

RIASSUNTO

INTRODUZIONE

Le anomalie congenite (AC) sono considerate tra le principali cause di mortalità neonatale e infantile, nonché tra le principali fonti di disabilità a lungo periodo. Le AC sono da lungo tempo oggetto di attività sistematica di registrazione in molte aree geografiche, in Europa e a livello internazionale. Queste patologie, oltre a essere associate molto spesso a disabilità di varia natura e gravità, sono responsabili di una quota considerevole di mortalità infantile anche nei Paesi sviluppati.

Secondo l'organizzazione mondiale della sanità (OMS), le AC colpiscono nel mondo circa 3,2 milioni di nati per anno e circa 300.000 neonati affetti da AC muoiono ogni anno entro i primi 28 giorni di vita.

In Europa, le AC rappresentano la principale causa di morte perinatale: il network europeo di sorveglianza delle anomalie congenite "European Surveillance of Congenital Anomalies" (EUROCAT) ha registrato una mortalità perinatale del 9,2 per 10.000 nati nel periodo 2008-2012.

Il Ministero della salute stima che, in Italia, su 500.000 nati mediamente ogni anno, circa 25.000 presentino almeno un'AC. Sempre in Italia, circa il 25% della mortalità infantile è dovuta ad AC e circa il 50% a stati morbosi perinatali, quasi sempre di origine prenatale. Per quanto riguarda la sopravvivenza a lungo termine, un recente studio di popolazione condotto nel Regno Unito ha stimato una sopravvivenza a 20 anni dell'85,5% per i bambini nati con almeno una AC tra il 1985 e il 2003. Secondo il Centre for Disease Control and Prevention, approssimativamente il 3,3% dei nati vivi negli Stati Uniti ha un grave difetto congenito.

Il costo sociale ed economico delle AC è, dunque, elevato e la loro prevenzione primaria rappresenta una priorità di sanità pubblica.

Riguardo all'eziologia, si ipotizza che le AC possano essere originate durante il primo trimestre di gravidanza come risultato di difetti poligenici ereditari o di un'interazione gene-ambiente, ma in molti casi la causa è ancora sconosciuta. L'eziologia è prevalentemente multifattoriale, determinata da complesse interazioni tra geni e ambiente che alterano il corretto sviluppo embrio-fetale, soprattutto nella fase di organogenesi. In particolare, i fattori ambientali (sostanze chimiche, agenti infettivi, malattie della madre e altri fattori esogeni) possono avere azione mutagena pre-concezionale, azione teratogena postconcezionale, azione d'interferenza endocrina e azione epigenetica. Per le cause genetiche, si tratta di aberrazioni genico-cromosomiche o di disgenesi. I fattori socioeconomici agiscono, invece, differenziando l'esposizione ai fattori di rischio e l'accesso alle misure di prevenzione. Negli ultimi anni è stata messa in evidenza l'importanza dell'ambiente come uno dei maggiori fattori di rischio riproduttivo.

L'individuo può essere esposto a inquinanti presenti sul luogo di lavoro, ma la stessa popolazione locale può essere esposta a molteplici fonti di contaminazione attraverso le matrici ambientali acqua, suolo e aria. La donna in gravidanza e il feto in via di sviluppo sono particolarmente vulnerabili agli effetti delle aggressioni ambientali.

OBBIETTIVO

Lo scopo principale di questo lavoro è di produrre una revisione aggiornata delle evidenze epidemiologiche sul rischio di AC associato alle esposizioni ambientali e ai fattori di rischio socioeconomici e individuali, quali il fumo di sigaretta e il consumo di alcol, in linea con il metodo utilizzato da Pirastu et al. 2010 nell'ambito del Progetto SENTIERI.

DISEGNO E METODO

La ricerca bibliografica è stata eseguita su PubMed selezionando gli articoli in inglese e in italiano di studi condotti sull'uomo e pubblicati nel periodo 2011-2016. Per la rassegna, sono stati selezionati sia gli articoli originali di studi descrittivi e analitici epidemiologici (di coorte, caso-controllo, trasversali ed ecologici) sia le revisioni sistematiche e le metanalisi che presentavano stime di associazione tra l'esito (AC) e almeno uno dei fattori di rischio considerati.

Come in Pirastu et al., le fonti di esposizione ambientale sono state classificate in quattro macrocategorie: industrie, miniere, discariche e inceneritori. Le fonti di esposizione individuale considerate sono state: il fumo di sigaretta attivo e passivo, il consumo di alcol, lo stato socioeconomico (SES), le esposizioni occupazionali e ambientali riferite ai soli inquinanti atmosferici da traffico veicolare.

I risultati ottenuti sono stati valutati secondo i criteri di valutazione sull'evidenza epidemiologica relativa all'associazione tra l'esito e le esposizioni stabiliti e pubblicati dal gruppo di lavoro SENTIERI.

I criteri messi a punto dal gruppo di lavoro SENTIERI per la valutazione dell'evidenza epidemiologica privilegiano le fonti primarie e la metanalisi quantitativa e, in seconda istanza, la coerenza tra le fonti. L'evidenza epidemiologica relativa all'associazione tra esito ed esposizione è stata classificata in tre categorie: sufficiente (S), limitata (L) e inadeguata (I).

RISULTATI

Industrie: nel periodo in esame sono stati raccolti sei studi singoli che esaminano l'associazione tra esposizione a siti industriali e rischio di AC. L'evidenza epidemiologica relativa all'associazione tra esito ed esposizione è da considerarsi limitata.

Miniere: dalla ricerca bibliografica sono stati raccolti tre studi singoli che valutano la possibile relazione causa-effetto tra la prossimità residenziale materna a miniere e l'insorgenza di AC,

fornendo evidenze epidemiologiche inadeguate. **Discariche:** nel periodo in esame sono state individuate una revisione sistematica e una rassegna relative a studi che valutano le associazioni causali tra la prossimità residenziale materna a discariche e le AC. Le evidenze epidemiologiche risultano limitate e riguardano quasi esclusivamente siti contenenti rifiuti industriali o pericolosi.

Inceneritori: è stata individuata una revisione sistematica che conclude che le evidenze relative all'associazione tra la prossimità residenziale materna a inceneritori e l'insorgenza di AC risultano inadeguate.

Fumo: la ricerca bibliografica ha individuato otto revisioni sistematiche con metanalisi, cinque studi multicentrici e dieci studi singoli che hanno esaminato l'associazione causale tra l'esposizione materna e/o paterna al fumo e il rischio di AC nella prole fornendo evidenze sufficienti sulla presenza di un'associazione causale tra l'esposizione materna al fumo di sigaretta e il rischio di cardiopatie congenite, schisi oro-facciali, difetti del tubo neurale e malformazioni gastrointestinali.

Alcol: nel periodo in esame sono state raccolte 3 revisioni sistematiche con metanalisi, due metanalisi, uno studio multicentrico e tre studi singoli. La letteratura esaminata fornisce evidenze epidemiologiche limitate di associazione tra il consumo di alcol e le AC del sistema nervoso, in particolare l'anencefalia e la spina bifida.

Livello socioeconomico: le evidenze di associazione con i fattori socioeconomici risultano inadeguate a causa di un numero insufficiente di studi individuati nel periodo in esame.

Esposizione occupazionale: la ricerca bibliografica ha selezionato una metanalisi, otto studi multicentrici e cinque studi singoli. Emergono evidenze epidemiologiche limitate di associazione tra l'esposizione occupazionale paterna a solventi e i difetti del tubo neurale e tra l'esposizione materna pesticidi e le schisi oro-facciali.

Inquinamento atmosferico: in letteratura sono state selezionate due revisioni sistematiche con metanalisi, due studi multicentrici e nove studi singoli. Le evidenze epidemiologiche relative all'associazione tra l'esposizione a inquinanti atmosferici e il rischio di AC sono da considerarsi ancora limitate.

CONCLUSIONI

Per i futuri studi epidemiologici sono auspicabili migliori metodi di valutazione dell'esposizione, in particolare misure o modelli spaziali più accurati, una definizione standardizzata dei casi, un campione più ampio e un controllo più accurato dei fattori confondenti principali o presunti.

Parola chiave: anomalie congenite, fattori di rischio, evidenza epidemiologica