

3. ESITI SFAVOREVOLI DELLA GRAVIDANZA: DEFINIZIONI, EZIOLOGIA ED EPIDEMIOLOGIA

Aborto

Definizione e frequenza

L'aborto può essere considerato una delle patologie più frequenti durante la gravidanza. Fra le numerose definizioni proposte, quella dell'Organizzazione mondiale della sanità (WHO) definisce l'aborto come "espulsione o estrazione dalla madre di un embrione o un feto del peso ≤ 500 g", privilegiando il dato del peso, relativamente più obiettivo rispetto alla determinazione dell'età gestazionale. In Italia, la disposizione legislativa definisce aborto l'interruzione della gravidanza entro i 180 giorni (ovvero 25 settimane + 5 giorni) dalla data d'inizio dell'ultima mestruazione. Nelle gravidanze clinicamente riconosciute l'incidenza di aborto è circa 12-15%, ma il tasso aumenta se si prendono in considerazione anche quelle interruzioni spontanee della gravidanza che avvengono molto precocemente, approssimativamente intorno al 14° giorno dopo il concepimento, e che possono essere misconosciute e confuse con la mestruazione. La frequenza di questi aborti precoci è variamente stimata e generalmente valutata di 17-22% (Garcia-Enguidanos et al 2002).

Secondo il flusso informativo ISTAT, in Italia nel 1999 si sono verificati 69 697 aborti spontanei (Istat, 2002). Il fenomeno è in crescita e il rapporto di abortività spontanea mostra un incremento (da 89.2 aborti ogni 1000 nati vivi nel 1982 a 127.6 nel 1999), al quale può avere contribuito una maggiore accuratezza diagnostica.

Fra le donne che hanno partorito nel 2002 in Italia, 88% non avevano mai avuto in precedenza aborti spontanei, 9.7% avevano avuto uno o due aborti, 2.3% più di due aborti spontanei. Non si registrano significative differenze regionali, se si escludono Marche e Campania in cui si è registrata una abortività spontanea più elevata. Circa l'8.5% delle donne primipare ha avuto in precedenza un aborto spontaneo e, in genere, l'abortività spontanea aumenta al crescere del numero dei parti precedenti e dell'età (Ministero della Salute, 2004).

Eziologia

I due unici fattori etiologici di aborto concordemente riconosciuti sono le malformazioni uterine, congenite o acquisite, e le anomalie cromosomiche (Garcia-Enguidanos et al 2002). Le frequenze ed i rischi riferiti variano anche considerevolmente fra i distinti studi e questo è attribuibile, almeno in parte, ai diversi disegni degli studi, ai diversi criteri di selezione delle popolazioni in studio e di controllo e ai diversi criteri diagnostici utilizzati. La tabella 1 riporta (in maniera non esaustiva) alcuni dei principali fattori variamente associati ad un aumento di rischio; nella descrizione sono state utilizzate revisioni sistematiche e, dove non disponibili, i

dati di più recente pubblicazione, confidando (del tutto arbitrariamente) in una maggiore accuratezza diagnostica e considerazione dei limiti delle ricerche precedenti. La rassegna non comprende le malattie infettive e i farmaci, trattati questi ultimi analiticamente nella parte principale di questo volume, ad eccezione degli antinfiammatori non steroidei (FANS), composti largamente prescritti e dispensati come prodotto da banco e sui quali ancora recentemente i risultati della ricerca sono apparsi divergenti.

Tabella 1

Possibili fattori di rischio di aborto spontaneo

A. Malformazioni ed anomalie cromosomiche embrionfetali

L'analisi cromosomica degli embrioni e dei feti abortiti spontaneamente indica una frequenza di anomalie cromosomiche compresa fra 40% (Garcia-Enguidanos et al 2002) e 65% (Reindollar 2000).

B. Costituzionali

Malformazioni uterine

Congenite: Utero unicorne (sopravvivenza fetale 40%); utero didelfo (sopravvivenza fetale 64%); utero bicorne (sopravvivenza fetale 57%); utero setto (sopravvivenza fetale 15-28%).

Acquisite: Sindrome di Asherman (sopravvivenza fetale 30%); esposizione a dietilstilbestrolo (DES) (sopravvivenza fetale circa 48%).

Fibroleiomiomi: questo termine comprende neoformazioni della parete uterina con conseguenze diverse, dipendentemente da volume, numero e localizzazione. Complessivamente, alla presenza di leiomiomi viene attribuito un tasso di aborto di 41% (Garcia-Enguidanos et al 2002).

Incompetenza cervicale: può essere congenita, associata a malformazioni; acquisita, secondaria a dilatazioni cervicali forzate o a traumi anche chirurgici cervicali; funzionale. L'incompetenza cervicale è stata tradizionalmente trattata con il cerchiaggio cervicale; una revisione sistematica di sei studi clinici controllati randomizzati (RCT), per un totale di 2175 donne, ha concluso che il cerchiaggio cervicale profilattico non è efficace nel prevenire gli aborti (RR 0.86, IC al 95% 0.59-1.25), il numero totale di perdite fetali (RR 0.80, IC al 95% 0.48-1.36), la nascite a età gestazionale <32 settimane (RR 1.29, IC al 95% 0.67, 2.49) o <37 settimane (RR 0.88, IC al 95% 0.76-1.03) (Drakeley et al 2004).

Fattori ormonali

È stata rilevata una associazione fra difetti della fase luteale del ciclo e aborto. L'imprecisione della definizione spiega l'ampio intervallo (20-60%) (Garcia-Enguidanos et al 2002) di tasso di aborto attribuito a questa condizione, per la quale il trattamento maggiormente utilizzato è la somministrazione di progesterone. Una revisione sistematica di 14 studi clinici controllati randomizzati (RCT), per un totale di 1988 donne, ha concluso che indipendentemente dalla gravità o dal numero di precedenti aborti, la somministrazione di progesterone, confrontata con placebo o non trattamento, non è efficace nel prevenire l'aborto (OR 1.05, IC al 95% 0.83-1.34). La revisione sistematica ha analizzato separatamente i tre studi di donne con aborto ricorrente (tre o più aborti consecutivi). Diversamente da quanto rilevato precedentemente (Goldstein et al 1989), in questo sottogruppo il trattamento con progesterone, confrontato con placebo o non trattamento, ha ridotto il tasso di aborto (OR 0.39, IC al 95% 0.17-0.91) (Oates-Whitehead et al 2004).

L'ipersecrezione di ormone luteinizzante (LH) è stata associata ad aborto (Bullett et al 1996).

Minaccia d'aborto

La minaccia d'aborto, intesa come sanguinamento vaginale nel primo trimestre, è una complicazione relativamente frequente che riguarda da 14% a 25% di tutte le gravidanze. In uno studio prospettico di 16 506 donne (2346 con sanguinamento vaginale e 14 160 controlli), con una frequenza totale di sanguinamento vaginale di 14%, il rischio di aborto spontaneo entro le 24 settimane è risultato complessivamente 0.5%: 0.4% nel gruppo di controllo, 1.0% nelle donne con sanguinamento vaginale moderato e 2.0% nelle donne con sanguinamento vaginale abbondante. Rispetto al gruppo di controllo, le pazienti con sanguinamento vaginale moderato e quelle con sanguinamento vaginale abbondante hanno una maggiore probabilità di avere un aborto spontaneo entro le 24 settimane (rispettivamente OR 2.5, IC al 95% 1.5-4.3 e OR 4.2, IC 1.6-10.9) (Weiss et al 2004).

Diabete, anticorpi antifosfolipidi e basso livello di folatemia

Non è possibile stimare se le donne in gravidanza affette da diabete mellito controllato hanno realmente un rischio aumentato di aborto, mentre in assenza di controllo metabolico il rischio aumenta (Garcia-Enguidanos et al 2002; Regan, Ray 2000). In un confronto fra donne diabetiche in gravidanza è stato riportato un aumento di quattro volte del RR di aborto spontaneo (RR 4.0, IC al 95% 1.2-13.11) per le donne con uno scadente controllo rispetto alle donne con un corretto controllo metabolico (Temple et al 2002). Uno stretto controllo meta-

bolico nel periodo periconcezionale può avere un ruolo determinante, dal momento che la malattia può influenzare lo sviluppo embrionario ancora prima dell'impianto (Reindollar 2000).

Gli anticorpi antifosfolipidi costituiscono una entità ampia ed eterogenea, ma mentre l'associazione con complicazioni del secondo e terzo trimestre della gravidanza è ben definita, il loro ruolo nell'aborto spontaneo è ancora controverso (Dhont M 2003). Una revisione narrativa ha stimato in 91% la frequenza di aborto in donne portatrici di anticorpi antifosfolipidi (Garcia-Enguidanos et al 2002).

Gli studi sul rischio di aborto associato alla deficienza di folati hanno prodotto risultati contraddittori. In uno studio caso-controllo di ampie dimensioni, in cui sono stati indagati i livelli plasmatici di acido folico e analizzati i possibili fattori di confondimento, in donne con basso livello di acido folico (≤ 2.19 ng/ml o ≤ 4.9 nmol/L) è stato rilevato un rischio aumentato di aborto (OR corretto 1.47, IC al 95% 1.01-2.14). L'analisi del cariotipo dei feti abortiti ha inoltre permesso di valutare nelle donne con basso livello di folato un rischio aumentato di aborto di feti con anomalie cromosomiche (OR corretto 1.95, IC al 95% 1.09-3.48), ma non di feti con cariotipo normale o sconosciuto (Gorge et al 2002).

Età materna ed età paterna

Dati da differenti popolazioni concordano nell'evidenziare un incremento di abortività all'aumentare dell'età materna. L'effetto legato all'età materna, presente tanto per gli aborti del primo trimestre che per quelli più tardivi, è strettamente correlato all'aumento di incidenza di alcune aberrazioni cromosomiche, in particolare di trisomie da non disgiunzione, tanto più frequenti quanto maggiore è l'età della donna (Dhont M 2003). Il RR in donne di età ≥ 33 anni è stato stimato 2.8 (IC al 95% 1.5-5.9) ed aumenta progressivamente, fino a raggiungere la frequenza di 20-40% oltre i 40 anni (Garcia-Enguidanos et al., 2002). Uno studio condotto in Lombardia nei primi anni ottanta ha stimato la frequenza di abortività spontanea pari a 6% nelle donne di età uguale od inferiore a 19 anni ed a 17% in donne di età uguale o superiore a 40 anni. Meno definito risulta invece il ruolo dell'età paterna, anche se viene ritenuta possibile una associazione, analogamente all'età materna, con aberrazioni cromosomiche (monosomie e trisomie) (Bocciolone et al 1989).

Non disponiamo di dati certi sul rischio associato a diversi intervalli di tempo fra due gravidanze successive.

Trombofilie

Una metanalisi finalizzata a valutare la controversa associazione fra trombofilia e aborto ha incluso 31 studi caso-controllo, di coorte e trasversali (cross-section-

nal). La resistenza alla proteina C reattiva attivata è risultata associata a aborto ricorrente precoce (2 studi, OR 3.48, IC al 95% 1.58-7.69). La mutazione protrombina G20210A è risultata associata a aborto ricorrente precoce (5 studi, OR 2.56, IC al 95% 1.04-6.29) e aborto non ricorrente tardivo (5 studi, OR 2.30, IC al 95% 1.09-4.87). La deficienza di Proteina S è risultata associata a aborto non ricorrente tardivo (3 studi, OR 7.39, IC al 95% 1.28-42.63). Mutazione metilene-tetraidrofolato e deficienze di proteina C e antitrombina non sono risultate significativamente associate a aborto (Rey et al 2003).

La mutazione del fattore V Leiden è la forma più comune di trombofilia ereditaria, trasmessa come malattia autosomica dominante. È stato riportato un aumento del rischio di trombosi di sette volte negli eterozigoti e di 80 volte negli omozigoti. La distribuzione di questa mutazione, varia nelle diverse popolazioni, è approssimativamente 5% in quella europea ed è sostanzialmente assente negli africani e negli asiatici. In una metanalisi la mutazione del fattore V Leiden è risultata associata a aborto ricorrente precoce (7 studi, OR 2.01, IC al 95% 1.13-3.58) e tardivo (1 studio, OR 7.83, IC al 95% 2.83-21.67) e aborto non ricorrente tardivo (6 studi, OR 3.26, IC al 95% 1.82-5.83) (Rey et al 2003). In una revisione sistematica successiva la mutazione del fattore V Leiden è risultata associata a aborto del primo trimestre (15 studi; OR 1.08, IC al 95% 1.2-2.7) e a perdite fetali del secondo e terzo trimestre (18 studi; OR 3.6, IC al 95% 2.2-5.8) (Dudding Attia 2004).

Rapporti sessuali

Non disponiamo di dati certi sul rischio associato ad attività sessuale in gravidanza.

Traumi materni

Non disponiamo di dati certi sul rischio associato a traumi materni.

Stato socio-economico

I dati relativi allo stato socio-economico sono contrastanti. Alcune ricerche hanno riportato una associazione fra bassa scolarità e aborto (OR corretto 0.9 in donne con 7-11 anni di scolarità e OR corretto 0.6 in donne con ≥ 12 anni di scolarità, rispetto a donne con < 7 anni di scolarità) (Parazzini et al 1997). In uno studio caso-controllo multicentrico europeo, il basso livello socio-economico (definito come capofamiglia occupato nell'industria) è risultato associato ad un aumentato rischio di aborto tardivo (14-21 settimane) di feto vivo (OR 2.3, IC al 95% 1.1-4.8), ma non di feto morto.

Nello stesso studio, la condizione di nubilito e vivere da sola è risultata associata ad aborto tardivo (14-21 settimane) di feto vivo (OR 4.6, IC al 95% 1.9-

11.2) e di feto morto (OR 3.7, IC al 95% 2.2-6.0) (Ancel et al 2000). Altre ricerche non hanno riscontrato alcuna associazione tra aborto spontaneo e stato socioeconomico, educazione, stato civile (Bocciolone et al 1989).

Precedenti aborti spontanei ed indotti

La stima del rischio di ricorrenza non è univoca. Uno studio prospettico ha valutato nelle primigravide e nelle donne con una storia ostetrica di nati vivi una incidenza di aborto di 5%.

Le donne con un precedente aborto hanno un rischio aumentato (20%), che cresce ulteriormente se i precedenti aborti sono due (28%) e tre o più (43%) (Regal et al 1989). Una storia familiare di aborto ricorrente è più comune in donne con aborto spontaneo che fra i controlli (RR 3.2) (Parazzini et al 1991).

Bias di selezione, insufficiente numerosità del campione e radicali difformità nelle tecniche chirurgiche utilizzate compromettono la validità e la trasferibilità delle ricerche tese a indagare l'associazione fra pregresso aborto indotto e successivo aborto spontaneo.

Uno studio caso-controllo canadese non ha rilevato un aumento di rischio di aborto spontaneo, confrontato con quello rilevato in primigravide, in donne con un precedente aborto indotto (OR 1.41, IC al 95% 0.81-2.43), mentre ha rilevato un incremento di rischio fra le donne che avevano avuto due precedenti gravidanze (OR 4.43, IC al 95% 1.46-13.36) o tre o più precedenti gravidanze (OR 1.35, IC al 95% 0.64-2.82) esitate in aborto indotto (Infante-Rivard Gauthier 1996).

In due studi danesi è stato dimostrato un incremento di casi di aborto spontaneo unicamente nelle gravidanze iniziate entro i tre mesi successivi all'aborto indotto (Zhou et al 2000), senza differenze fra donne che avevano avuto complicazioni e donne senza complicazioni dopo l'intervento di interruzione della precedente gravidanza (Zhou et al 2003).

In uno studio caso-controllo multicentrico europeo, il dato anamnestico di un precedente aborto indotto è risultato associato ad un aumentato rischio di aborto tardivo (14-21 settimane) di feto vivo (OR 3.0, IC al 95% 1.1-7.9), ma non di feto morto (OR 1.3, IC al 95% 0.7-2.3) (Ancel et al 2000).

In uno studio caso-controllo italiano condotto nell'area milanese non è stata rilevata nessuna associazione fra aborto spontaneo e un precedente aborto indotto (OR 1.1, IC al 95% 0.8-1.4) e fra aborto spontaneo e due o più precedenti aborti indotti (OR 0.9, IC al 95% 0.4-1.8) (Parazzini et al 1998).

C. Ambientali

Fumo, alcool, caffeina e cocaina

Il ruolo di caffeina, tabacco, alcool e cocaina nell'etiologia dell'aborto è controverso.

Contraccettivi orali, spermicidi

L'assunzione di contraccettivi orali e l'utilizzo di IUD non sono associati a un aumento di rischio di aborto spontaneo.

L'eventuale associazione fra aborto spontaneo e spermicidi non è stata più studiata dopo la seconda metà degli anni ottanta del secolo scorso. Gli studi disponibili non hanno rilevato una associazione fra utilizzo di spermicidi e aborto spontaneo. (Bracken MB, 1985 Mills et al 1985). In uno studio caso-controllo, in cui era stato preso in considerazione il cariotipo dei prodotti abortivi, non è stata rilevata una frequenza di aborti cromosomicamente normali diversa fra utilizzatrici di spermicidi e non utilizzatrici. Fra gli aborti con alterazioni cromosomiche, l'utilizzo di spermicida per oltre un anno si è rilevato associato unicamente a un aumento di aborti con trisomia rispetto al gruppo di controllo (OR 1.9, IC al 95% 1.2-3.0) (Strobino et al 1986).

Tossici ambientali, solventi organici e videoterminali

È stata descritta una associazione di aborto e esposizione a tossici ambientali (piombo, etilene glicolico, carbone disulfide, poliuretano, metalli pesanti, sostanze petrolchimiche, mercurio) (Garcia-Enguidanos 2002, Regan Rai 2000) e solventi organici: toluene (OR 4.7, IC al 95% 1.4-15.9) xylene (OR 3.1, IC al 95% 1.3-7.5) e formalina (OR 3.5, IC al 95% 1.1-11.2) (Taskinen et al 1994).

Una revisione di sette studi caso-controllo non ha evidenziato un aumento del rischio di aborto fra le utilizzatrici di videoterminali (OR 1.0, IC al 95% 0.9-1.0), indipendentemente dalla durata dell'esposizione (Parazzini et al 1993). Ad analoghe conclusioni è giunta una revisione più recente di dieci studi epidemiologici (Marcus et al 2000). In uno studio caso-controllo di 508 donne con aborto spontaneo e 1148 controlli, condotto in Italia, non è emersa una associazione fra esposizione a videoterminali e aborto spontaneo (OR 1.0, IC al 95% 0.8-1.2) (Grasso et al 2000).

Esposizione professionale a gas anestetici

Una revisione sistematica di 19 studi sul rischio di aborto spontaneo in donne con esposizione occupazionale ai gas anestetici ha rilevato un RR di 1.48 (IC al 95% 1.40-1.58). Analizzando unicamente i risultati dei sei studi più rigorosi, il

RR è risultato 1.9 (IC al 95% 1.72-2.09). Va segnalato che i dati sono stati ottenuti in un periodo precedente all'attuale che dovrebbe essere caratterizzato da un'effice decontaminazione ambientale (Boivin 1997). È stata segnalata anche una associazione fra aborto spontaneo e esposizione paterna a gas anestetici (Savitz et al 1994).

Antinfiammatori non steroidei (FANS)

Il ruolo degli antinfiammatori non steroidei (FANS) rimane controverso. Nel più recente studio di popolazione pubblicato, l'assunzione di FANS in gravidanza è risultata associata ad un rischio aumentato di aborto di 80% (RR 1.8, IC al 95% 1.0-3.2), con un rischio più elevato quando i FANS venivano assunti in periodo periconcezionale (RR 5.6, IC al 95% 2.3-13.7) o venivano utilizzato per periodi superiori a una settimana (RR 8.1, IC al 95% 2.8-23.4). Il limitato numero osservato (22) di casi di assunzione di aspirina non ha permesso di valutare il rischio di aborto associato all'uso di acido acetilsalicilico (RR 1.6, IC al 95% 0.6-4.1). L'assunzione di paracetamolo in gravidanza non è risultata associata a rischio di aborto (RR 1.2, IC al 95% 0.8-1.8), indipendentemente da epoca e durata del periodo di assunzione (Li et al 2003).

Stress

Non è stato documentato l'effetto sull'aborto dello stress psicologico.

Esposizioni paterne

L'occupazione paterna, l'esposizione a tossici ambientali e il fumo sono stati associati a riduzione di numero e motilità e a modificazioni morfologiche degli spermatozoi, ma gli studi che hanno indagato la relazione fra anomalie seminali e aborto hanno dato risultati contraddittori (Bonde et al 2003).

Riproduzione tecnologicamente assistita

Fra le gravidanze tecnologicamente assistite è stata riportata una incidenza di aborti spontanei (18-34%) superiore a quella registrata nelle gravidanze insorte spontaneamente (Bulletti et al 1996). In uno studio australiano comprendente una coorte di 1945 gravidanze dopo riproduzione tecnicamente assistita e due coorti di controllo (di 549 e 4625 gravidanze), anche dopo aggiustamento per pregressi aborti spontanei e età materna (le donne che ricorrono alla riproduzione tecnicamente assistita tendono ad avere una età più elevata e un numero di precedenti aborti superiore a quello della popolazione generale) il RR di aborto spontaneo è risultato rispettivamente di 1.20 (IC al 95% 1.03-1.46) e 1.37 (IC al 95% 1.22-1.54) (Wang et al 2004).

Negli Stati Uniti, dopo aggiustamento per età materna e parità, il tasso di aborti spontanei registrato nelle gravidanze tecnologicamente assistite (14.7%) è ri-

sultato sovrapponibile a quello calcolato in un campione rappresentativo di donne, ma con notevoli variazioni in rapporto a fonte degli ovociti, utilizzo di embrioni freschi o congelati ed età.

Il rischio di aborto spontaneo è risultato moderatamente superiore fra le donne che avevano assunto clomifene (27%) e fra quelle con gravidanza da embrioni congelati (15.6%) rispetto alle gravidanze da embrioni freschi (13.1%) (Schieve et al 2003).

Ritardo di crescita intrauterino

Definizione e frequenza

Il termine ritardo di crescita intrauterino si riferisce ad un feto che non ha raggiunto uno specifico valore antropometrico o un peso stimato soglia per una specifica epoca gestazionale, comunemente uguale o superiore al 10° percentile.

Una certa confusione è presente nella terminologia associata al ritardo di crescita intrauterino. Per definizione, 10% dei bambini nati in una determinata popolazione avrà un peso inferiore al 10° percentile. In un definito soggetto, un ritardo di crescita potrebbe manifestarsi anche a pesi superiori a quelli determinati per il 10° percentile e la distinzione fra normale e patologico non è sempre clinicamente possibile, in particolare prima della nascita. Inoltre, utilizzare il 10° percentile come soglia per definire una condizione ha un significato statistico, ma può non essere clinicamente rilevante.

Questa distinzione, che diventa un'operazione ancora più difficile in popolazioni eterogenee e geograficamente mobili, deve tener conto che il peso alla nascita è correlato al peso materno e paterno, alla parità e al genere del feto. Inoltre, SGA (*small for gestational age*) e IUGR (*intrauterine growth restriction*) possono essere utilizzati come termini intercambiabili e anche questo può generare confusione (ACOG 2001).

Nella comunicazione con le gravide è importante tenere presente alcuni limiti dei test disponibili per il riconoscimento di feti con ritardo di crescita intrauterino: la maggior parte delle misurazioni richiede una accurata stima dell'epoca gestazionale ed è indirizzata alla diagnosi di feti piccoli per l'età gestazionale piuttosto che feti con riduzione del loro accrescimento; la maggior parte degli studi condotti su questo argomento utilizza una misura puntuale (*size*), mentre le prove di efficacia depongono per una maggiore accuratezza della misurazione seriata (*growth*); nella maggior parte delle situazioni non vengono presi in considerazione fattori prognostici importanti per ritardo di crescita intrauterino, come l'altezza, il peso, l'etnia o la parità materni e il genere fetale (RCOG 2002).

Il ritardo di crescita intrauterino è una condizione che si verificherebbe in circa il 15% delle gravidanze (Mandrizzato et al 2003). In Italia, nel 2001, sono stati registrati 9129 casi di diagnosi principale di ritardo di crescita intrauterino, mentre per aggregati clinici di codici di diagnosi principali sono stati registrati complessivamente 34.723 casi di immaturità, prematurità, basso peso alla nascita e ritardo della crescita fetale (Ministero Salute).

È stato stimato che fra i bambini nati a 38-42 settimane di età gestazionale che pesano 1500-2500 g le morbosità e mortalità perinatali siano 5-30 volte superiore di quelle dei bambini nati con un peso fra il 10° e il 90° percentile. I feti con ritardo di crescita intrauterino costituiscono un gruppo eterogeneo, nel quale sono compresi feti che non hanno raggiunto il loro potenziale accrescimento, definiti feti con riduzione dell'accrescimento fetale (fetal growth restriction - FGR), e feti che sono costituzionalmente piccoli. È molto importante distinguere fra queste due diverse condizioni dal momento che, probabilmente, i rischi superiori registrati complessivamente fra i feti con ritardo di crescita intrauterino (nati-mortalità, ipossia alla nascita, complicazioni neonatali, deficit neurologici, possibili diabete non-insulino dipendente e ipertensione in età adulta) sono ascrivibili principalmente alla sottopopolazione di feti veri FGR. Approssimativamente, il 50-70% dei feti con un peso stimato inferiore al decimo percentile sono feti costituzionalmente piccoli. Benchè FGR simmetrici vengano comunemente associati a patologie a precoce insorgenza in gravidanza e FGR asimmetrici siano associati a patologie ad esordio più tardivo, come l'insufficienza placentare, queste valutazioni non arricchiscono molto il significato prognostico del ritardo di crescita (RCOG 2002).

Eziologia

Il ritardo di crescita intrauterino non è una patologia specifica, ma la manifestazione di numerosi possibili disordini materni o fetali. Oltre ad anomalie cromosomiche e malformazioni congenite (responsabili di circa 20% dei casi), malattie vascolari materne come ipertensione o disordini tromboembofilici (le cause più comuni, responsabili di circa 25-30% dei casi), disturbi alimentari o anomalie di peso materni, malattia infiammatoria intestinale, anomalie della placenta, infezioni fetali, assunzione di sostanze d'abuso, gravidanza multipla, essere agli estremi dell'età riproduttiva (<16 e >35 anni), appartenere a basso livello socio-economico, anche l'assunzione di alcuni farmaci (tabella 2) risulta associata a ritardo di crescita intrauterino; in quest'ultimo caso non sempre è possibile distinguere fra effetto diretto del farmaco e conseguenze della condizione patologica per la quale il farmaco viene somministrato.

Il fumo di sigaretta è associato a una diminuzione del peso fetale di 135-300 g (ACOG 2001, Resnik 2002).

Tabella 2*Farmaci responsabili di IUGR*

Amfetamina	(Larsson 1980)
Amiodarone	(Widerhorn et al 1991, Plomp et al 1992)
Aspirina	(Collins e Turner 1975, Turner e Collins 1975)
Atenololo	(Dubois et al 1983, Butters et al 1990, Lip et al 1997)
Azatioprina	(Small For Date: 20-40%) (Scott 1977, Pirson et al 1985)
Bromuri	(Opitz et al 1972)
Busulfan	(Nicholson 1968, Boros e Reynolds 1977)
Captopril	(Hanssens et al 1991)
Ciclosporina (8-45%)	(Lau e Scott 1985)
Cumarinici	(Hall et al 1980)
Enalapril	(Briggs et al 2002)
Etoposide	(Buller et al 1992)
Fenobarbital	(Mastroiacovo et al 1988)
Labetalolo	(Michael e Potter 1982)
Melfalan	(Nicholson 1968)
Mercaptopurina (40%)	(Nicholson 1968)
Metotrexato (40%)	(Nicholson 1968)
Nadololo	(Fox et al 1985)
Propranololo	(Briggs et al 2002)
Tioguanina	40% (Nicholson 1968)
Valproato	(Briggs et al 2002)
Vinblastina (40%)	(Nicholson 1968)
Vincristina (40%)	(Nicholson 1968)
Warfarin	(Hall et al 1980, Stevenson et al 1980)
Zidovudina (4%)	(Sperling et al 1992)

Diagnosi

Circonferenza addominale e peso fetale stimato sono le misurazioni diagnostiche più accurate per predire un feto con ritardo di crescita intrauterino. In donne ad alto rischio, una circonferenza addominale <10° percentile ha sensibilità 72.9-94.5% e specificità 50.6-83.8% e un peso fetale stimato <10° percentile ha sensibilità 33.3-89.2% e specificità 53.7-90.9% nel predire feti con peso alla nascita <10° percentile. Misurazioni seriate di circonferenza addominale e peso fetale stimato sono supe-

riori a stime singole e puntuali nel predire FGR e esiti perinatali scadenti. In ogni caso, l'utilizzo isolato della misurazione dell'accrescimento fetale per diagnosticare un ritardo di crescita (specialmente quando l'intervallo fra due valutazioni è inferiore a due settimane) è gravato da un alto tasso di falsi positivi (RCOG 2002).

Diagrammi di curve di crescita personalizzati, corretti per altezza, peso, etnia e parità materne hanno maggiore sensibilità nell'identificare feti con ritardo di crescita intrauterino e segni morfometrici di FGR e presentano tassi inferiori di falsi positivi. Utilizzando curve di crescita personalizzate, l'ottavo percentile per peso fetale stimato ha mostrato le migliori sensibilità e specificità nel predire distress fetale e ricovero in terapia intensiva neonatale (RCOG 2002).

La determinazione del volume del liquido amniotico, il Doppler dell'arteria uterina, la cardiocografia e il profilo biofisico fetale hanno una limitata accuratezza diagnostica. Nei feti ad alto rischio, solo l'utilizzo di Doppler dell'arteria ombelicale può contribuire alla riduzione morbosità e mortalità perinatali. La popolazione a basso rischio o non selezionata, invece, non trae vantaggio da Doppler dell'arteria ombelicale utilizzato come test di screening (Neilson e Alfirevic 2004).

Terapia

Non è disponibile una terapia farmacologica del ritardo di crescita intrauterino, ma eventualmente della condizione patologica di cui il ritardo di crescita è una manifestazione. La sorveglianza del feto con ritardo di crescita intrauterino è finalizzata a identificare l'epoca gestazionale alla quale i benefici superano i rischi di una nascita pretermine. I dati disponibili non sono sufficienti per indicare il ricorso elettivo al taglio cesareo per tutti i feti con ritardo di crescita intrauterino. Il trattamento di FGR con aspirina è stato valutato in studi molto piccoli e con risultati contraddittori e non può quindi essere attualmente raccomandato (RCOG 2002).

Nascita pretermine

La nascita pretermine costituisce un importante problema di sanità pubblica, in termini di esiti sfavorevoli e di risorse impiegate nell'assistenza a breve e lungo termine.

Definizione

Viene definita pretermine la nascita antecedente alle 37 settimane compiute di gestazione. La definizione del valore minimo che caratterizza la nascita pretermine è problematica. Mentre nel caso del nato vivo questo valore è attualmente stabilito attorno alle 22-24 settimane, nel caso di nato morto si osservano, a livello internazionale, diversi cut-off che distinguono il nato pretermine morto dall'aborto spontaneo tardivo. La legislazione italiana prevede il 181° giorno di gestazione quale cut-off non accogliendo la raccomandazione dell'OMS che identifica il nato morto come un feto di peso uguale o superiore ai 500 g, indipendentemente dall'età gestazionale.

Frequenza e gravità

La frequenza della nascita pre-termine è compresa, secondo i dati internazionali di letteratura, tra il 5% e il 15%. Questa ampia variabilità è determinata sia dalla diversa incidenza dei fattori di rischio associati che dalla diversa definizione del cut-off relativo al limite inferiore. I dati italiani, che sembrano attestarsi tra il 5% e 6%, risentono della mancanza, fino al 2002 anno di avvio dell'informatizzazione del Certificato di Assistenza al Parto, della raccolta ed elaborazione di dati correnti.

La nascita pretermine rappresenta il maggiore fattore associato alla mortalità perinatale (il 75% dei decessi riguarda nati pretermine); in particolare elevato è il contributo se la nascita avviene prima delle 32 settimane. Il miglioramento delle cure perinatali ha contribuito alla significativa riduzione della mortalità dei nati pretermine, ma si deve contemporaneamente registrare un aumento della morbosità a breve e lungo termine (CESDI 2004 Wood et al 2000 Bhutta et al 2002 Hack et al 2002).

Eziologia

Non essendo nota la precisa sequenza degli eventi che determinano il parto fisiologico, risultano insufficienti anche le conoscenze relative alla fisiopatologia dei disordini che determinano quello pretermine.

Tra i fattori clinici associati alla nascita pretermine vanno annoverati: la rottura prematura pretermine delle membrane (pPROM), la batteriosi vaginale, l'ipertensione in corso di gravidanza, il ritardo di crescita intrauterino, l'emorragia antepartum, l'incompetenza cervicale e le malformazioni uterine. Un intervento appropriato rispetto a tali condizioni può, almeno in parte, ridurre la probabilità della nascita pretermine.

Non vi è alcuna segnalazione di un'associazione tra assunzione di farmaci nella madre e aumentato rischio di nascita pretermine.

Il tasso di parto pretermine risulta significativamente associato:

- allo svantaggio socio-economico (scolarità materna, occupazione e reddito). Tale associazione è spiegabile sia per la presenza di fattori transgenerazionali (peggiore qualità della salute materna) che per la maggiore incidenza di comportamenti a rischio e per un peggiore accesso ai servizi sociali e sanitari;
- all'etnia (le donne nere, a parità di condizioni socio-economiche, hanno un RR di circa due volte di partorire prima del termine);
- ad una precedente storia di parto pretermine o di aborto spontaneo nel secondo trimestre, ad una precedente gravidanza esitata in un nato di basso peso;
- alla procreazione assistita (IVF e GIFT), che determina un aumento di rischio indipendentemente dall'associato incremento di gravidanze multiple;
- alla gravidanza multipla (il cui incremento, negli ultimi anni è in buona parte associato alle tecniche di procreazione assistita).

La maggior parte di questi fattori risulta difficilmente modificabile e a ciò è associata la scarsa efficacia dei programmi di prevenzione primaria. Lo sviluppo di interventi di sup-

porto: dall'aumento del numero di visite in gravidanza alle visite domiciliari da parte di ostetriche, da interventi di educazione alimentare agli interventi di counselling; non sembrano determinare una riduzione nel tasso di nati pretermine (Hodnett e Fredericks, 2004). Un parziale successo, con risultati sovente difficili da riprodurre in differenti contesti, possono avere interventi tesi a ridurre, nella popolazione con svantaggio sociale, fattori di esposizione quali il fumo materno (che incide maggiormente sul basso peso che non sulla nascita pretermine) o la dieta inappropriata. È ipotizzabile che l'intervento di prevenzione primaria più efficace risulti da un investimento sulla transgenerazionalità dell'evento; investire sulla riduzione delle disuguaglianze nell'infanzia per garantire una migliore salute alle future madri (Spencer e Logan 2002).

La possibilità di prevenire la ricorrenza del parto pretermine, in donne ad alto rischio, sembrerebbe possibile attraverso la somministrazione settimanale di 17 α -hydroxyprogesterone caproato (Meis et al 2003).

Gli interventi terapeutici messi a punto negli ultimi decenni hanno avuto due principali obiettivi: posticipare il parto pretermine attraverso l'utilizzo di tocolitici (Sanchez-Ramos e Huddlestone 2003, RCOG 2002) e utilizzare il tempo guadagnato per instaurare una profilassi con corticosteroidi (RCOG 2004) che possa favorire la maturazione (polmonare) del feto.

L'apparente incongruenza tra efficacia della profilassi corticosteroidica e mancata dimostrazione di un miglioramento degli esiti neonatali dopo terapia tocolitica è probabilmente, almeno in parte, attribuibile al fatto che non sempre il ritardo del parto ottenuto con la tocolisi viene sfruttato adeguatamente per l'esecuzione della profilassi steroidea.

Tumori di origine prenatale

Definizione

I tumori di origine prenatale sono quelle forme tumorali che, per la loro storia naturale, fanno ipotizzare l'inizio del processo nel periodo preconcezionale (in termini di esposizione a oncogeni) o nel corso della gravidanza.

Incidenza

Analizzando i dati dei diversi registri pediatrici europei (Automated Childhood Cancer Information System: <http://www-dep.iarc.fr/accis.htm>) e confrontando i tassi di incidenza registrati in Italia¹ ed Europa² si ottengono i dati riportati nella tabella 3.

¹ I dati italiani derivano dai Registri Tumori di: Piemonte, Marche, Umbria e di alcune province di Lombardia, Veneto, Liguria, Emilia Romagna, Lazio, Sicilia e Sardegna.

² I dati europei derivano dai Registri di: Bielorussia, Bulgaria, Repubblica Ceca, Danimarca, Estonia, Finlandia, Francia, Germania, Ungheria, Irlanda, Italia, Lituania, Malta, Olanda, Norvegia, Polonia, Portogallo, Romania, Slovacchia, Slovenia, Spagna, Svezia, Svizzera, Turchia, Regno Unito e Jugoslavia

Tabella 3

Stime nazionali di tassi di incidenza (per milione) (standardizzati alla popolazione mondiale)

	0-14 anni		0-19 anni	
	Italia	Europa	Italia	Europa
Leucemie	53.9	42.4	46.7	37.3
Linfomi	18.6	14.3	28.5	21.0
Tumori SNC	32.7	28.1	30.2	29.5
Neuroblastoma	13.4	9.8	9.6	7.1
Retinoblastoma	3.9	3.8	2.3	3.3
Tumori renali	8.6	8.5	6.8	7.1
Tumori epatici	1.8	1.4	1.5	1.4
Tumori ossei	7.5	5.4	8.5	7.6
Sarcoma tessuti molli	9.2	8.3	10.2	9.4
Tumori cellule germinali	3.8	4.0	7.5	8.0
Carcinoma	3.6	3.4	11.6	9.9
Altri	1.1	1.2	2.2	2.9
Totale	158.0	130.9	165.6	144.6

Si osserva come il maggior contributo, nella fascia d'età 0-14 anni) sia determinato dalle leucemie, dai tumori del SNC, dai linfomi e dal neuroblastoma.

Le variazioni dei tassi osservate nei diversi Paesi possono indicare diversità genetiche nella suscettibilità o differenti esposizioni nella esposizione prenatale o postnatale a oncogeni ambientali. In tale direzione sembra andare la segnalazione di un incremento dell'incidenza di leucemia infantile, nel periodo 1975-98 nel Nord-Ovest dell'Italia (Magnani et al 2003).

È peraltro necessaria estrema prudenza nella valutazione delle differenze osservate in quanto esse possono essere associate ad una diversa qualità dei Registri (accuratezza diagnostica, completezza).

Eziologia

L'indagine relativa alle possibili relazioni tra esposizioni prenatali e tumori in età pediatrica è limitata in modo significativo dal disegno di studio in quanto l'ampio ricorso agli studi caso-controllo impedisce un esatto controllo dell'esposizione (Schuz et al 2003) e, d'altra parte, la rarità della patologia rende praticamente impraticabile l'utilizzo di studi di coorte.

Gli studi analitici hanno indagato quattro principali aree di esposizione: abitudini personali e caratteristiche fisiche, esposizioni occupazionali, ambientali e farmaci.

Per quanto riguarda il primo gruppo:

- è segnalata (Hemminki et al 1999) un'associazione tra l'età paterna (superiore ai

40 anni) e un aumentata incidenza di tumori cerebrali e, analogamente, tra l'età materna (tra i 35 e 39 anni) e aumentata incidenza di leucemia;

- non sembra confermata (Brondum et al 1999, Pang et al 2003) l'associazione tra fumo (paterno e materno) e incidenza di leucemia; una revisione sistematica non sembrerebbe confermare un'associazione tra fumo materno e tumori cerebrali (Huncharek et al 2002). Il dato secondo il quale il fumo paterno costituirebbe un maggiore fattore di rischio rispetto a quello materno è di difficile interpretazione. Come nel caso dell'associazione con l'età dei genitori un ruolo potrebbe essere assunto dalle mutazioni delle cellule germinali;
- alcuni dati, non confermati da altri studi evidenzerebbero una associazione tra elevato peso alla nascita e aumentato rischio di leucemia e tumore di Wilms nei primi anni di vita (Mogren et al 1999). Un possibile ruolo potrebbe essere svolto dagli alti livelli di fattori della crescita (IGF1 e IGF2) che potrebbero stimolare le cellule premaligne.

Per quanto riguarda le esposizioni occupazionali non sembrano confermate precedenti supposte associazioni tra lavoro dei genitori e tumori ossei (Buckley 1998); una certa attenzione meritano le esposizioni dei genitori nel settore agricolo per una possibile associazione con tumori cerebrali (Holly et al 1998, Cordier et al 2001)

Non sembra confermata, nell'ambito delle esposizioni ambientali, l'ipotizzata associazione tra campi elettromagnetici e tumori infantili (in particolare la leucemia) (Linnet et al 1997); anche se il dibattito rimane aperto soprattutto per quanto riguarda i campi elettromagnetici a bassissima frequenza (Infante-Rivard e Deadman 2003). Tra le esposizioni ai farmaci l'associazione più studiata è quella tra assunzione di dietilbestrolo in corso di gravidanza (il farmaco era utilizzato per il rischio di aborto e nascita pretermine) e la comparsa, nelle figlie, di adenocarcinoma a cellule chiare della vagina e della cervice nonché, secondo studi animali, il possibile sviluppo di adenocarcinoma nella generazione dei nipoti (vedi sito: <http://www.cdc.gov/DES/>).

Diverse segnalazioni hanno riguardato una possibile associazione tra esposizione fetale alla idantoina e sviluppo di neuroblastoma senza che sia stato possibile confermare la stessa. È stata infine riportata una teratogenicità su modelli animali per il metronidazolo che non sembra confermata nell'uomo.

Verso nuovi modelli teorici

Lo sviluppo delle conoscenze relative alla biologia molecolare e alla genetica comporta da un lato una revisione della classificazione dei tumori e dall'altro apre nuove prospettive per studiare l'interazione tra assetto genetico e fattori ambientali. I tossici ambientali subiscono un processo di bioattivazione e detossificazione in cui sono coinvolti una serie di enzimi. Il polimorfismo nei geni che codificano tali enzimi è associato ad una aumentata suscettibilità ad una serie di tumori (in particolare la leucemia linfoblastica acuta in età pediatrica) (Krajinovic et al 2001, Canalle et al 2004).

Difetti congeniti

Definizioni

Per difetto congenito si intende qualsiasi anomalia, anatomica o funzionale, del feto, neonato, bambino (evidente durante la vita intrauterina, alla nascita o durante i primi anni di vita) dovuta, o meglio, favorita da un'alterazione genetica o da un fattore nocivo per lo sviluppo embrio-fetale (o dalla loro interazione).

Questa definizione merita alcune precisazioni:

L'aggettivo congenito si riferisce non tanto alla presenza del difetto alla nascita o sin dalla nascita (elemento diagnostico) quanto piuttosto all'eziologia.

Per evitare di includere tra i difetti congeniti tutte le patologie che hanno una componente genetica (es.: ipertensione arteriosa, tumori, malattie dell'adulto) è stata introdotta nella definizione la limitazione "del feto, neonato, bambino (evidente durante la vita intrauterina, alla nascita o durante i primi anni di vita)"

Per includere anche le cosiddette "malformazioni minori" nella definizione il termine anomalia non necessariamente è sinonimo di alterazione dello stato di salute.

A rigor di definizione nel concetto di difetto congenito va compresa qualsiasi patologia a componente genetica che insorga nei primi anni di vita. Ad esempio l'asma del bambino. Ciò tuttavia non è comunemente accettato. A torto. L'asma o altre malattie allergiche del bambino possono essere considerati come "difetti congeniti". Il vantaggio di tale inclusione consente di ricercare tra i fattori di rischio delle allergie anche fattori "prenatali". Con la conseguente possibilità di prevenzione della patologia nel periodo prenatale. Altro esempio è la morte improvvisa del lattante (SIDS). In questo caso conosciamo meglio alcuni fattori di rischio prenatale, ad esempio il fumo materno in gravidanza. La non inclusione di tali condizioni esemplificative tra i difetti congeniti è ragionevolmente giustificata dal fatto che i fattori di rischio più rilevanti (forse i più rilevanti allo stato attuale delle nostre conoscenze) sono di origine post-natale.

La definizione ampia di difetto congenito comprende anche disturbi intellettivi e del comportamento (es.: Deficit di attenzione – iperattività) e disturbi funzionali come la ipo-acusia. Non ci meraviglia infatti trovare tra i fattori di rischio del deficit di attenzione – iperattività l'uso di alcol in gravidanza e tra quelli dell'ipo-acusia virus e farmaci.

I difetti congeniti strutturali (DCS) alterano la normale anatomia dell'organismo (errori congeniti della morfogenesi e della fenogenesi), e che possono o no alterare lo stato di salute del soggetto che ne è portatore. L'aggettivo "maggiore" e "minore" tendono proprio a sottolineare questa distinzione, di carattere prognostico, non eziopatogenetico. L'aggettivo minore è sinonimo nell'accezione più comune di "lieve".

Per sottolineare la diversa patogenesi dei vari difetti strutturali vengono utilizzati termini diversi, vedi tabella 4 e 5.

Tabella 4*Classificazione dei DCS in base alla patogenesi*

Definizione	
Malformazioni propriamente dette	Alterazione strutturale di un organo o parte di esso interpretabile come conseguenza di un'anomalia dello sviluppo embrionale (errore congenito della organogenesi) <i>Esempi: a-microtia, cardiopatia congenita, encefalocele, labioschisi</i>
Deformazioni	Alterazione della forma e/o posizione di strutture osteo-muscolari interpretabile come conseguenza dell'azione prolungata di forze meccaniche intrauterine che nel periodo fetale "deformano" una struttura già ultimata durante l'organogenesi <i>Esempi: displasia evolutiva dell'anca, piede torto, torsione tibiale, plagiocefalia, asimmetria volto, deformazioni facciali, scoliosi</i>
Displasie	Alterazioni dell'organizzazione cellulare nei tessuti di un organo peraltro normale, localizzate o sistemiche <i>Esempi: nevi; melanosi neurocutanea, acondroplasia</i>
Necrosi focali da ipo-vascolarizzazione (Disruption)	Anomalie di carattere necrotico di un organo formatosi normalmente e sottoposto in seguito ad una distruzione da ipo-vascolarizzazione <i>Esempi: ipo-agenesie arti; bande amniotiche; schisi facciali atipiche; gastroschisi; atresie intestinali</i>

Tabella 5*Esempi di DCS classificati in base alla gravità e alla patogenesi*

Tipi di difetti strutturali	Maggiori	Minori
Malformazioni propriamente dette	Labioschisi	Appendice preauricolare
Deformazioni	Piede varo supinato	Asimmetria craniofaciale
Displasie	Displasie ossee	Nevo di piccole dimensioni
Necrosi focali da ipo-vascolarizzazione	Assenza della mano	Costrizione anulare alla base di un dito

Circa il 30-40 % dei soggetti con un difetto congenito sono affetti da difetti strutturali multipli. La molteplicità di difetti in un unico soggetto trova tre spiegazioni:

- uno o più difetti sono la conseguenza di un unico difetto che, a cascata, favorisce l'insorgenza degli altri. Es.: micrognatia a cui consegue microglossia, retroposizione della lingua e palatoschisi (sequenza di Pierre Robin), ostruzione uretrale precoce (sequenza "prune-belly"), oloprosencefalia, sequenza da oligoidramnios (sequenza di Potter);
- sindrome, ovvero 2-3 o più difetti dovuti all'azione di un singolo fattore di rischio che con effetto pleiotropico determina molti difetti (vedi tabella 6). Tra le sindromi vanno comprese anche le cosiddette associazioni non casuali (che sono sindromi con una variabilità fenotipica molto ampia) e le sindromi private (sindromi che si presentano in una unica famiglia);
- associazione del tutto casuale dovuta all'azione indipendente di 2-3 fattori di rischio indipendenti e diversi.

Tabella 6

Classificazione delle sindromi

Cromosomiche

Aneuploidie autosomiche o gonosomiche (es.: trisomia 21, Turner)

Anomalie cromosomiche parziali

Trisomie parziali (es.: 4 p +, 9 p +)

Delezioni (es.: 5 p -, 4 p -)

Anomalie subcromosomiche

Sindromi da geni contigui o da microdelezione (es.: Prader-Willi, Williams)

Traslocazioni subtelomeriche

Monogeniche

Autosomiche

Dominanti (es.: acondroplasia, Apert, Waardenburg)

Recessive (es.: TAR, Ellis van Creveld, Smith-Lemli-Opitz)

Legate alla X:

Dominanti (es.: Goltz)

Recessive (es.: Coffin-Lowry)

Mitocondriali (es.: Wolfram, Kearns-Sayre)

Ambientali

Agenti infettivi (es.: rosolia)

Agenti chimici e farmacologici (es.: metilmercurio, alcol, talidomide)

Causa sconosciuta

Fenotipi comuni (es.: De Lange, Floating-Harbor)

Fenotipi comuni ad alta variabilità (es.: Vater, Charge, Oculo-auricolo-vertebrale)

Fenotipi privati/n.d.d.

Frequenza

La frequenza dei difetti congeniti è difficile da valutare. Nessuno studio ha considerato l'insieme dei difetti congeniti, come suggerito nella definizione. Più studiata è la frequenza dei DCS.

L'incidenza dei DCS è virtualmente sconosciuta poiché non si conosce, e non è possibile conoscere, il totale dei soggetti a rischio: i concepimenti. Ciò che è nota è soltanto la prevalenza da una certa età gestazionale in poi. Fino a qualche anno fa tale data era quella del termine della gravidanza, oggi giorno è possibile includere nella prevalenza anche soggetti dalla 16^a-20^a settimana, se non prima. La prevalenza dei DCS assume diverse denominazione in funzione del numeratore e denominatore usato per calcolarla (vedi dizionario).

La frequenza dei DCS, soprattutto se considerati nel loro insieme è molto variabile. Le cause principali di variabilità di frequenza sono indicate nella tabella 7.

Tabella 7

Principali cause di variabilità della frequenza dei DCS

	Definizione di caso	Accertamento dei casi	Età limite di diagnosi	Bias
Frequenza elevata	Inclusione di difetti minori Vengono contati tutti i DCS, isolati e associati, e sommata la loro frequenza	Indagini solo su ospedali di riferimento Accertamento a fonti multiple	Fino a 1-7 anni	Bias di attenzione in coorti di particolare interesse
Frequenza bassa	Vengono contati i DCS isolati e i soggetti con DCM, e sommata la loro frequenza	Esclusione dei nati morti	Entro il periodo di degenza nella maternità	Indagini retrospettive

Orientativamente si può affermare che la prevalenza fetto-infantile dei DCS maggiori è dell'ordine del 2-3%. Se vengono inclusi difetti di minore gravità e difetti non strutturali tale cifra è dell'ordine del 5%.

La stima della prevalenza fetto-infantile di alcuni DCS (in soggetti con difetti isolati o multipli) in Italia è indicata nella tabella 8.

Tabella 8
Stima della prevalenza feto-infantile in Italia

Difetto	Tasso x 10 000	Frequenza	N/anno in Italia su 520 000 nati
Cardiopatie congenite	6.25	1 su 160	3250
Ipospazia	5.00	1 su 200 maschi	1300
Stenosi ipertrofica del piloro	2.00	1 su 500	1000
Sindrome Down	1.70	1 su 600	870
Difetti renali	1.00	1 su 1000	520
Lussazione congenita anca	1.00	1 su 1000	520
Polidattilie	1.00	1 su 1000	520
Piede torto equino-varo	0.83	1 su 1200	430
Idrocefalo	0.83	1 su 1200	430
Labioschisi +/- palatoschisi	0.67	1 su 1500	350
Ipo-agenesie degli arti	0.50	1 su 2000	260
Anencefalia	0.40	1 su 2500	210
Palatoschisi	0.40	1 su 2500	210
Spina bifida	0.33	1 su 3000	170
Atresie/stenosi ano-rettali	0.33	1 su 3000	170
Atresie/stenosi dell'esofago	0.32	1 su 3200	160
Atresie/stenosi intestinali	0.29	1 su 3500	150
Ernia diaframmatica	0.29	1 su 3500	150
Encefalocele	0.20	1 su 5000	100
Onfalocele	0.20	1 su 5000	100
Gastroschisi	0.75	1 su 13 300	40

Eziologia

Trattare i fattori di rischio dei DCS nel loro insieme in generale non è facile. Sarebbe più utile una trattazione per singoli difetti, ciò è impossibile per gli scopi di questo manuale e per mancanza di spazio.

Dal punto di vista generale è utile la tabella 9 in cui viene fornita una classificazione dei principali fattori di rischio ed una loro stima di prevalenza su 100 malformazioni osservate nel primo anno di vita (quindi quelle considerate come preva-

Tabella 9

Classificazione dei fattori di rischio e stima della prevalenza sul totale delle malformazioni

Fattore di Rischio	% sul totale
Genetici	15-25
Condizioni autosomiche o X-linked, ereditate dai genitori	
Anomalie citogenetiche	
Nuove mutazioni	
Ambientali	10
Condizioni materne (es.: alcolismo, diabete, PKU, fumo)	4
Agenti infettivi (es.: rosolia, toxoplasmosi, CMV, Herpes V-Z)	3
Problemi meccanici intrauterini (deformazioni)	1-2
Agenti chimici (es.: farmaci) e fisici (es.: radiazioni)	< 1
Sconosciuti o mal definiti	65-75
Poligenica	
Multifattoriale (interazione geni-ambiente)	
Errori spontanei dello sviluppo	

lenza fetto-infantile pari al 3% circa dei nati). Si tratta di una tabella di orientamento generale sul quale è difficile discutere con dati certi. Il vantaggio è che si tratta della più recente proposta da uno dei massimi esperti nel campo (Brent 2004)

Va osservato che la proporzione di difetti congeniti attribuibili a fattori ambientali non supera il 10% e che meno dell'1% è attribuibile a farmaci assunti durante la gravidanza. La quota più ampia ricade sotto la categoria di difetti poligenici e multifattoriali. Si tratta di malformazioni comuni e isolate come le cardiopatie, la labiopalatoschisi, i difetti del tubo neurale, l'ipospadia, i piedi torti (Carter 1976, Fraser 1976).

Nella tabella non sono presenti i fattori di rischio "costituzionali" quali ad esempio: età materna, età paterna, appartenenza ad un certo gruppo etnico o ad un certo strato socio-economico, parità e gravidanza; e neppure quelli "costituzionali embriofetali" dei soggetti affetti quali: sesso, gemellarità, età gestazionale, ritardo di accrescimento intrauterino, stagionalità del concepimento. Tutti fattori di rischio questi che dovrebbero essere utili a generare ipotesi di lavoro per l'identificazione di quelli prevenibili.

Prevenzione

La prevenzione dei DCS è trattata ampiamente nel capitolo "Principi per una corretta consulenza sui rischi associati a farmaci assunti durante la gravidanza".

Bibliografia**Aborto**

- Ancel PY, Saurel-Cubizolles MJ, Di Renzo GC, et al. Risk factors for 14-21 week abortions: a case-control study in Europe. The Europop Group. *Hum Reprod* 2000; 15: 2426-32.
- Bocciolone L, Parazzini F, Fedele L, et al. L'epidemiologia dell'aborto spontaneo: una revisione della letteratura. *Ann Ost Gin Med Perin* 1989; 110: 323-34.
- Boivin JF, Risk of spontaneous abortion in women occupationally exposed to anaesthetic gases: a meta-analysis. *Occup Environ Med* 1997; 54: 541-8.
- Bonde JP, Hjollund HI, Henriksen TB, et al. Epidemiologic evidence on biological and environmental male factors in embryonic loss. *Adv Exp Med Biol* 2003; 518: 25-35.
- Bracken MB. Spermicidal contraceptives and poor reproductive outcomes: the epidemiologic evidence against an association. *Am J Obstet Gynecol* 1985; 151: 552-6.
- Bulletti C, Flamigni C, Giacomucci E. Reproductive failure due to spontaneous abortion and recurrent miscarriage. *Human Reproduction Update* 1996; 2: 118-36.
- Dhont M. Recurrent miscarriage. *Current women's health reports* 2003; 3: 361-6.
- Drakeley AJ, Roberts D, Alfirevic Z. Cervical stitch (cerclage) for preventing pregnancy loss in women. In: *The Cochrane Library*. Issue 2. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd, 2004.
- Dudding TE, Attia J. The association between adverse pregnancy outcomes and maternal factor V Leiden genotype: a meta-analysis. *Thromb Haemost* 2004; 91: 700-11.
- Garcia-Enguidanos A, Calle ME, Valero J, et al. Risk factors in miscarriage: a review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2002; 102: 111-9.
- George L, Mills JL, Johansson AL, et al. Plasma folate levels and risk of spontaneous abortion. *JAMA* 2002; 288: 1867-73.
- Goldstein P, Berrier J, Rosen S, et al. A meta-analysis of randomized control trials of progestational agents in pregnancy. *Br J Obstet Gynaec* 1989; 96: 265-74.
- Grasso P, Parazzini F, Chatenoud L, et al. Exposure to video display terminals and risk of spontaneous abortion. *Am J Ind Med* 1997; 32: 403-7.
- Infante-Rivard C, Gauthier R. Induced abortion as a risk factor for subsequent fetal loss. *Epidemiology* 1996; 7: 540-2.
- ISTAT. *Annuario statistico italiano* 2002. Roma: ISTAT, 2002; 80.
- Li DK, Liu L, Odouli R. Exposure to non-steroidal anti-inflammatory drugs during pregnancy and risk of miscarriage: population based cohort study. *BMJ* 2003; 327: 368-72.
- Marcus M, McChesney R, Golden A, et al. Video display terminals and miscarriage. *J Am Med Womens Assoc* 2000; 55: 84-8.
- Mills JL, Reed GF, Nugent RP, et al. Are there adverse effects of periconceptual spermicide use? *Fertil Steril* 1985; 43: 442-6.
- Ministero della salute. *Certificato di assistenza al parto (CeDAP). Analisi dell'evento nascita - anno 2002*. Roma: Ministero della salute, 2004.
- Oates-Whitehead RM, Haas DM, Carrier JAK. Progesterone for preventing miscarriage (Co-

- chrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 2. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd, 2004.
- Parazzini F, Bocciolone L, Fedele L, et al. Risk factors for spontaneous abortion. *Int J Epidemiol* 1991; 20: 157-61.
 - Parazzini F, Chatenoud L, Tozzi L, et al. Induced abortion in the first trimester of pregnancy and risk of miscarriage. *Br J Obstet Gynaecol* 1998; 105: 418-21.
 - Parazzini F, Chatenoud L, Tozzi L, et al. Determinants of risk of spontaneous abortions in the first trimester of pregnancy. *Epidemiology* 1997; 8: 681-3.
 - Parazzini F, Luchini L, La Vecchia C, et al. Video display terminal use during pregnancy and reproductive outcome - a meta-analysis. *J Epidemiol Community Health* 1993; 47: 265-8.
 - Regan L, Braude PR, Trembath PL. Influence of past reproductive performance on risk of spontaneous abortion. *BMJ*: 1989; 299: 541-5. Erratum in: *BMJ* 1989, 299: 1082.
 - Regan L, Rai R. Epidemiology and the medical causes of miscarriage. *Baillieres Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2000; 14: 839-54.
 - Reindollar R. Contemporary issues for spontaneous abortion. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2000; 27: 541-54.
 - Rey E, Kahn SR, David M, et al. Thrombophilic disorders and fetal loss: a meta-analysis. *Lancet* 2003; 361: 901-8.
 - Savitz DA, Sonnenfeld NL, Olshan AF. Review of epidemiologic studies of paternal occupational exposure and spontaneous abortion. *Am J Ind Med* 1994; 25: 361-83.
 - Schieve LA, Tatham L, Peterson HB, et al. Spontaneous abortion among pregnancies conceived using assisted reproductive technology in the United States. *Obstet Gynecol* 2003; 101: 959-67.
 - Strobino B, Kline J, Lai A, et al. Vaginal spermicides and spontaneous abortion of known karyotype. *Am J Epidemiol* 1986; 123: 431-43.
 - Taskinen H, Kyyronen P, Hemminki K, et al. Laboratory work and pregnancy outcome. *J Occup Med* 1994; 36: 311-9.
 - Temple R, Aldridge V, Greenwood R, et al. Association between outcome of pregnancy and glycaemic control in early pregnancy in type 1 diabetes: population based study. *BMJ* 2002; 325: 1275-6.
 - Wang JX, Norman RJ, Wilcox AJ. Incidence of spontaneous abortion among pregnancies produced by assisted reproductive technology. *Human Reproduction* 2004; 19: 272-7.
 - Weiss JL, Malone FD, Vidaver J, et al. Threatened abortion: a risk factor for poor pregnancy outcome, a population-based screening study. *Am J obstet Gynecol* 2004; 190: 745-50.
 - Zhou W, Olsen J. Are complications after an induced abortion associated with reproductive failures in a subsequent pregnancy? *Acta Obstet Gynecol Scand* 2003; 82: 177-81.
 - Zhou W, Olsen J, Nielsen GL, et al. Risk of miscarriage following induced abortion in only increased with short interpregnancy interval. *J Obstet Gynaecol* 2000; 20: 49-54.

Ritardo di crescita intrauterino

- ACOG practice bulletin. Intrauterine growth restriction. *Int J Gynec Obstet* 2001; 72: 85-96.
- Boros SJ, Reynolds JW. Intrauterine growth retardation following third-trimester exposure to busulfan, *Am J Obstet Gynecol* 1977; 129: 111-2.
- Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. *Drugs in Pregnancy and Lactation*. Philadelphia: Ed Williams & Wilkins, 2002.
- Buller RE, Darrow W, Manetta A, et al. Conservative surgical management of dysgerminoma concomitant with pregnancy. *Obstet Gynecol* 1992; 79: 887-90.
- Butters L, Kennedy S, Rubin PC. Atenolol in essential hypertension during pregnancy. *BMJ* 1990; 301 (6752): 587-9.
- Collins E, Turner G. Maternal effects of regular salicylate ingestion in pregnancy. *Lancet* 1975; ii: 335-7.
- Dubois D, Peticolas J, Temperville B, et al. Treatment of hypertension in pregnancy with β -adrenoceptor antagonists. *Br J Clin Pharmacol* 1982; 13 (S): 375-8.
- Fox RE, Marx C, Stark AR. Neonatal effects of maternal nadolol therapy. *Am J Obstet Gynecol* 1985; 152: 1045-6.
- Hall JG, Pauli RM, Wilson KM. Maternal and fetal sequelae of anticoagulation during pregnancy. *Am J Med* 1980; 68: 122-40.
- Hanssens M, Keirse MJNC, Vankelecom F, et al. Fetal and neonatal effects of treatment with angiotensin-converting enzyme inhibitors in pregnancy. *Obstet Gynecol* 1991; 78 (1): 128-35.
- Larsson G. The amphetamine addicted mother and her child. *Acta Paediatr Scand* 1980; 278 (S): 7-24.
- Lau RJ, Scott JR. Pregnancy following renal transplantation. *Clin Obstet Gynecol* 1985; 28: 339-50.
- Lip GY, Beevers M, Churchill D, et al. Effect of atenolol on birth weight. *Am J Cardiol* 1997; 79: 1436-8.
- Mandruzzato GP, Meir YJ, Maso G, et al. Monitoring the IUGR fetus. *J Perinat Med* 2003; 31: 399-407.
- Mastroiacovo P, Bertollini R, Licata D. Fetal growth in the offspring of epileptic women: results of an Italian multicentric cohort study. *Acta Neurol Scand* 1988; 78 (2): 110-4.
- Michael CA, Potter JM. A comparison of labetalol with other antihypertensive drugs in the treatment of hypertensive disease of pregnancy. In: Riley A, Symonds EM, eds. *The investigation of labetalol in the management of hypertension in pregnancy*. Amsterdam: Excerpta Medica, 1982; 111-22.
- Ministero della Salute. Elaborazione su dati Ministero della salute - SDO 2004. URL: http://www.ministerosalute.it/programmazione/sdo/ric_informazioni/default.jsp (ultimo accesso 05. 05. 2004).
- Neilson JP, Alfirevic Z. Doppler ultrasound for fetal assessment in high risk pregnancies (Cochrane Review), In: *The Cochrane Library, Issue 2*. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd, 2004.

- Nicholson HO. Cytotoxic drugs in pregnancy: Review of reported cases. *J Obstet Gynaecol Br Commonw* 1968; 75: 307-12.
- Opitz JM, Grosse FR, Hanenberg B. Congenital effects of bromism. *Lancet* 1972; 1: 91-2.
- Pirson Y, Van Lierde M, Ghysen J, et al. Retardation of fetal growth in patients receiving immunosuppressive therapy. *N Engl J Med* 1985; 313: 328.
- Plomp TA, Vulmsa T, De Vijlder JJM. Use of amiodarone during pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1992; 43: 201-7.
- Resnik R. Intrauterine growth restriction. *Obstet Gynecol*, 2002, 99: 490-6.
- Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. The investigation and management of the small for gestational age fetus. London: RCOG, 2002. URL: http://www.rcog.org.uk/resources/Public/Small_Gest_Age_Fetus_No31.pdf (ultimo accesso 05.05.2004).
- Scott JR. Fetal growth retardation associated with ametrnal administration of immunosuppressive drugs. *Am J Obstet Gynecol* 1977; 128: 668-76.
- Sperling RS, Stratton P, O'Sullivan MJ, et al. A survey of zidovudine use in pregnant women with human immunodeficiency virus. *N Engl J Med* 1992; 326: 857-61.
- Stevenson RE, Burton OM, Ferlauto GJ, et al. Hazards of oral anticoagulants during pregnancy. *JAMA* 1980; 243 (15): 1549-51.
- Turner G, Collins E. Fetal effects of regular salicylate ingestion in pregnancy. *Lancet* 1975; ii: 338-9.
- Widerhorn J, Bhandari AK, Bughi S, et al. Fetal and neonatal adverse effects profile of amiodarone treatment during pregnancy. *Am Heart J* 1991; 122; 1162-6.

Nascite pretermine

- Bhutta AT, Cleves MA, Casey PH, et al. Cognitive and behavioral outcomes of school-aged children who were born preterm: a meta-analysis. *JAMA* 2002; 288: 728-37.
- CESDI. An Enquiry into quality of care and its effect on the survival of babies born at 27-28 weeks. URL: www.cemach.org.uk (ultimo accesso 05. 04. 2004).
- Hack M, Flannery DJ, Schluchter M, et al. Outcomes in young adulthood for very low birth weight infants., *N Engl J Med* 2002; 346: 149-57.
- Hodnett ED, Fredericks S. Support during pregnancy for women at increased risk of low birthweight babies (Cochrane Review), Date of most recent substantive amendment: 16 May 2003, In: *The Cochrane Library*, Issue 2. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd, 2004.
- Meis PJ, Klebanoff M, Thom E, et al., Prevention of recurrent preterm delivery by 17 alpha-hydroxyprogesterone caproate. *N Engl J Med* 2003; 348: 2379-85.
- Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Antenatal corticosteroids to prevent respiratory distress syndrome. Clinical Guideline, No. 7. London: RCOG, 2004.
- Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Tocolytic drugs for women in preterm labour, Clinical Guideline, No. 1(B). London: RCOG, 2002.
- Spencer N, Logan S. Social influences on birth weight. *J Epidemiol Comm Health* 2002; 56: 326-7.

- Sanchez-Ramos L, Huddleston JF. The therapeutic value of maintenance tocolysis: an overview of the evidence. *Clin Perinat* 2003; 30: 841-54.
- Wood NS, Marlow N, Costeloe K, et al. Neurological and developmental disability after extremely preterm birth. *N Engl J Med* 2000; 343: 378-84.

Tumori di origine prenatale

- Brondum J, Shu XO, Steinbuch M, et al. Parental cigarette smoking and the risk of acute leukemia in children. *Cancer* 1999; 85: 1380-8.
- Buckley JD, Pendergrass TW, Buckley CM, et al. Epidemiology of osteosarcoma and Ewing's sarcoma in childhood. *Cancer* 1998; 1440-8.
- Canalle R, Burim RV, Tone LG, Takahashi CS. Genetic polymorphisms and susceptibility to childhood acute lymphoblastic leukemia. *Environ Mol Mutagen* 2004; 43: 100-9.
- Cordier S, Mandereau L, Preston-Martin S, et al. Parental occupations and childhood brain tumors: results of an international case-control study. *Cancer Causes Control* 2001; 12: 865-74.
- Hemminki K, Kryyonen P, Vaittinen P. Parental age as a risk factor of childhood leukemia and brain cancer in offspring. *Epidemiology* 1999; 10: 271-5.
- Holly EA, Bracci PM, Mueller BA, et al. Farm and animal exposures and pediatric brain tumors: results from the United States West Coast Childhood Brain Tumor Study. *Cancer Epidemiol Biomark Prev* 1998; 7: 797-802.
- Huncharek M, Kupelnick B, Klassen H. Maternal smoking during pregnancy and the risk of childhood brain tumors: a meta-analysis of 6566 subjects from twelve epidemiological studies. *J Neurooncol* 2002; 57: 51-7.
- Infante-Rivard C, Deadman JE. Maternal occupational exposure to extremely low frequency magnetic fields during pregnancy and childhood leukemia. *Epidemiology* 2003; 14: 437-41.
- Krajcinovic M, Labuda D, Sinnett D. Childhood acute lymphoblastic leukemia: genetic determinants of susceptibility and disease outcome. *Rev Environ Health* 2001; 16: 263-79.
- Linet MS, Hatch EE, Kleinerman RA, et al. Residential magnetic field exposure and childhood acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 1997; 337: 1-7.
- Magnani C, Dalmaso P, Pastore G, et al. Increasing incidence of childhood leukemia in Northwest Italy, 1975-98. *Int J Cancer* 2003; 105: 552-7.
- Mogren I, Daber L, Tavelin B, Högberg U. Characteristics of pregnancy and birth and malignancy in the offspring (Sweden). *Cancer* 1999; 10: 85-94.
- Pang D, McNally R, Birch JM. Parental smoking and childhood cancer: results from the United Kingdom Childhood Cancer Study. *Br J Cancer* 2003; 88: 373-81.
- Schuz J, Spector LG, Ross JA. Bias in studies of parental self-reported occupational exposure and childhood cancer. *Am J Epidemiol* 2003; 158: 710-6.

Difetti congeniti

- Brent RL. Environmental causes of human congenital malformations. *Pediatrics* 2004; 113: 957-68.

- Carter CO, Genetics of common single malformations. Br Med Bull 1976; 32: 21-26.
- Fraser FC, The multifactorial / threshold concept – uses and misuses, Teratology 1976, 14: 267-80.
- Jones KL. Smith's Recognizable Patterns of Human Malformations. Philadelphia: WB Saunders Co, 1997.