

## Aggiornamento della prevalenza di anomalie congenite tra i nati residenti nel Comune di Gela

### Updating of the prevalence of congenital anomalies among resident births in the Municipality of Gela (Southern Italy)

Fabrizio Bianchi,<sup>1</sup> Sebastiano Bianca,<sup>2</sup> Chiara Barone,<sup>2</sup> Anna Pierini<sup>1</sup>

*Epidemiol Prev* 2014; 38 (3-4): 219-226

<sup>1</sup> Unità di epidemiologia ambientale e registri di patologia, Istituto di fisiologia clinica, Consiglio nazionale delle ricerche, Pisa

<sup>2</sup> Servizio di genetica medica, ARNAS Garibaldi Nesima, Catania

**Corrispondenza**

Fabrizio Bianchi  
fabrizio.bianchi@ifc.cnr.it

**OBIETTIVI:** aggiornamento dei dati di prevalenza alla nascita di anomalie congenite nel Comune di Gela per verificare se è confermata l'elevata prevalenza di ipospadie riportata da uno studio precedente.

**DISEGNO:** studio descrittivo di prevalenza di anomalie congenite tra i nati, mediante recupero di informazioni da più fonti informative.

**SETTING E PARTECIPANTI:** nel Comune di Gela è localizzato un sito di interesse nazionale per la bonifica (SIN). I dati sui nati residenti nel Comune di Gela 2003-2008 sono stati ricavati da registri ospedalieri locali e regionali, dall'archivio del Registro siciliano malformazioni congenite, dal *database* dei ricoveri ospedalieri presso le UOC mediche e chirurgiche delle aziende ospedaliere e universitarie di Catania. Per il confronto sono stati utilizzati i dati europei (EUROCAT) e quelli dei registri di Toscana (RTDC) ed Emilia-Romagna (IMER), per lo stesso periodo.

**PRINCIPALI MISURE DI OUTCOME:** anomalie congenite, suddivise in anomalie confermate, anomalie minori isolate, condizioni incerte, analizzate per grandi gruppi e specifiche.

**RISULTATI:** emergono eccessi statisticamente significativi rispetto ai riferimenti per le anomalie dei genitali e per le anomalie urinarie e totali, includendo le diagnosi non specificate. Per le anomalie cardiovascolari e degli arti (includendo il piede torto non specificato) l'eccesso è significativo solo nel confronto con il dato italiano. Per l'apparato digerente emerge un eccesso ai limiti della significatività statistica verso il dato italiano. La prevalenza di ipospadie del 46,7/10.000 è in eccesso statisticamente significativo di 1,7 e 2,3 volte in confronto al dato medio europeo e italiano, rispettivamente.

**CONCLUSIONI:** il recupero retrospettivo dei dati ha comportato incompletezza di casi e definizione diagnostica non dettagliata. Il quadro epidemiologico è più affidabile per le anomalie poco soggette a interruzione di gravidanza. Lo studio conferma una prevalenza elevata di ipospadie, collocata tra il valore osservato a Gela nei dodici anni precedenti e quello riportato per l'area di Augusta-Priolo-Melilli nel periodo 1990-1998, e superiore a quanto riportato in letteratura, con sporadiche eccezioni. I dati osservati, nonché la presenza documentata nell'ambiente e in liquidi biologici di inquinanti pericolosi in caso di esposizione periconcezionale, supportano una plausibilità eziologica multifattoriale per le ipospadie. Il rischio ambientale non dovrebbe essere trascurato nelle decisioni di prevenzione primaria.

#### Cosa si sapeva già

- L'indagine sui nati con anomalie congenite tra il 1991 e il 2002 nell'area di Gela aveva mostrato eccessi di prevalenza del complesso delle anomalie e di alcune anomalie specifiche, richiamando l'attenzione sul forte eccesso di ipospadie rispetto a riferimenti italiani ed europei.

#### Cosa si aggiunge di nuovo

- L'aggiornamento sulle anomalie congenite osservate nei nati nel 2003-2008 conferma l'eccesso di ipospadie. I risultati e la presenza nell'ambiente e in liquidi biologici di inquinanti pericolosi per lo sviluppo embrio-fetale supportano una plausibilità eziologica multifattoriale. Dato il rischio ambientale per la salute, si raccomanda di formulare decisioni in merito a interventi di prevenzione primaria.

**Parole chiave:** sito contaminato, anomalie congenite, ipospadia, interferenti endocrini

## ABSTRACT

## Updating of the prevalence of congenital anomalies among resident births in the Municipality of Gela (Southern Italy)

*Epidemiol Prev* 2014; 38(3-4): 219-226

**OBJECTIVES:** to update the prevalence of congenital anomalies in the Municipality of Gela (Southern Italy), in particular to verify whether the previously reported high prevalence of hypospadias was confirmed.

**DESIGN:** study on prevalence at birth of congenital anomalies by retrieving information from multiple sources.

**SETTING AND PARTICIPANTS:** in the Municipality of Gela it is localized a site of national interest for environmental remediation (SIN). Data of residents born in the Municipality of Gela in 2003-2008 were recovered from hospital records, local and regional archives, Sicilian registry of congenital malformations database, hospital admissions at medical and surgical hospitals in Catania. For comparison, European (EUROCAT), Tuscany and Emilia-Romagna registries data have been used.

**MAIN OUTCOME MEASURES:** congenital anomalies, divided into confirmed anomalies, minor anomalies, uncertain conditions, classified by large groups and specific anomalies.

**RESULTS:** statistically significant excesses emerge with respect to the references for genital anomalies, and for urinary and total anomalies including not-specified diagnoses. For cardiovascular and limb anomalies (including not-specified clubfoot), the excess is significant only in comparison with Italian figures. The prevalence of hypospadias of 46.7/10,000 shows statistically significant excesses compared to European and Italian reference values, of 1.7 and 2.3 times, respectively.

**CONCLUSION:** retrospective recovery of data produced incompleteness of cases and poor diagnostic definition. The epi-

demiological picture is more reliable for congenital anomalies less susceptible to termination of pregnancy. The study confirms a high prevalence of hypospadias, estimated between the value observed in the previous twelve-year study and the one reported for the area of Priolo-Augusta-Melilli for the years 1990-1998; and higher than those reported in literature, with sporadic exceptions. The observed data, as well as the documented presence in the environment and in biological fluids of dangerous pollutants in periconceptual exposures, support a plausibility of multifactorial aetiology for hypospadias. The environmental risk should not be neglected in the decisions of primary prevention.

**Keywords:** polluted site, congenital anomalies, hypospadias, endocrine disruptors

### PREMESSA

L'area comprendente i comuni di Gela, Niscemi e Butera era stata dichiarata «a elevato rischio di crisi ambientale» con delibera del Consiglio dei ministri del 30.11.1990.

Dieci anni dopo, con decreto del Ministero dell'ambiente del 10.01.2000, una porzione del comune di Gela comprendente un'area industriale privata, aree pubbliche e di mare antistante, per un totale di 51 km<sup>2</sup>, era stata identificata come sito di interesse nazionale per le bonifiche (SIN). Il sito industriale, attivo dal 1962, comprende produzioni chimiche, una centrale termoelettrica e una grande raffineria, con capacità di raffinazione di circa 5 milioni di tonnellate di greggio l'anno.

Nel 2006 furono pubblicati su questa rivista i risultati di un'indagine retrospettiva sulle anomalie congenite<sup>1</sup> nei nati tra il 1991 e il 2002, svolta su incarico della Procura della Repubblica di Gela.<sup>2,3</sup> Nonostante la segnalazione di eccessi di prevalenza, l'assenza fino ad anni recenti di un registro delle malformazioni congenite nell'area di Gela e in opportune aree di riferimento non ha permesso di tenere sotto sorveglianza il fenomeno e ha obbligato a ricostruzioni laboriose e incomplete a posteriori, come quella oggetto del presente articolo.

Con l'istituzione, avvenuta nel 2010, del Registro regionale delle malformazioni congenite da parte della Regione Sicilia,<sup>4</sup> in accordo con il protocollo del sistema di sorveglianza EUROCAT,<sup>5</sup> è stato avviato il percorso di creazione del si-

stema di registrazione su base di popolazione, finalizzato alla produzione di conoscenze affidabili in tempi adeguati per consentire valutazioni e interventi basati sulle evidenze.<sup>6</sup>

Il presente contributo riporta l'aggiornamento descrittivo dei nati con anomalie congenite tra il 2003 e il 2008, anch'esso realizzato su incarico della Procura della Repubblica di Gela (Procedimento 10/09) e pubblicato grazie a Sua autorizzazione.

### INTRODUZIONE

Negli anni recenti si sono rafforzate le conoscenze sulle caratteristiche ambientali e sanitarie dell'area di Gela.

Nell'ultimo decennio le attività di caratterizzazione ambientale del SIN hanno documentato concentrazioni elevate di inquinanti tossici, per numerosi dei quali sono conosciute caratteristiche di persistenza e bioaccumulo e meccanismi di azione teratogena e/o di interferenza endocrina.<sup>7</sup>

Tra gli interferenti endocrini è da citare l'arsenico, in considerazione del fatto che è stato rilevato in concentrazioni non trascurabili sia nel campione studiato nella prima campagna di biomonitoraggio umano (SEBIOMAG) conclusa nel 2010, sia in quella più recente: Sorveglianza epidemiologica in aree con inquinamento ambientale da arsenico di origine naturale o antropica (SEpiAs).<sup>8,9</sup>

A titolo di inquadramento generale dello stato di salute nel-

l'area di Gela, si richiamano di seguito brevemente alcuni risultati di studi recenti. Studi epidemiologici geografici hanno riportato in modo concordante eccessi di mortalità e di ospedalizzazione per tutte le cause e per cause tumorali e non tumorali rispetto alle aree confinanti e alla regione nel suo complesso.<sup>10,11</sup>

Inoltre, è importante citare lo studio sulla mortalità occupazionale e residenziale della coorte dei lavoratori maschi del petrolchimico, che ha mostrato un aumentato rischio di tumore ai polmoni tra i lavoratori residenti a Gela.<sup>12</sup>

Infine, l'area a rischio di Gela è arricchita da una recente analisi costo-beneficio sull'impatto ambientale sulla salute che ha stimato in oltre 6 miliardi di euro il potenziale beneficio economico della bonifica, considerando 20 anni di tempo tra il risanamento e la remissione della frazione attribuibile di decessi e ricoveri.<sup>13</sup>

Le anomalie congenite sono state fonte di grande preoccupazione a Gela a partire dagli anni Novanta. L'unico studio effettuato sui nati dal 1991 al 2002 aveva riportato eccessi significativamente superiori ai riferimenti italiani ed europei per le anomalie del sistema nervoso, cardiovascolare, urinario, digerente, tegumenti e per il totale dei malformati.<sup>3</sup> La prevalenza alla nascita di ipospadie, pari a 56,7/10.000, era risultata significativamente superiore di oltre 2,5 volte rispetto ai riferimenti italiani, e superiore a quella, già elevata, emersa da uno studio precedente nell'area a rischio di Augusta-Priolo-Melilli, che aveva stimato una prevalenza alla nascita di 40,6/10.000 nel periodo 1990-1998.<sup>14</sup> Questi dati di prevalenza erano risultati ai livelli più elevati tra quelli fino ad allora riportati nella letteratura scientifica.<sup>3,14</sup>

In considerazione del ruolo plausibile di fattori di rischio presenti nell'area di Gela nell'eziologia di anomalie congenite, gli autori avevano suggerito azioni per comprendere le cause degli eccessi osservati, per rafforzare l'attività di registrazione e per costruire un sistema di monitoraggio territoriale su ambiente e salute in grado di sorvegliare anomalie congenite sensibili, come le ipospadie, in aree a riconosciuto rischio ambientale.<sup>3,14</sup>

Nel supplemento di *Epidemiologia&Prevenzione* dedicato a Gela<sup>15</sup> erano stati riportati i dati degli inquinanti misurati nel terreno e nelle acque del SIN, che avevano mostrato valori abnormi di arsenico, mercurio, nichel, cloruro di vinile, 1,2 dicloroetano, benzene e paraxilene nelle acque sotterranee, e mercurio, cloruro di vinile, benzene, xileni e 1,2 dicloroetano nel suolo.<sup>7</sup>

L'arsenico, sia organico sia inorganico, è stato rilevato a livelli non trascurabili in quote ampie di campioni di sangue e urine dello studio SEBIOMAG, così come di urine di soggetti partecipanti al recente studio SEpiAs.<sup>8,9</sup>

Per l'arsenico, in particolare le specie inorganiche, sono state riportate associazioni con anomalie congenite del tubo neurale, oculari, renali, genitali e scheletriche.<sup>16</sup>

A conclusione del rapporto era stato segnalato il bisogno urgente di un sistema locale per valutare la relazione tra inquinamento ambientale e salute delle popolazioni esposte, per fornire a chi gestisce il rischio strumenti ad hoc per migliorare la protezione ambientale e prevenire ulteriori rischi per le comunità locali.<sup>7</sup>

L'obiettivo del presente studio è di verificare per il periodo 2003-2008 l'eventuale conferma dei segnali precedentemente osservati sulle anomalie congenite tra i nati residenti nell'area di Gela.<sup>3</sup>

## MATERIALI E METODI

Il recupero delle informazioni relative alla diagnosi di anomalia congenita nel periodo 2003-2008 è stato effettuato accedendo alle seguenti fonti di dati:

- archivio elettronico del Registro siciliano malformazioni congenite;
- dati dei nati con anomalie congenite presso l'UO di ostetricia e ginecologia e l'UO di pediatria dell'Ospedale Vittorio Emanuele di Gela;
- dati dei nati con anomalie congenite e delle interruzioni di gravidanza a seguito di diagnosi prenatale di anomalia congenita (IVG) mediante interrogazione del *database* dei ricoveri ospedalieri presso le UOC di ostetricia e ginecologia e di pediatria, le unità di terapia intensiva neonatale-UTIN e le UOC chirurgiche specialistiche delle aziende ospedaliere e universitarie di Catania, che rappresenta il principale polo di attrazione per donne con gravidanza a rischio residenti nel Comune di Gela.

I documenti di cui sopra sono stati valutati da un genetista medico, coautore del presente lavoro.

Dai casi raccolti sono stati esclusi quelli con un'anomalia minore isolata o le condizioni non malformative, in accordo con il protocollo EUROCAT.<sup>17</sup>

Nell'applicazione di questi criteri si è aderito a due assunzioni restrittive:

- A.** che le appendici preauricolari isolate, escluse dal gruppo delle anomalie dell'orecchio, siano realmente forme minori isolate;
- B.** che i nevi e gli angiomi, esclusi dal gruppo dei tegumenti, siano piani e di piccole dimensioni.

Ambedue le restrizioni sono state ritenute ragionevoli sulla base della lunga esperienza EUROCAT da parte degli autori e in considerazione della mancata segnalazione di gravità nella documentazione esaminata.

A causa della disponibilità di descrizioni diagnostiche povere di dettagli è stata effettuata un'ulteriore valutazione facendo alcune assunzioni prudenziali che sono consistite nello scorporare da alcuni grandi gruppi di anomalia congenita i casi con diagnosi non specificata che rende presumibile si tratti di condizioni non malformative, come di seguito riportato:

1. casi con pielectasia o pelviectasia non specificate esclusi dal gruppo delle anomalie urinarie, assumendo che siano di grado lieve (dimensione inferiore a 10 mm);

2. casi con piede torto congenito esclusi dal gruppo degli arti, assumendo che si tratti di piede torto posturale.

I casi disaggregati secondo i suddetti criteri sono riportati in tabella 1.

A causa dell'impossibilità di un recupero sistematico delle informazioni sui feti malformati interrotti a seguito di diagnosi in epoca prenatale (IVG) e sui nati morti, i dati di seguito presentati sono riferiti ai soli nati vivi e i 6 casi di IVG (1 anencefalia, 1 anomalia scheletrica, 2 trisomie 21, 2 idropi fetali) sono stati esclusi dalla casistica.

Tra i nati erano presenti 3 trisomie 21, 2 sindromi polimalformative e due sequenze di Pierre Robin.

La frequenza dei casi è stata analizzata secondo grandi gruppi in accordo alla classificazione EUROCAT adottata nel periodo in studio.<sup>18</sup>

### Popolazione oggetto di osservazione e popolazioni di riferimento

Nel periodo 2003-2008 i nati vivi residenti nel Comune di Gela sono stati 5.993 (fonte: Anagrafe comunale).

Come popolazioni di riferimento sono state utilizzate quelle relative ai nati nello stesso periodo in due regioni italiane coperte da registri delle anomalie congenite accreditati e nell'insieme dei registri partecipanti alla rete europea EUROCAT.<sup>19</sup>

NATI	n.	ANOMALIE n.
<b>con anomalie congenite maggiori</b>	<b>(132)</b>	
Anomalie		138
<b>con anomalie minori isolate</b>	<b>(44)</b>	
Ernie		1
Idrocele		10
Criptorchidismi		8
Displasia delle anche		5
Sindattilia 2°-3° dito		2
Angiomi		3
Nevi		2
Teratomi		1
Appendice preauricolare		4
Sinus pilonidale		3
Fibroma palpebrale		1
Tumefazione renale		1
Pervietà dotto arterioso in gravidanze < 37 settimane		3
<b>con condizione malformativa incerta</b>	<b>(46)</b>	
Pelviectasia o pielectasia non specificata		27
Piede torto congenito non specificata		19
<b>Totale</b>	<b>(222)</b>	<b>228</b>

**Tabella 1.** Numero dei nati con anomalie congenite maggiori, con anomalie minori o incerte. Gela 2003-2008.

**Table 1.** Number of births with major congenital anomalies, minor isolated anomalies, uncertain conditions. Gela 2003-2008.

I registri regionali operanti in Italia aderiscono al *network* EUROCAT da tempi e con modalità differenti: i registri dell'Emilia-Romagna (Indagine malformazioni Emilia-Romagna – IMER) e della Toscana (Registro toscano difetti congeniti – RTDC) partecipano dagli anni Ottanta e hanno dati certificati fino al 2012; il registro del Nord-Est Italia (NEI) partecipa dagli anni Ottanta, ma segnalando solo anomalie selezionate; i registri della Campania (RCDC) e della Sicilia (ISMAC) partecipano dagli anni Novanta e hanno dati certificati fino al 2004. Per queste ragioni, per i confronti dei dati di Gela i due registri IMER e RTDC vengono presi come riferimento.

Nel periodo 2003-2008, i nati vivi sorvegliati dal Registro IMER e dal Registro RTDC sono stati rispettivamente 224.490 e 178.239, per un totale di 402.729.

I nati vivi sorvegliati nel periodo 2003-2008 da parte di 43 registri EUROCAT, localizzati in 19 nazioni, sono stati 4.842.036.

### Prevalenza e limiti di confidenza

Per ciascun gruppo di anomalie congenite e per il totale è presentato il rapporto tra casi osservati e casi attesi (O/A), calcolato applicando ai nati di Gela nel periodo 2003-2008 il tasso delle due popolazioni di riferimento utilizzate.

Allo scopo sono stati utilizzati:

- il tasso medio di prevalenza alla nascita calcolato sui nati sorvegliati dal complesso dei due registri IMER e RTDC, 2003-2008;

- il tasso medio di prevalenza alla nascita dei registri EUROCAT, 2003-2008.

I rapporti O/A sono corredati di limiti di confidenza al 95% calcolati con formula approssimata di Byar, e con probabilità poissoniana esatta quando il numero di casi osservati era inferiore a 10.

### RISULTATI

Tra i 222 malformati diagnosticati alla nascita sono stati identificati 44 soggetti (19,8%) con anomalie minori che sono stati esclusi dalla successiva valutazione (tabella 1).

Tra i 178 casi rimanenti, 132 (74,2%) avevano almeno un'anomalia maggiore, mentre 46 (25,8%) avevano una diagnosi non specificata o con un livello di specificazione da noi considerato insufficiente ai fini di un'inclusione certa in un gruppo di anomalie (tabella 1).

Tra i casi con anomalie maggiori solo 4 bambini avevano due malformazioni appartenenti a gruppi diversi, 2 bambini avevano 2 diverse malformazioni cardiache che, appartenendo allo stesso gruppo, vengono considerate isolate.

La percentuale di ipospadie diagnosticate mediante ecografia prenatale è estremamente ridotta e prevalentemente riferita a casi con anomalie multiple (0,7% Europa; 0,9% Italia).

I risultati delle analisi per grandi gruppi di anomalie conge-

nite riportati in tabella 2 mostrano scostamenti statisticamente significativi in eccesso nei due confronti, italiano ed europeo, per le anomalie urinarie, dei genitali e per il totale dei malformati, inclusi i casi con diagnosi non specificata. Per le anomalie cardiovascolari, degli arti, includendo i casi con diagnosi di piede torto non specificato, e i casi totali (esclusi quelli con diagnosi non specificata) è risultato un eccesso statisticamente significativo solo nel confronto con il dato italiano. Un eccesso ai limiti della significatività statistica emerge per le anomalie dell'apparato digerente nel confronto col riferimento italiano.

Uno scostamento significativo in difetto nel confronto col solo dato europeo emerge per le labio-palatoschisi e per le anomalie urinarie e degli arti, dopo esclusione dei casi con diagnosi non specificata.

I casi con diagnosi di ipospadia rappresentano l'84,8% del gruppo delle anomalie dei genitali (28 su 33) (tabella 3). I casi osservati, con una prevalenza del 46,7/10.000, risultano in eccesso statisticamente significativo rispetto agli attesi sulla base dei due riferimenti considerati (rapporto tra casi osservati e casi attesi rispettivamente di 2,7 e 3,2 rispetto al dato medio europeo e italiano).

Sempre dalla tabella 3 si evince che anche i 5 casi con altre anomalie dei genitali mostravano un eccesso simile rispetto a quanto atteso, seppure statisticamente significativo solo nel confronto col dato italiano.

Per connotare gli eccessi che sono emersi per le anomalie cardiovascolari, differenti secondo i riferimenti utilizzati, è importante considerare i seguenti dati aggiuntivi, non riportati in tabella:

- per due soggetti nella diagnosi di cardiopatia non è stato specificato il tipo;

- i 2/3 delle cardiopatie sono rappresentati da diagnosi di pervietà del dotto arterioso (n. 10; 19,2%) e difetti interventricolari (n. 24; 46%), che sono anomalie di gravità moderata o lieve, per una certa quota soggette a normalizzazione spontanea nel periodo post natale;

- utilizzando la classificazione EUROCAT di gravità delle cardiopatie sono state rilevate 2 cardiopatie di alta-media gravità (malattia di Ebstein, coartazione dell'aorta) pari al 3,6%, rispetto al 29% riscontrato nella serie di un recente studio europeo sulla gravità e al 23,5% relativo ai dati del Registro toscano difetti congeniti.<sup>20,21</sup>

La distribuzione dei casi per anno di nascita non mette in evidenza andamenti né eccessi di rilievo.

## DISCUSSIONE

A proposito dei dati di riferimento utilizzati per i confronti con i dati di Gela è da evidenziare che per la maggior parte dei gruppi di anomalie considerati i valori medi di prevalenza EUROCAT sono risultati più elevati di quelli italiani. Per ciascuno di questi gruppi sarebbe necessaria una trat-

tazione specifica riguardante almeno le tre cause principali che influenzano la prevalenza: le caratteristiche geografiche, l'impatto della diagnosi prenatale e il relativo ricorso a IVG, la capacità di rilevamento e registrazione. L'importanza dei valori di riferimento per il calcolo del numero di casi attesi e, quindi, degli scostamenti da quanto osservato suggerisce un approfondimento metodologico nel prossimo futuro.

L'impossibilità di un recupero sistematico dei casi portatori di anomalia diagnosticata tra le interruzioni di gravidanza a seguito di diagnosi prenatale infausta (IVG) ha obbligato a considerare solo le anomalie tra i nati. La conseguenza principale di questo limite è la sottorappresentazione della patologia malformativa sul totale e nei gruppi, con peso differente secondo la capacità diagnostica prenatale caratteristica di ciascun gruppo.

A proposito delle 6 IVG a seguito di diagnosi di anomalia in epoca prenatale escluse dall'analisi, è da rilevare il loro peso ridotto sul totale della casistica (3,4%), rispetto a proporzioni medie del 15,5% e del 23%, rispettivamente, nei registri europei (esclusi i registri di Irlanda e Malta dove l'IVG è vietata per legge) e in quelli italiani. Considerando i gruppi di anomalie, nei registri di riferimento le IVG sono particolarmente frequenti per le anomalie del sistema nervoso (47,6% Europa; 63,5% Italia), della parete addominale (36,3% Europa; 55,0% Italia) e dei cromosomi (53,5% Europa; 70,0% Italia), mentre il peso è ridotto per le anomalie cardiovascolari (7,8% Europa; 10,1% Italia) e dei genitali (2,9% Europa; 3,8% Italia). La percentuale di ipospadie diagnosticate mediante ecografia prenatale è estremamente ridotta e prevalentemente riferita a casi con anomalie multiple (0,7% Europa; 0,9% Italia).<sup>19</sup>

Le fonti utilizzate per il recupero delle informazioni relative alle anomalie congenite osservate tra i nati permettono un'affidabilità ragionevole circa la completezza quantitativa, ma non altrettanto per la qualità e il dettaglio delle diagnosi reperite, come testimoniato dal numero esiguo di anomalie multiple rilevate. L'assenza o la scarsità di altre informazioni disponibili sulla storia della gravidanza e sui genitori limita analisi e valutazioni più approfondite. La conseguenza principale di questo limite è l'impossibilità di assegnare codici specifici ad alcune anomalie congenite e di effettuare valutazioni dei relativi gruppi e delle condizioni specifiche. L'analisi dei malformati rilevati tra i soli nati, utilizzando i riferimenti adeguati, fornisce un quadro epidemiologico sufficientemente affidabile per le anomalie poco soggette a interruzione della gravidanza.

Gli eccessi emersi per le anomalie degli organi esterni, come le ipospadie, aderiscono a questo criterio.

Nella valutazione del segnale osservato per le anomalie cardiovascolari, oltre ai limiti posti dalla scarsa specificità diagnostica di numerosi casi, è da considerare la minore di-

GRUPPI DI MALFORMAZIONI	CODICE ICD-9-BPA	TASSI DI RIFERIMENTO		OSSERVATI n.	TASSO/ 10.000	ATTESI		O/A	
		EUROPA	ITALIA			EUROPA n.	ITALIA n.	EUROPA (IC95%)	ITALIA (IC95%)
Sistema nervoso	740-742	11,77	6,22	4	6,67	7,05	3,73	0,57 (0,23-1,66)	1,07 (0,44-3,13)
Occhio	743	3,96	2,94	1	1,67	2,37	1,76	0,42 (0,01-2,35)	0,57 (0,02-3,17)
Orecchio	744	2,79	2,19	3	5,01	1,67	1,31	1,79 (0,37-5,25)	2,29 (0,47-6,69)
Cardiovascolari	745, 746, 7470-7474	73,56	53,81	52	86,77	44,08	32,25	1,18 (0,88-1,52)	<b>1,61 (1,20-2,08)</b>
Respiratorio	748	4,7	1,79	1	1,67	2,82	1,07	0,36 (0,01-1,98)	0,93 (0,02-5,21)
Labiopalatoschisi	7490-7492	13,33	8,81	2	3,34	7,99	5,28	<b>0,25 (0,03-0,90)</b>	0,38 (0,05-1,37)
Digerente	750, 751, 7566	14,7	10,46	12	20,02	8,81	6,27	1,36 (0,70-2,24)	1,91 (0,98-3,15)
Genitali	7520-7524, 75260, 75262, 7527	20,39	18,28	33	55,06	12,22	10,96	<b>2,70 (1,86-3,70)</b>	<b>3,01 (2,07-4,13)</b>
Urinario <sup>a</sup>	753, 75261, 75672	29,43	20,22	36	60,07	17,64	12,12	<b>2,04 (1,43-2,76)</b>	<b>2,97 (2,08-4,02)</b>
Urinario <sup>b</sup>	753, 75261, 75673	29,43	20,22	9	15,02	17,64	12,12	<b>0,51 (0,23-0,97)</b>	0,74 (0,34-1,41)
Arti <sup>c</sup>	7543-7548, 755	38,98	25,99	28	46,72	23,36	15,58	1,20 (0,80-1,68)	<b>1,80 (1,19-2,53)</b>
Arti <sup>d</sup>	7543-7548, 756	30,06	19,67	9	15,02	18,01	11,79	<b>0,50 (0,23-0,95)</b>	0,76 (0,35-1,45)
Addome	75671, 75670, 75679	3,55	1,59	1	1,67	2,13	0,95	0,47 (0,01-2,62)	1,05 (0,03-5,87)
Muscoloscheletrico	7540-7542, 7560-7565, 7568-7569	8,45	5,14	1	1,67	5,06	3,08	0,20 (0,05-1,43)	0,32 (0,08-2,35)
Tegumenti	757	8,64	5,86	4	6,67	5,18	3,51	0,77 (0,05-1,39)	1,14 (0,07-2,06)
Cromosomi	7580-7583, 7585-7589	15,11	9,56	3	5,01	9,06	5,73	0,33 (0,18-2,59)	0,52 (0,10-2,04)
Genetiche	27910, 756030, 756040, 756060, 7598	5,65	3,7	3	5,01	3,39	2,22	0,89 (0,18-2,59)	1,35 (0,28-3,95)
<b>Totale casi</b>		210,41	150,94	178	297,01	126,1	90,46	<b>1,41 (1,21-1,63)</b>	<b>1,97 (1,69-2,27)</b>
<b>Totale casi<sup>e</sup></b>		210,49	144,62	132	220,26	120,75	86,67	1,09 (0,91-1,29)	<b>1,52 (1,27-1,79)</b>

**Dati di confronto**

Europa: tassi per 10.000 nati sul totale dei registri partecipanti a EUROCAT su 4.842.036 nati vivi nel periodo 2003-2008.

Italia: registri della Toscana (RTDC) ed Emilia-Romagna (IMER), rispettivamente, 178.239 e 224.490, totale 402.729 nati vivi nel periodo 2003-2008

**ICD-9-BPA:** codifica in uso da parte di EUROCAT in accordo alla IX revisione della International Classification of Diseases e modifiche della British Paediatric Association.

**O/A:** rapporto tra n. osservati/n. attesi; in grassetto gli stimatori statisticamente significativi ( $p < 0,05$ ).

4 bambini avevano 2 malformazioni appartenenti a gruppi diversi, 2 bambini avevano 2 malformazioni cardiache.

<sup>a</sup> inclusa pielectasia n.s.

<sup>b</sup> esclusa pielectasia n.s.;

<sup>c</sup> incluso piede torto n.s.

<sup>d</sup> escluso piede torto n.s.

<sup>e</sup> escluso pielectasia n.s. e piede torto n.s.

**Tabella 2.** Nati malformati residenti nel Comune di Gela, secondo grandi gruppi di anomalie congenite, su 5.993 nascite nel periodo 2003-2008.

**Table 2.** Congenital anomalies among 5,993 births resident in the Municipality of Gela, 2003-2008, according to groups of anomalies.

GRUPPI DI MALFORMAZIONI	CODICE ICD-9-BPA	TASSI DI RIFERIMENTO		OSSERVATI n.	TASSO/ 10.000	ATTESI		O/A	
		EUROPA	ITALIA			EUROPA n.	ITALIA n.	EUROPA (IC95%)	ITALIA (IC95%)
Ipospadi	75260	17,11	14,21	28	46,72	10,25	8,52	<b>2,73 (1,81-3,84)</b>	<b>3,29 (2,18-4,62)</b>
Genitali escluso ipospadi	7520-7524, 75262, 7527	3,28	2,57	5	8,37	1,97	1,54	2,54 (0,83-5,92)	<b>3,25 (1,05-7,58)</b>

**Dati di confronto**

Europa: tassi per 10.000 nati sul totale dei registri partecipanti a Eurocat su 4.842.036 nati vivi nel periodo 2003-2008

Italia: registri della Toscana (RTDC) ed Emilia-Romagna (IMER), rispettivamente, 178.239 e 224.490, totale 402.729 nati vivi nel periodo 2003-2008

**ICD-9-BPA:** codifica in uso da parte di EUROCAT in accordo alla IX revisione della International Classification of Diseases e modifiche della British Paediatric Association.

**O/A:** rapporto tra n. osservati/n. attesi; in grassetto gli stimatori statisticamente significativi ( $p < 0,05$ ).

**Tabella 3.** Nati con diagnosi di anomalia dei genitali residenti nel Comune di Gela, su 5.993 nascite nel periodo 2003-2008.

**Table 3.** Congenital anomalies of genital organs among 5,993 births resident in the Municipality of Gela, 2003-2008.

menzione degli eccessi osservati rispetto ai riferimenti e la proporzione elevata di anomalie di basso grado di gravità. Per le anomalie urinarie e degli arti il giudizio resta sospeso a causa dell'incertezza di numerose condizioni che, se considerate malformative e quindi incluse, producono eccessi rispetto ai dati di riferimento, mentre, se escluse, portano le prevalenze a livello simile o inferiore ai riferimenti.

Il numero estremamente basso di casi con labio-palatoschisi, alla luce della facilità di diagnosi alla nascita di queste anomalie, difficilmente spiegabile, è indicativo di mancata segnalazione o perdita di documentazione, ambedue fattispecie di difficile comprensione.

L'assenza frequente del tipo specifico di ipospadia nei documenti consultati non permette un'analisi affidabile distinta per grado e suggerisce di richiamare a controllo medico tutti i portatori di questa anomalia e di verificare la presenza di ricoveri chirurgici per ipospadia nel flusso della scheda di dimissione ospedaliera (SDO) negli anni successivi alla nascita.

In generale, per le diagnosi incerte e/o incomplete, il controllo clinico e la ricostruzione della storia sanitaria post nascita (in via prioritaria attraverso analisi della SDO per intervento chirurgico) permetterebbero di precisare la stima degli indicatori di prevalenza.

Tenuti in considerazione i limiti sopra descritti, il presente studio conferma un'elevata prevalenza alla nascita di ipospadie, collocata tra il valore osservato nel Comune di Gela nei dodici anni precedenti e quello riportato per l'area di Augusta-Priolo-Melilli nel periodo 1990-1998. Tale valore risulta ben al di sopra dell'ampio range di prevalenza distribuito tra 4,2/10.000 osservato per il registro del Nord Inghilterra e 32,5/10.000 per il registro di Malta<sup>19</sup> e superiore a quanto riportato in letteratura, considerando sia studi di popolazione sia ospedalieri condotti in diversi Paesi,<sup>22-26</sup> con eccezione sporadica riguardante dati registrati in Arkansas.<sup>27</sup>

Sull'etiologia dell'ipospadia sono stati effettuati numerosi studi sperimentali ed epidemiologici e prodotte rassegne che hanno consolidato il razionale a favore di un'interazione gene-ambiente, con l'identificazione di diversi geni candidati e polimorfismi, e di numerosi fattori di rischio ambientali implicati, quali pesticidi, fitoestrogeni, metalli, attraverso il meccanismo principale dell'interferenza endocrina.<sup>22,28-35</sup>

Sebbene non sia stata dimostrata una relazione causale univoca per i differenti inquinanti ambientali, l'ipotesi di un effetto cumulativo di esposizioni multiple a basse dosi è ritenuta di interesse crescente.<sup>35</sup>

In questo contesto l'arsenico merita particolare attenzione,

perché riportato in associazione con diversi gruppi di anomalie congenite, incluse quelle dei genitali, ed è stato documentato nelle acque del SIN di Gela e rilevato in concentrazioni significative nelle urine di un campione di residenti nell'area di Gela.<sup>7,9,16</sup>

Numerosi studi hanno stabilito un'associazione tra metilazione del DNA e metalli ambientali, come nichel, cadmio, piombo e, in particolare, arsenico.<sup>36,37</sup>

L'enfasi posta sull'arsenico è doverosamente da inquadrare in un contesto ampio e complesso in cui anche per molti altri inquinanti ambientali è stata dimostrata un'azione di interferenza endocrina, come policlorobifenili, diossine, idrocarburi policiclici aromatici, ftalati, bisfenolo A, pesticidi, alchilfenoli e metalli come cadmio, piombo e mercurio, alcuni dei quali documentati nell'area del SIN di Gela.<sup>7,28</sup> Oltre all'ipospadia, l'esposizione a questi composti può causare numerosi esiti riproduttivi avversi diversi, come il criptorchidismo, l'abortività precoce, l'endometriosi, l'irregolarità del ciclo mestruale, l'infertilità e il tumore della mammella.<sup>38</sup>

## CONCLUSIONI

La valutazione dei risultati, conseguiti dal presente studio descrittivo, delle caratteristiche del SIN di Gela e della documentata presenza nell'ambiente e nei liquidi biologici di inquinanti pericolosi in caso di esposizione preconcezionale e fetale supporta una plausibilità eziologica multifattoriale per le ipospadie, mentre per altre anomalie che hanno mostrato eccessi di rischio occorrono ulteriori dati.

La conferma dell'elevata prevalenza di ipospadie tra i nati precedentemente osservata a Gela e della posizione di questo indicatore al di sopra dei livelli più elevati mai riportati in letteratura rafforza la plausibilità di un'associazione eziologica con fattori di rischio presenti nell'area. La componente ambientale del rischio, anche se non dimensionata, non dovrebbe essere trascurata nelle decisioni di sanità pubblica, in particolare di prevenzione primaria, finalizzate ad abbassare i livelli di esposizione agli inquinanti pericolosi.

**Conflitti di interesse dichiarati:** Sebastiano Bianca era CTU incaricato della perizia oggetto del presente lavoro, ed è tutt'ora CTU della Procura di Gela. Fabrizio Bianchi è stato CTU per la Procura di Gela prima del 2009 e aveva supportato Sebastiano Bianca nello svolgimento della perizia in oggetto.

Anna Pierini e Chiara Barone non hanno conflitti di interesse.

**Ringraziamenti:** Si ringrazia il Procuratore della Repubblica di Gela, dottoressa Lucia Lotti, per la concessione del nulla osta all'uso di dati ottenuti in una perizia a fini di divulgazione scientifica.

## BIBLIOGRAFIA E NOTE

- Per anomalia congenita si intende una qualunque anomalia della struttura o della funzione presente alla nascita e di origine prenatale. Sinonimi che sono spesso utilizzati sono «difetti alla nascita» e «malformazioni congenite», ma quest'ultimo ha un significato più specifico. Nel testo verrà utilizzato il termine «anomalia congenita»
- World Health Organization. *Births defects surveillance. A manual for programme managers*. Geneva, WHO, 2014. Disponibile all'indirizzo: [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/110223/1/9789241548724\\_eng.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/110223/1/9789241548724_eng.pdf)
- Bianchi F, Bianca S, Dardanoni G, Linzalone N, Pierini A. Congenital malformations in newborns residing in the municipality of Gela (Sicily, Italy). *Epidemiol Prev* 2006;30(1):19-26.
- Istituzione del Registro regionale delle malformazioni congenite da parte della Regione Sicilia. DA n.3057 del 16.12.2009. *Gazzetta ufficiale Regione Sicilia* n.5 del 05.02.2010
- European surveillance of congenital anomalies – EUROCAT. Disponibile all'indirizzo: <http://www.eurocat-network.eu/>
- Boyd PA, Haeusler M, Barisic I, Loane M, Garne E, Dolk H. Paper 1: The EUROCAT Network – organization and processes. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2011;91 Suppl1:S2-15.
- Musmeci L, Bianchi F, Carere M, Cori L. Ambiente e salute a Gela: stato delle conoscenze e prospettive di studio. *Epidemiol Prev* 2009;33(3) Suppl 1:7-12.
- Bianchi F, Minoia C, Minichilli F et al. Biomonitoring studies: bioaccumulation of PCB and heavy metals. In: Mudu P, Martuzzi M, Terracini B (eds). *Human health in areas with industrial contamination*. Copenhagen, WHO, 2014. In press.
- Bustaffa E, Minichilli F, Bianchi F. Studi su marcatori di esposizione ed effetto precoce in aree con inquinamento da arsenico: metodi e risultati del progetto SEPIAS. *Epidemiol Prev* 2014;38(3-4) Suppl 1.
- Cernigliaro A, Pollina Addario S, Cesaroni G et al. Stato di salute nelle aree a rischio ambientale della Sicilia – Aggiornamento dell'analisi della Mortalità (anni 1995-2002) e dei ricoveri ospedalieri (anni 2001-2006). *Notiziario dell'Osservatorio Epidemiologico Regionale – Regione Siciliana*. Numero monografico, luglio 2008, p. 88.
- Pirastu R, Zona A, Ancona C et al. Mortality results in SENTIERI Project. *Epidemiol Prev* 2011;35(5-6) Suppl 4:29-152.
- Pasetto R, Zona A, Pirastu R et al. Mortality and morbidity study of petrochemical employees in a polluted site. *Environ Health* 2012; 11:34.
- Guerriero C, Bianchi F, Cairns J, Cori L. Policies to clean up toxic industrial contaminated sites of Gela and Priolo: a cost-benefit analysis. *Environ Health* 2011,10:68.
- Bianchi F, Bianca S, Linzalone N, Madeddu A. Sorveglianza delle malformazioni congenite in Italia: un approfondimento nella Provincia di Siracusa. *Epidemiol Prev* 2004;28(2):87-93.
- Bianchi F, Musmeci L, Carere M, Cori L. Ambiente e salute a Gela: stato delle conoscenze e prospettive di studio. *Epidemiol Prev* 2009;33(3) Suppl 1:1-160.
- Office of Environmental Health Hazard Assessment, California Environmental Protection Agency. *Prioritization of Toxic Air Contaminants Under the Children's Environmental Health Protection Act. Final Report*. October 2001.
- EU Health Programme, World Health Organization. *EUROCAT Guide 1.3 and reference documents. Instructions for the Registration and Surveillance of Congenital Anomalies*. Newtonabbet, University of Ulster, 2005. Disponibile all'indirizzo: <http://www.eurocat-network.eu/content/EUROCAT-Guide-1.3.pdf>
- Coding of EUROCAT Subgroups of Congenital Anomalies. Disponibile all'indirizzo: <http://www.eurocat-network.eu/content/EUROCAT-Guide-1.3-Chapter-3.3-old-version.pdf>
- EUROCAT. Prevalence Tables. Disponibili all'indirizzo: <http://www.eurocat-network.eu/accessprevalencedata/prevalencetables>
- Dolk H, Loane M, Garne E; European Surveillance of Congenital Anomalies (EUROCAT) Working Group. Congenital heart defects in Europe: prevalence and perinatal mortality, 2000 to 2005. *Circulation* 2011;123(8):841-9.
- Baldacci S, Pierini A, Santoro M, Spadoni I, Bianchi F. Prevalenza e mortalità dei difetti cardiaci congeniti idal Registro toscano, 1992-2009. *Epidemiol Prev*, 2014 (in revisione).
- Nassar N, Abeywardana P, Barker A, Bower C. Parental occupational exposure to potential endocrine disrupting chemicals and risk of hypospadias in infants. *Occup Environ Med* 2010;67(9):585-9.
- Ghirri P, Scaramuzza RT, Bertelloni S et al. Prevalence of hypospadias in Italy according to severity, gestational age and birthweight: an epidemiological study. *Ital J Pediatr* 2009;35:18.
- Fisch H, Lambert SM, Hensle TW, Hyun G. Hypospadias rates in New York State are not increasing. *J Urol* 2009;181(5):2291-4.
- Mavrogenis S, Czeizel AE. Trends in the prevalence of recorded isolated hypospadias in Hungarian newborn infants during the last 50 years – a population-based study. *Reprod Toxicol* 2013;42:251-5.
- Nordenvall AS, Frisén L, Nordenström A, Lichtenstein P, Nordenskjöld A. Population based nationwide study of hypospadias in Sweden, 1973 to 2009: incidence and risk factors. *J Urol* 2014;191(3):783-9.
- Canon S, Mosley B, Chipollini J, Purifoy JA, Hobbs C. Epidemiological assessment of hypospadias by degree of severity. *J Urol* 2012;188(6):2362-6.
- Bianca S, Li Volti G, Caruso-Nicoletti M et al. Elevated incidence of hypospadias in two sicilian towns where exposure to industrial and agricultural pollutants is high. *Reprod Toxicol* 2003;17(5):539-45.
- Rocheleau CM, Romitti PA, Dennis LK. Pesticides and hypospadias: a meta-analysis. *J Pediatr Urol* 2009;5(1):17-24.
- Ormond G, Nieuwenhuijsen MJ, Nelson P et al. Endocrine disruptors in the workplace, hair spray, folate supplementation, and risk of hypospadias: case-control study. *Environ Health Perspect* 2009;117(2):303-7.
- Toppari J, Virtanen HE, Main KM, Skakkebaek NE. Cryptorchidism and hypospadias as a sign of testicular dysgenesis syndrome (TDS): environmental connection. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2010;88(10):910-9.
- Giordano F, Abballe A, De Felip E et al. Maternal exposures to endocrine disrupting chemicals and hypospadias in offspring. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2010;88(4):241-50.
- Carmichael SL, Yang W, Roberts EM et al. Hypospadias and residential proximity to pesticide applications. *Pediatrics* 2013;132(5):e1216-26.
- Shih EM, Graham JM Jr. Review of genetic and environmental factors leading to hypospadias. *Eur J Med Genet* 2014;pii:S1769-7212(14)00044-5.
- Thorup J, Nordenskjöld A, Hutson JM. Genetic and environmental origins of hypospadias. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2014; 21(3):227-32.
- Bleich S, Lenz B, Ziegenbein M et al. Epigenetic DNA hypermethylation of the HERP gene promoter induces down-regulation of its mRNA expression in patients with alcohol dependence. *Alcohol Clin Exp Res* 2006;30(4):587-91.
- Dolinoy DC, Weidman JR, Jirtle RL. Epigenetic gene regulation: linking early developmental environment to adult disease. *Reprod Toxicol* 2007;23(3):297-307.
- Balabani D, Rupnik M, Klemen i AK. Negative impact of endocrine-disrupting compounds on human reproductive health. *Reprod Fertil Dev* 2011;23(3):403-16.