasia of umbilical artery, single umbilical artery	Q270
<i>Absence of vena cava superior</i>	
Functional or unspecified cardiac murmur	R011
<i>Cardiomegaly</i>	I517
<i>Cardiomyopathy</i>	I429
<i>Deviation of the heart axis</i>	
Patent ductus arteriosus if GA < 37 weeks	
Q250 if GA < 37 weeks	
Patent or persistent foramen ovale	Q2111
Peripheral pulmonary artery stenosis	
Q256 if GA < 37 weeks	
Persistent left superior vena cava	Q261
Persistent right aortic arch	Q2541
<i>Persistent right umbilical vein</i>	

Allegato C

Tabella II - Anomalie minori escluse da EUROCAT (aggiornamento 2018)

Anomalia (in corsivo le anomalie inserite nel 2018)	Codice ICD10-BPA (se disponibile)
Pulmonary	
Accessory lobe of lung	Q331
Azygos lobe of lung	Q3310
<i>Bronchomalacia</i>	Q322
Congenital laryngeal stridor	Q314
<i>Single cyst of the lung</i>	Q3300
Hyperplasia of thymus	
Laryngomalacia	Q3140
Pleural effusion	
<i>Pulmonary hypoplasia, secondary</i>	
<i>Relaxation of diaphragm</i>	
Thymus involution	
Tracheomalacia	Q320
Vocal cord palsy	
Gastro-intestinal	
<i>Abdominal cyst not needing surgery</i>	
<i>Accessory spleen</i>	
<i>Choledochal cyst</i>	Q444
Congenital adrenal hypoplasia	
Congenital cholestasis	
Congenital mesenteric cyst	Q4583
Cyst of spleen	
Diastasis recti	
<i>Dilatation of intestine</i>	
Functional gastro-intestinal disorders	Q4021, Q4320, Q4381, Q4382
<i>Hepatomegaly</i>	R160
Hiatus hernia	Q401
Inguinal hernia	K409
<i>Liver cyst</i>	
Meckel's diverticulum	Q430
Plica of anus	
Pyloric stenosis	Q400
<i>Splenomegaly</i>	R161
Transient choledochal cyst	
Umbilical hernia	
Renal	
<i>Enlarged/thickened bladder</i>	
Hydronephrosis with a pelvis dilatation less than 10 mm	
Hyperplastic and giant kidney	Q633
Single renal cyst	Q610
Vesico-ureteral-renal reflux	Q627
External genitals	
Bifid scrotum	Q5521
<i>Buried penis</i>	
<i>Congenital chordee</i>	Q544

Allegato C

Tabella II - Anomalie minori escluse da EUROCAT (aggiornamento 2018)

Anomalia (in corsivo le anomalie inserite nel 2018)	Codice ICD10-BPA (se disponibile)
Congenital malformation of vulva	Q527
<i>Congenital torsion of ovary</i>	Q502
Curvature of penis	
Cysts of vulva	
Deficient or hooded foreskin/prepuce	N47
Developmental ovarian cyst(s)	Q501, Q5010, Q5011
<i>Embryonic cyst of broad ligament</i>	Q505
Enlarged clitoris	
<i>Foreskin tethered to the scrotum</i>	N47
Fusion of labia	Q525
Hydrocele of testis	P835
Hymen imperforate	Q523
Hypertrophy of hymen	
Hypoplasia of penis/micropenis	
Phimosis	N47
Prominent labia minora	
Retractile testis	Q5520
<i>Seminal vesicle cyst</i>	
<i>Testicular torsion</i>	N44
Transient ovarian cyst	
Undescended testicle	Q53
Unspecified ectopic testis	Q530
Vaginal skin tag	
Other	
Congenital malformation, unspecified	Q899
Chromosomal	
Balanced chromosomal rearrangements	Q95
Balanced translocations or inversions in normal individuals	
<i>Balanced autosomal rearrangement in abnormal individual</i>	
<i>Individuals with marker heterochromatin</i>	
<i>Individuals with autosomal fragile site</i>	