

REGIONE EMILIA-ROMAGNA
GRUPPO DI STUDIO
SULLE MALFORMAZIONI CONGENITE
(I.M.E.R.)

UNIVERSITÀ DI FERRARA

20

rapporto annuale
sulle malformazioni congenite - 2007

Indagine sulle Malformazioni congenite in Emilia Romagna (IMER)

Rapporto annuale sulle malformazioni congenite - 2007

COORDINAMENTO SCIENTIFICO

G. Astolfi, E. Calzolari, G. Cocchi, P. Ferrari, G.P. Garani, L. Garavelli, C. Magnani,
N. Melli, A. Neville, F. Rivieri

COORDINAMENTO ORGANIZZATIVO

G. Astolfi, E. Calzolari, A. Neville, F. Rivieri

REGIONE EMILIA ROMAGNA

SERVIZIO ASSISTENZA DISTRETTUALE, MEDICINA GENERALE,
PIANIFICAZIONE E SVILUPPO DEI SERVIZI SANITARI
A. Brambilla

REGIONE EMILIA ROMAGNA

SERVIZIO PRESIDI OSPEDALIERI
E. Di Ruscio

REGIONE EMILIA-ROMAGNA

SERVIZIO SISTEMA INFORMATIVO SANITÀ E POLITICHE SOCIALI
S. Battaglia, C. Lupi, S. Simoni, E. Verdini

COMUNITÀ ECONOMICA EUROPEA

PER LE MALFORMAZIONI CONGENITE (EUROCAT)

Copyright © IMER Database

E' vietata la riproduzione anche parziale senza autorizzazione

Siamo disponibili a fornire informazioni su richiesta

Via Fossato di Mortara, 74

Tel. 0532 974475 Fax 0532 236157

E-mail: imer@unife.it

Sito web: <http://www регистраIMER.it/>

Centri partecipanti e collaboratori

Piacenza

AUSL PIACENZA

Piacenza

G Biasucci - I. Maffini

Fiorenzuola d'Arda

E. Pedretti - B. Sartori

Parma

AOSP PARMA

Ospedali Riuniti - PR

PL. Bacchini - S. Dallaglio - G. Giordano - C. Magnani * - G. Piantelli - F. Pisani - C. Ruspaggiari - G. Verrotti

AUSL PARMA

Fidenza

M. Pilato

Borgo Val di Taro

A. Albarelli - G. Attanasi - E. Fragale - R. Brindani

Città di Parma

F. Cassaro - R. Malvicini

Reggio Emilia

AOSP REGGIO EMILIA

S. Maria Nuova - RE

MP Bonasoni - G. Comitini - G. F. Croci - P. Dallara - E. Della Giustina - L. Garavelli * - G.C. Gargano - N. Melli *- G. Tridenti - F. Vagnarelli

AUSL REGGIO EMILIA

Guastalla

A. Mantovani

Montecchio

E. Ferraroni - D. Novelli

Scandiano

A. Cigarini - N. Giaroni - R. Palmieri

Castelnovo né Monti

A.L. Baroni - M. Baroni

Modena

AOSP MODENA

Policlinico - MO

F. Ferrari - P. Ferrari *- L.Lugli - V.Mazza - F. Rivasi

AUSL MODENA

Carpi

A. Borghi - G. Masellis - A. Simoni

Mirandola

R. Maccaferri - C. A. Paltrinieri - F. Pantoli - G. Tartarini

Sassuolo

C. Chiossi - E. Littera - C. Zanacca

Pavullo nel Frignano

A. Bongiovanni - B. Guidi - M. Mastinu

Bologna

AOSP BOLOGNA

S.Orsola-Malpighi - BO

F. Bedetti - I. Bosi - M. Capelli - P. Calderoni - A.G. Cimatti - G. Cocchi *- L. Conti - T. Ghi - S. Gualdi - F. Picchio - G. Pilu - M.C. Pittalis - D. Prandstraller - N. Rizzo - G. P. Salvioli - G. Simonazzi - F. Vitali

AUSL BOLOGNA

Porretta Terme

E. Deliu - A. Perri - A. Perrone

Bentivoglio

F. Foschi - A. Petrucciani - V. Venturoli

Maggiore - BO

B. Barbieri - F. Finelli - A. Salerno - F. Sandri - A. Vancini - C. Vicinelli

Villa Regina

S. Gualdi

AUSL IMOLA

Imola

A. Baroncini - L. Castagnari - G. Gandolfi Colleoni - M. Lanari - G. Mascolo

Ferrara

AOSP FERRARA

Arcispedale S. Anna - FE

G. Astolfi *- C. Borgna - E. Calzolari *- G. Cocilovo - D. De Fazio - A. Franchella - G. P. Garani *- P. Guerrini - A. Neville *- A. Patella - F. Rivieri*- L. Tamisari - F. Vesce

AUSL FERRARA

Cento

F. Borghesani - M. Cornale - S. Dallavecchia - P. Di Donato - G. Mandrioli - D. Radi - G. Soffritti

Ospedale del Delta

F. Camerlo - C. De Felice - F. De Luca - L. Malaguti - R. Renza

Ravenna

AUSL RAVENNA

Ravenna

L. Casadio - S. Giardina - G. C. Piccinini

Lugo

A. Valenti

Faenza

M. Di Molfetta

Forlì

AUSL FORLI'

Forlì

P. Dallacasa - G. Gori - A. Lanzoni - S.M. Morini

Cesena

AUSL CESENA

Cesena

S. Mariani - M. Pasini - M. Pocecco

Rimini

AUSL RIMINI

Rimini

C. Bulletti - M. Capelli - P. Mammoliti - L. Rocchetti - N. Romeo - V. Vecchi

Repubblica di San Marino

Repubblica di San Marino

R. Baciocchi - G. Gennari - G. Iwanejko

* **Coordinamento Scientifico:** G. Astolfi, E. Calzolari, G. Cocchi, P. Ferrari, G.P. Garani, L. Garavelli, C. Magnani, N. Melli, A. Neville, F. Rivieri

INDICE

- 1. Introduzione**
- 2. Risultati 2007**
 - 2.1 Caratteristiche principali dei casi registrati nel 2007**
 - 2.2 Casi ad inquadramento nosologico noto**
 - 2.3 Casi con malformazioni multiple (polimalformati)**
 - 2.4 Distribuzione dei casi in sottogruppi di malformazione per provincia di nascita e di residenza**
- 3. Sorveglianza delle malformazioni congenite**
- 4. Diagnosi prenatale e malformazioni congenite**
- 5. Confronto IMER-EUROCAT**
 - 5.1 Confronto tra gruppi di malformazioni**
- 6. Report speciale EUROCAT sui difetti cardiaci in Europa (2000-2005)**
- 7. Prevenzione “primaria” delle malformazioni congenite**
 - 7.1 What is “Primary prevention” of congenital anomalies? H. Dolk (EUROCAT)**
 - 7.2 Il “Network italiano promozione acido folico per la prevenzione primaria dei difetti congeniti”, risultati e prospettive. Convegno annuale Roma 9 ottobre 2009 (ISS)**
- 8. Congenital Anomaly News (Amanda Neville)**
- 9. Contributi scientifici del Convegno IMER 27 marzo 2009**

1. Introduzione

Il Convegno e il rapporto annuale rappresentano i momenti in cui il Registro IMER presenta i dati di attività, condivide con i numerosi referenti le valutazioni sui risultati raggiunti e le principali collaborazioni in atto e definisce i progetti di formazione, informazione e ricerca.

Nell'anno intercorso è stata posta particolare attenzione alla definizione di collegamenti con flussi informativi regionali. Oltre al già collaudato collegamento con il flusso del CeDap e delle interruzioni di gravidanza, è stato istituito un collegamento con il registro regionale delle malattie rare e con il flusso della farmaceutica.

Il confronto con il registro delle malattie rare è molto rilevante perché le malformazioni congenite rappresentano uno dei gruppi più frequenti di patologie per le quali viene richiesta l'esenzione con rilevanti implicazioni di sanità pubblica. La collaborazione che si è instaurata si è concretizzata con la richiesta di presentazione del Registro IMER al convegno della malattie rare organizzato dalla Regione tenutosi a Bologna il 27 Febbraio 2010 e con la presenza dei responsabili del registro regionale malattie rare al convegno IMER 2010 dedicato alle malformazioni rare.

Il collegamento con il servizio della farmaceutica regionale rappresenta un'importante occasione di confronto e una possibilità di studio più approfondito sull'esposizione a farmaci in gravidanza. La collaborazione con questo servizio ha reso possibile anche la partecipazione a studi collaborativi internazionali su farmaci specifici come gli antiepilettici.

Il Report 2007 presenta, oltre ai consueti risultati sulla epidemiologia delle malformazioni congenite in Regione, anche 3 contributi specifici che rappresentano altrettanti approfondimenti sulle tematiche delle malformazioni congenite.

Il primo contributo è il Rapporto speciale sui difetti cardiaci in Europa (2000-2005) prodotto in collaborazione con il coordinamento dei Registri europei Eurocat. Il Report presenta una revisione della epidemiologia dei difetti cardiaci in Europa in termini di prevalenza di nati vivi con difetto cardiaco, proporzione di soggetti sottoposti ad intervento chirurgico, mortalità fetale e perinatale e frequenza dei diversi sottotipi di difetti cardiaci. Il Report è stato concepito come un contributo al progetto “Global Burden of Disease, Injuries and Risk Factors” (GBDIRF) 2007-2010, guidato dal WHO e dalle Università di Harvard, Washington, Johns Hopkins e Queensland.

Le cardiopatie congenite costituiscono il gruppo più numeroso di difetti congeniti, rappresentando circa un terzo dei casi di anomalie congenite maggiori identificate, in diagnosi prenatale o nella prima infanzia in Europa. I grandi progressi raggiunti negli ultimi decenni nel trattamento chirurgico e farmacologico, hanno portato alla diminuzione della mortalità e morbilità. Contemporaneamente numerosi fattori di rischio ambientale come lo stato socioeconomico, la presenza di malattie infettive o croniche materne, l'assunzione di farmaci in gravidanza, l'esposizione a inquinanti ambientali e la carenza di fattori nutritivi sono stati associati alle cardiopatie congenite in numerose ricerche suggerendo la possibilità di una prevenzione primaria.

L'attenzione alla possibilità di prevenzione primaria delle malformazioni congenite è oggetto di riflessione tra coloro che si occupano del problema anche per le importanti ripercussioni di sanità pubblica e rappresenta il secondo approfondimento proposto nel Report.

Viene presentato un articolo, pubblicato su Lancet (2009; 1; 374 (9687): 378) che presenta la riflessione di Eurocat sulla definizione di prevenzione primaria e sulle implicazioni che questa definizione può avere per i Registri.

Un secondo articolo riporta quanto presentato al convegno annuale 2009 dell'ISS dal network italiano promozione acido folico per la prevenzione primaria dei difetti congeniti.

Il Network Italiano Promozione Acido Folico per la Prevenzione Primaria dei difetti congeniti nasce nel 2004 con l'intento di riunire enti di ricerca, associazioni di pazienti (segnatamente l'associazione dei cittadini con spina bifida e loro famiglie, ASBI), società scientifiche, università, medici, personale sanitario e altre istituzioni, al fine di promuoverne la collaborazione e condividere strategie di azione. Gli obiettivi del Network, oltre al tema principale della prevenzione primaria dei difetti congeniti mediante acido folico, si sono estese a comprendere gli aspetti nutrizionali e le strategie per promuovere un corretto apporto alimentare di folati, in accordo con l'evoluzione dell'argomento a livello europeo ed internazionale.

Il terzo contributo presenta il servizio di aggiornamento bibliografico iniziato nel 2009 che riporta, con scadenza mensile, una selezione guidata di articoli sulle anomalie congenite pubblicati su riviste nazionali e internazionali. La revisione bibliografica è disponibile sul sito del Registro IMER (<http://www.registroimer.it/>) e, per quanto riguarda il 2009, nell'allegato CD al Report. Questo servizio ci sembra rappresentare una buona opportunità di aggiornamento per tutti i partecipanti al Registro.

Il convegno 2010 presenta anche l'opportunità di consegnare ad ogni centro partecipante un Report personalizzato della propria casistica inviata al Registro centrale per il periodo di partecipazione allo studio. Si è pensato in questo modo di dare ad ogni centro l'opportunità di valutare l'importante contributo allo studio sia con i propri dati sia con la possibilità di mettere in evidenza le peculiarità locali e le connessioni del registro con le diverse specialità mediche.

2. Risultati 2007

L'integrazione del flusso IMER con il Certificato di Assistenza al Parto (CedAP) ha permesso di ottenere la completa copertura dei 31 punti nascita della Regione Emilia-Romagna e della Repubblica di San Marino, per un totale 40.662 nati sorvegliati (Tabella 1).

Tabella 1: Denominatori 2007 (fonte CedAP e Repubblica di San Marino)

Denominatori (2007)	N.
Totale nati	40.662
Nati vivi	40.548
Nati morti	114 (2,8 % o)

I casi con malformazioni congenite registrati dall'integrazione dei flussi sono stati 765 (566 nati vivi, 4 nati morti e 195 interruzioni di gravidanza) con una prevalenza alla nascita pari a 18,8 per 1.000 (Tabella 2). Nel 57,3% dei 199 casi nati morti/interrotti è stato riportato un riscontro autoptico. E' stato inoltre segnalato un aborto spontaneo con malformazione non considerato, in accordo ai criteri EUROCAT, nelle successive elaborazioni.

La natimortalità registrata tra i nati sorvegliati (114/40.662 fonte CedAP) è risultata pari al 2,8 per 1.000 (Tabella 1). Tra i 114 nati morti è stata segnalata la presenza di malformazioni congenite in 4 casi (4/114; 3,5%).

Tabella 2: Natimortalità e mortalità neonatale precoce nei casi malformati

Casi malformati (fonte IMER e CedAP)	N.
Nati vivi	566
Nati morti	4
IVG (interruzione di gravidanza)	195
Totale	765
Mortalità postnatale (fonte IMER)	N.
Deceduti entro la 1° settimana	6
Deceduti dopo la 1° settimana	6
Deceduto in data non rilevata	2

Nei 765 casi sono stati rilevati 1.112 difetti con rapporto malformazioni/malformati pari a 1,5 (Tabella 3).

Tabella 3: Caratteristiche principali dei casi registrati nel 2007

N. casi con malformazione	N.	Prevalenza %	N. difetti	Rapporto Malformazioni Malformati
Totale casi	765	18,8	1.112	1,5
Isolati	527	13,0	630	1,2
Associati	238	5,8	482	2,0
Malformati multipli	45	1,1	140	3,1
Cromosomici*	131	3,2	207	1,6
Condizioni note*	62	1,5	135	2,2

* Inquadramento nosologico noto

2.1 Caratteristiche principali dei casi registrati nel 2007

In accordo a quanto è definito dal manuale IMER (<http://www.registroimer.it/>), i 765 casi identificati sono stati classificati in isolati (527; 13,0 per 1.000) e associati ad altre anomalie congenite (238; 5,8 per 1.000). I casi associati sono stati ulteriormente suddivisi in condizioni riconducibili a patologia cromosomica (131; 3,2 per 1.000), a condizioni note (62; 1,5 per 1.000) e soggetti con malformazioni multiple non altrimenti classificabili (45; 1,1 per 1.000) (Tabella 3).

L'integrazione dei dati IMER con il flusso informativo regionale sulla rilevazione delle interruzioni di gravidanza ha permesso di individuare 195 casi (195/765; 25,5%) interrotti a seguito di diagnosi prenatale di malformazione congenita (Tabelle 2 e 4). In 134 interruzioni (68,7%) è stata rilevata la presenza di più anomalie congenite, la maggior parte delle quali (89/134; 66,4%) è rappresentata da anomalie cromosomiche (Tabella 4).

Tabella 4: Casi isolati e associati per tipo di nascita

Tipo di nascita	Isolati		Associati			Totale*		
	N.	%	Multipli	Cromosomici	Condizioni Note		N.	%
Nati	465	81,6	32	42	31	105	18,4	570
IVG	62	31,3	13	89	31	134	68,7	195
Totale	527	68,8	45	131	62	239	31,2	765

Nelle 568 gravidanze gemellari rilevate in Regione (14,0 per 1.000 parti), di cui 554 bigemine e 14 trigemine, sono stati identificati 34 casi malformati (Tabella 5) con una prevalenza di malformati pari al 29,6 x 1.000.

Tabella 5: Distribuzione dei casi per sesso e genere del parto (singolo/gemello)

Sesso	N.
Maschi	446
Femmine	287
Sesso indeterminato	1
Sesso non rilevato*	31
Sex ratio	1,6
Gemellarità	
Singoli	731
Gemelli	34

* Tutte interruzioni di gravidanza

Commento:

La prevalenza delle malformazioni congenite per il 2007 (18,8%) è inferiore a quanto atteso secondo quanto rilevato negli anni precedenti (valore di riferimento 20,0%).

L'analisi delle prevalenze nei sottogruppi di malformazione ha permesso di attribuire la diminuzione della prevalenza alla mancata segnalazione di casi con cardiopatia congenita isolata (prevalentemente difetti interatriali e interventricolari di piccole dimensioni) e di altre malformazioni congenite non facilmente rilevabili in relazione alla precoce dimissione ospedaliera dei nati.

Si conferma il problema della mancata segnalazione di malformazioni congenite nei nati morti.

2.2 Casi ad inquadramento nosologico noto

Le patologie ad inquadramento nosologico noto sono riportate nelle Tabelle 6 - 10.

Tra i 765 casi identificati, 131 (17,1%) presentavano un'anomalia cromosomica (Tabella 6). In accordo con le indicazioni EUROCAT, le condizioni malformative riconducibili a microdelezioni cromosomiche sono considerate tra le condizioni note sindromiche e non tra quelle cromosomiche.

Tabella 6: Casi con anomalia cromosomica

Anomalia Cromosomica	Nati	Interrotti	Totale
Trisomia 21 (Età media materna)	25 (33,8)	54 (36,9)	79 (36,0)
Trisomia 18 (Età media materna)	2 (35,5)	10 (39,0)	12 (38,4)
Trisomia 13 (Età media materna)	1 (41,0)	9 (38,3)	10 (38,6)
Monosomia X (S. di Turner)	4	4	8
Trisomie degli autosomi	1	6	7
XXY (S. di Klinefelter)	3	4	7
Altre anomalie cromosomiche	3	2	5
Traslocazioni sbilanciate autosomi	2	0	2
Delezione degli autosomi	1	0	1
Totale (Età media materna)	42 (33,3)	89 (37,0)	131 (35,8)

In 104 casi (104/131; 79,4%) l'anomalia cromosomica è stata rilevata in corso di gravidanza. A seguito della diagnosi prenatale, in 89 casi (89/104; 85,6%) la gravidanza è stata interrotta e in 15 casi (4 Monosomie X, 3 XXY, 2 XYY, 2 Riarrangiamenti autosomi, 1 Trisomia 21, 1 Trisomie, 1 XXX, 1 Inversione pericentromerica Y,) la gravidanza è proseguita.

Tra i 131 casi di patologia cromosomica (3,2 per 1.000), sono stati identificati 79 casi (60,3%) di Trisomia 21 con una prevalenza del 1,9 per 1.000.

Nei casi di Trisomia 21 l'età media materna è stata pari a 36,0 anni (D.S. 5,0) con un minimo di 19 anni e un massimo di 46.

Tabella 7: Casi con Trisomia 21 per tipo di nascita ed età materna

Tipo di nascita	Età materna*				Totale *	%
	<=34 anni	%	>=35 anni	%		
Nati	10	41,7	14	58,3	24	100
IVG	13	24,1	41	75,9	54	100
Totale	23	29,5	55	70,5	78	100

* In 1 caso non è stata rilevata l'età materna

In Tabella 8 è riportata la distribuzione dei casi con Trisomia 21 tra le madri con cittadinanza italiana e straniera.

Il 12,6% (10/79) dei casi con Trisomia 21 hanno madre con cittadinanza straniera di cui 7 (7/10; 70,0%) con età pari o superiore a 35 anni.

Tabella 8: Casi con Trisomia 21 - Cittadinanza delle madri ed esito della gravidanza

Cittadinanza	Nati	%	IVG	%	Totale	%
Italiana	19	27,6	50	72,4	69	100
Straniera	6	60,0	4	40,0	10	100
Totale	25	31,7	54	68,3	79	

In Tabella 9 è presentata la distribuzione per residenza materna dei casi con Trisomia 21 nella nostra Regione.

Tabella 9: Distribuzione per residenza materna dei casi con Trisomia 21

Residenza Materna*	Nati	IVG	Totale	Prevalenza %	Denominatori **	% madri età >=35 **
Piacenza	1	4	5	2,5	2.012	28,3
Parma	1		1	0,3	3.677	30,0
Reggio Emilia	4	1	5	0,9	5.381	26,2
Modena	2	6	8	1,2	6.487	28,5
Bologna	4	12	16	1,9	8.242	35,1
Ferrara	1	6	7	2,9	2.415	32,0
Ravenna	1	8	9	2,7	3.336	29,7
Forlì/Cesena	6	2	8	2,3	3.436	30,1
Rimini	2	1	3	1,2	2.607	31,2
Totale Regione	22	40	62	1,6	37.593	30,4
San Marino	0	3	3	10,3	292	n.r.
Extra Regione	2	10	12	4,4	2.700	22,5
Totale	24	53	77	1,9	40.585	29,7

* Fonte IMER; in 2 casi con Trisomia 21 non è stata rilevata la residenza materna

** Fonte CedAP; in 77 casi non è stata rilevata la residenza materna

Commento:

La patologia cromosomica rappresenta il 17,1% (131/765) della casistica IMER. E' rilevante l'impatto della diagnostica prenatale collegata ad un'età materna avanzata in continuo aumento (fonte CedAP 29,7% delle madri pari o superiori a 35 anni).

Si conferma un'alta prevalenza di sindromi di Down nei casi con Trisomia 21 concepiti da madri residenti nella provincia di Ferrara e si rileva un incremento della prevalenza nei nati da madri residenti nella provincia di Ravenna.

Il rilievo di patologia cromosomica in donne di età inferiore all'età in cui è offerta la diagnosi citogenetica prenatale (30,5%; 40/131) ha confermato l'importanza dell'offerta attiva della diagnosi prenatale, come predisposto nella delibera regionale n.533 (21 Aprile 2008) nel programma percorso nascita.

In 62 casi è stata riconosciuta una condizione riconducibile a sindromi, sequenze o eziologia ambientale (Tabella 10).

Tra questi casi, 31 sono nati (50,0%) e 31 sono stati interrotti (50,0%).

Tabella 10: Casi ad inquadramento nosologico noto

Condizione nota	Nati	IVG	Totale
Displasie scheletriche	1	8	9
Embriopatie da teratogeni	2	6	8
Oloprosencefalia	1	5	6
Albinismo oculocutaneo	4	0	4
Potter	0	4	4
Pierre Robin	3	0	3
Beckwith Wiederman	2	0	2
Craniosinostosi	2	0	2
Ipotiroidismo congenito	2	0	2
Situs Inversus	1	1	2
Acardia	0	1	1
Adrenogenitale	1	0	1
Arginin succinico aciduria	1	0	1
Bande amniotiche	0	1	1
BCIE*	1	0	1
Charge	1	0	1
DiGeorge	0	1	1
Displasia oculoauriculofrontonasale	0	1	1
Distrofia Miotonica	1	0	1
Ittiosi congenita	1	0	1
Pallister Killian	0	1	1
Pena-Shokeir (Fetal Akinesia)	1	0	1
Poland	1	0	1
Prader Willi	1	0	1
Rubenstein Taybi	1	0	1
Sclerosi tuberosa	1	0	1
Shprintzen Goldberg	1	0	1
Stickler	1	0	1
Trasfusione feto fetale	0	1	1
Wiscott-Aldrich	0	1	1
Totale	31	31	62

* BCIE: Eritroderma ittiosiforme congenita bollosa

Si segnala che molte delle patologie ad inquadramento nosologico noto hanno un'eziologia genetica ad elevato rischio di ricorrenza. In particolare, sono stati registrati 3 casi con ricorrenza della stessa condizione genetica in un familiare di primo grado; un padre affetto da eritroderma ittiosiforme congenita bollosa (BCIE) e 2 fratelli affetti rispettivamente da distrofia miotonica di Steinert e una ricorrenza di sindrome di Wiscott-Aldrich. Si segnalano anche 8 casi con eziologia ambientale (4 infezioni da citomegalovirus, 2 da infezione da parvovirus, un caso con embriopatia diabetica e uno da embriopatia da antiepilettici).

Il Registro collabora dal 2007, con la rete Regionale delle malattie rare, nella rilevazione delle condizioni malformative rare.

La Tabella 11 presenta la prevalenza IMER (1978-2006) e il confronto con dati di prevalenza EUROCAT di alcune condizioni sindromiche rare.

Tabella 11: Casistica IMER-Prevalenza di Condizioni note rare selezionate (1978-2006)

Condizione	Codice OMIM	Codice rara	Geni	IMER x 10.000	EUROCAT x 10.000*
Acondroplasia	100800	RNG050	FGFR3	0.57	0.45
Apert	101200	RNG030	FGFR	0.12	0.12
Cornelia de Lange	122470	RN1410	NIPBL SMC1L1	0.15	0.19
Crouzon	123500	RNG040	FGFR2	0.11	0.26
Ellis van Creveld	236700	RNG060	EVC	0.06	< 150 casi
Fanconi anemia	227650	RDG010	FANC	0.02	< 100 casi
Holt Oram	142990	RN0930	TBX5	0.12	0.10
Meckel Gruber	249000	RN0980	MKS	0.18	0.4
Osteogenesi imperfecta	166210 166200	RNG060	COL1A1 COL1A2	0.42	0.65
TAR	274000	RN1690	TAR	0.07	-
Tanatoforo (nanismo)	187600	RNG060	FGFR3	0.25	0.35
Treacher Collins	154500	RNG040	TCOF1	0.14	0.6

Nati sorvegliati nel periodo 1978-2006: 690.751

* Periodo 1980-2006

^ Dato di letteratura

Commento:

Le condizioni ad inquadramento nosologico noto rappresentano l'8,1% di tutti i casi registrati (62/765) con una prevalenza dell'1,5 per 1.000 (62/40.662). Questo dato è superiore a quanto rilevato nella media dei registri europei ed è dovuto all'attenzione dei neonatologi/pediatrici che identificano e diagnosticano le malformazioni e alla valutazione dei casi da parte del coordinamento scientifico del Registro.

Il rilievo di una condizione a possibile eziologia genetica pone il problema della ricorrenza del/i difetti in gravidanze successive e quindi la necessità di una adeguata consulenza genetica.

2.3 Casi con malformazioni multiple (polimalformati)

Nell'anno 2007 sono stati individuati 45 soggetti (5,9%) che presentavano due o più malformazioni non riconducibili ad una patologia ad inquadramento nosologico noto (polimalformati).

La Tabella 12 presenta il numero dei difetti riscontrati nei 45 polimalformati nei quali sono state rilevate 140 malformazioni con un rapporto malformazioni/malformati pari a 3,1.

Tabella 12: Numero dei difetti nei casi con malformazioni multiple

Numero difetti	Nati	IVG	N° casi	%
2 difetti	14	7	21	46,6
3 difetti	9	1	10	22,2
4 difetti	4	3	7	15,6
>=5 difetti	5	2	7	15,6
Totale	32	13	45	100

Gli apparati più rappresentati sono: arti-muscolo scheletrico (27,1%), cardiovascolare (20,0%), apparato urinario (9,3%) seguiti dal sistema nervoso centrale (8,6%). I due più frequenti apparati coinvolti nello stesso soggetto sono rappresentati dall'associazione arti-muscolo scheletrico con sistema cardiocircolatorio (12/45 casi; 26,7%) e arti-muscolo scheletrico con malformazioni dell'orecchio, faccia e collo (6/45 casi; 13,3%).

13 casi (28,8%) sono stati interrotti a seguito di diagnosi prenatale di malformazioni multiple; tra i polimalformati 24 (53,3%) presentavano 3 o più malformazioni associate.

Le malformazioni più frequentemente riscontrate nei casi interrotti interessano in particolare gli arti-muscolo scheletrico (6/13 casi; 46,1%), il sistema cardiocircolatorio (4/13; 30,8%), l'apparato renale (4/13; 30,8%) e il sistema nervoso centrale (4/13; 30,8%)

Commento:

Le malformazioni multiple ad inquadramento nosologico non noto rappresentano il 5,9 % di tutti i casi registrati (45/765), con una prevalenza del 1,1 per 1.000 (45/40.662).

Lo studio delle anomalie multiple è un elemento importante per la sorveglianza delle malformazioni congenite dal momento che la maggioranza dei teratogeni noti ha un effetto multisistemico.

2.4 Distribuzione dei casi in sottogruppi di malformazione per provincia di nascita e di residenza

Nella Tabella 13 è presentata la distribuzione dei casi registrati nel 2007 per provincia di nascita dei casi.

Nei diversi sottogruppi sono inclusi casi che presentano la malformazione come condizione isolata mentre malformati con più difetti associati sono considerati, in rapporto all'eziologia, tra i sottogruppi cromosomici, polimalformati o condizioni note.

La prevalenza dei malformati nella regione è pari al 18,8 per 1.000. L'analisi per provincia di nascita evidenzia un valore massimo (28,8 per 1.000) a Bologna ed un valore minimo (10,6 per 1.000) a Ravenna.

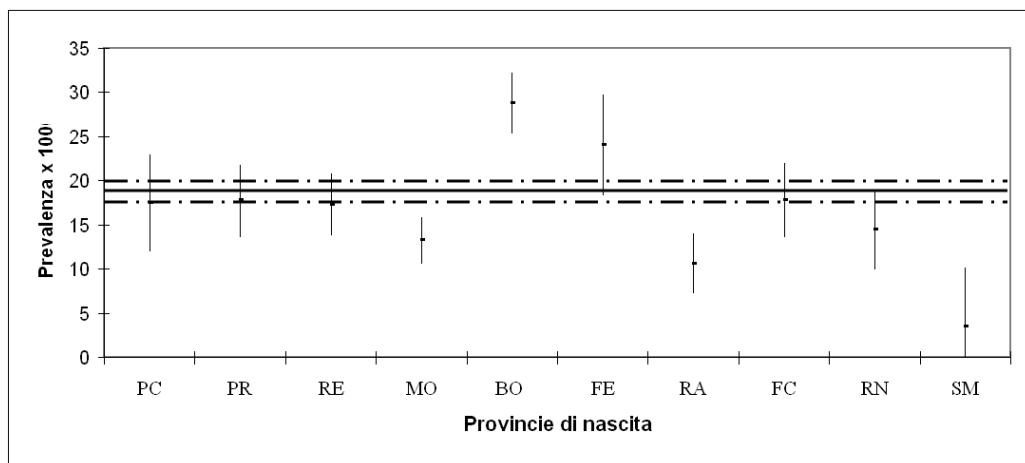
Tabella 13: Casi identificati - Distribuzione in sottogruppi per provincia di nascita

Provincia di nascita/ Sottogruppi	PC	PR	RE	MO	BO	FE	RA	FC	RN	SM	Totale	Prev. %o 1996 1999
S.n.c.	1	3	2	2	20	4			4		36	0,9 1,1
Occhio				1	1						2	0,0 0,1
Orecchio		2		2	1	4			4	1	14	0,3 0,4
Cardiovascolare	13	4	33	10	42	13	3	11	13		142	3,5 4,8**
Respiratorio				1	4						5	0,1 0,1
Labiopalatosc.	2	4		7	14	1	2	3	5		38	0,9 0,8
Digerente	1	11	2	1	7	1	1	2			26	0,6 0,7
Genitali	2	4	4	9	14	8	3	5	8		57	1,4 1,8
Urinario	3	8	13	7	20	7	2	4	1		65	1,6 2,1*
Arti-musc.schel.	3	13	9	21	30	9	5	2	7		99	2,4 2,6
Tegumenti		1				1			3		5	0,1 0,2
Altre malformaz.	2	3	10	1	13	3			3		35	0,9 0,7
Cromosomici	9	4	8	9	55	13	13	18	2		131	3,2 2,8
Polimalformati.	1	4	5	9	17	1	4	4	2		47	1,2 1,4
Condizioni Note	1	9	6	16	20	3	3	4		1	63	1,5 2,0*
Totale	38	70	92	96	259	67	36	67	39	1	765	2.210
Nati	2.184	3.946	5.333	7.256	8.994	2.789	3.407	3.760	2.701	292	40.662	102.790
Prevalenza %o	17,4	17,7	17,3	13,2	28,8	24,0	10,6	17,8	14,4	3,4	18,8	21,5**

** P<0,01 *P<0,05

La Figura 1 presenta le prevalenze provinciali nell'anno 2007 dei casi malformati nati in Regione, con relativi limiti di confidenza (95%) rispetto alla prevalenza di riferimento.

Figura 1: Confronto tra le prevalenze nelle province di nascita e media regionale nel 2007



In Tabella 14 è presentata la distribuzione dei casi per provincia di residenza materna.

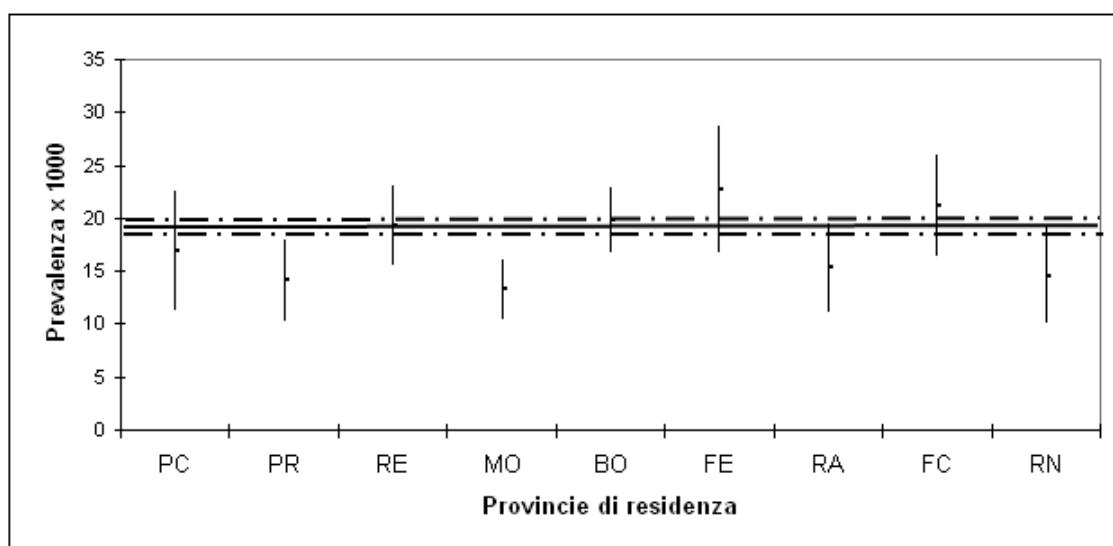
Tabella 14: Casi identificati - Distribuzione in sottogruppi per provincia di residenza

Provincia di residenza* /Sottogruppi	PC	PR	RE	MO	BO	FE	RA	FC	RN	RER [^]	Extra RER **
S.n.c.	1	2	1	2	14	2	1	6		29	7
Occhio				1	1					2	
Orecchio		2		2	2	2		2	1	11	2
Cardiovascolare	10	5	39	11	18	10	4	13	13	123	17
Respiratorio				1	1	1	1			4	1
Labiopalatoschisi	2	1	2	5	13	2	3	2	4	34	3
Digerente	1	6	4		6	1		3		21	5
Genitali	2	4	5	7	12	3	6	5	8	52	5
Urinario	3	8	10	8	11	7	3	7		57	6
Tegumenti	3	11	15	15	21	6	8	4	6	89	10
Arti e musc.schel.				1		1		3		5	
Altre malformaz.	3	2	8	2	10	4		3		32	1
Cromosomici	7	2	8	12	30	12	17	15	3	106	22
Polimalformati		4	3	8	9	2	1	6	2	35	8
Condizioni Note	2	4	9	12	14	3	7	4	1	56	4
Totale	34	52	104	86	163	55	51	73	38	656	85
Residenti	2.012	3.677	5.381	6.487	8.242	2.415	3.336	3.436	2.607	37.593	2.992
Prev. per 1.000	16,9	14,1	19,3	13,3	19,8	22,8	15,3	21,2	14,6	17,5	28,4

* In 18 casi non è stata rilevata la residenza materna

^ Regione Emilia Romagna

Figura 2: Confronto tra le prevalenze nelle province di residenza e media regionale nel 2007



L'analisi della mobilità regionale attiva delle madri (Tabella 15 e 16) evidenzia come Bologna rappresenti un polo di attrazione per l'assistenza di patologie malformative sia per madri residenti in regione (23,5%) che fuori regione (17,7%).

Tabella 15: Mobilità attiva (regionale e extra regionale) e passiva (regionale)

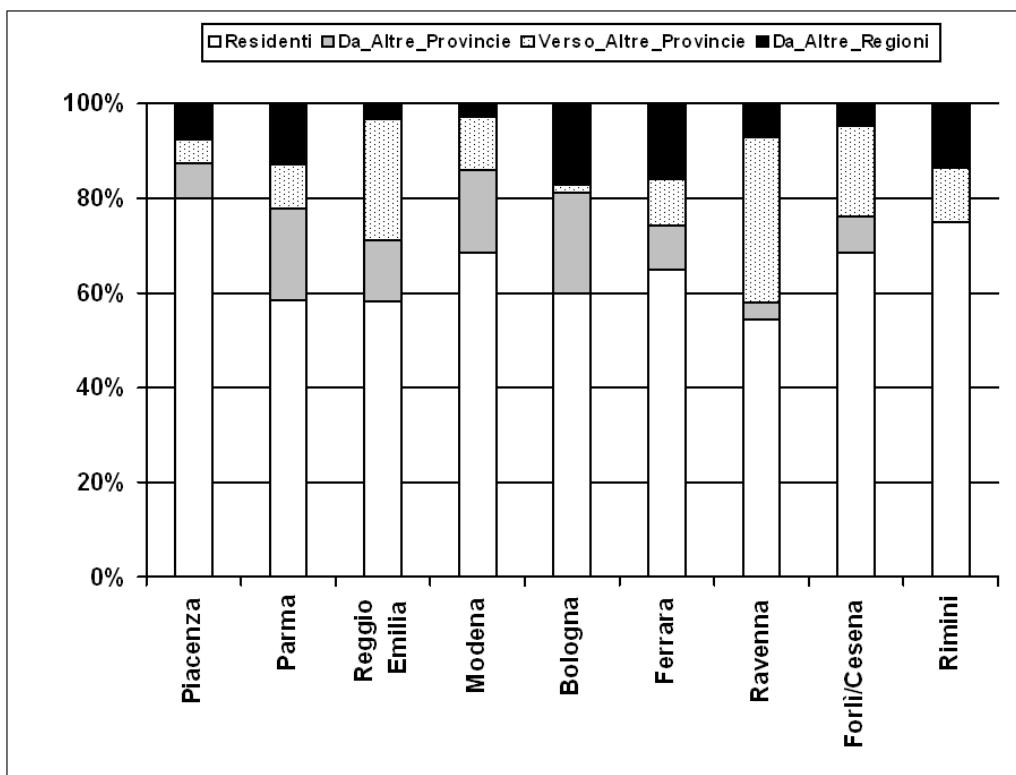
Provincia di Residenza/ Nascita	PC	PR	RE	MO	BO	FE	RA	FC	RN	RER [^]	Extra RER**	Tot.
Piacenza	32	1								33	3	36
Parma	2	45	11							58	10	68
Reggio Emilia	6	72	1				1			80	4	84
Modena		15	74	2			1			92	3	95
Bologna	1	5	10	158	7	14	12	4		211	45	256
Ferrara			1	3	48	2	1			55	12	67
Ravenna						31	2			33	4	37
Forlì/Cesena						3	57	1		61	4	65
Rimini								33		33	6	39
Totale	34	52	104	86	163	55	51	73	38	656	91	747

[^] Regione Emilia Romagna

* In 18 casi non è stata rilevata la residenza materna

Tabella 16: Percentuali di mobilità attiva e passiva

Provincia	Numero casi	Madri residenti	Verso altre province	Da altre province	Da altre regioni
Piacenza	40	32 (80,0%)	3 (7,5%)	2 (5,0%)	3 (7,5%)
Parma	77	45 (58,4%)	15 (19,5%)	7 (9,1%)	10 (13,0%)
Reggio E.	124	72 (58,1%)	16 (12,9%)	32 (25,8%)	4 (3,2%)
Modena	108	74 (68,5%)	19 (17,6%)	12 (11,1%)	3 (2,8%)
Bologna	264	158 (59,8%)	56 (21,2%)	5 (1,9%)	45 (17,0%)
Ferrara	74	48 (64,9%)	7 (9,5%)	7 (9,5%)	12 (16,2%)
Ravenna	57	31 (54,4%)	2 (3,5%)	20 (35,1%)	4 (7,0%)
Forlì/Cesena	83	57 (68,7%)	6 (7,2%)	16 (19,3%)	4 (4,8%)
Rimini	44	33 (75,0%)	0 (0,0%)	5 (11,4%)	6 (13,6%)

Figura 3: Percentuali di mobilità dei nati nelle provincie della Regione***Commento:***

Il confronto dei dati 2007 con il baseline di riferimento (1996-1999) mostra un numero di casi registrati nel 2007 (765) diverso dall'atteso (874). Questa differenza è imputabile prevalentemente ad una diminuzione di casi con cardiopatia isolata (difetti interventricolari e difetti interatriali) ed anomalie dell'apparato genitale (ipospadia di I grado) non riconoscibili immediatamente alla nascita e quindi non trasmessi data la precoce dimissione. Nell'ambito dell'apparato urinario si è registrata una diminuzione delle idronefrosi isolate rilevate in diagnosi prenatale.

Dalle Tabelle 15 e 16 si rileva che il 12,2% dei casi con anomalie congenite (91/747) proviene da madri residenti in altre regioni. Questo dato conferma la capacità attrattiva per l'assistenza delle patologie malformative dei punti nascita della nostra Regione.

Dati del rapporto nascita (CedAP 2007) riportano che circa il 4,0% di donne residenti partoriscono al di fuori della nostra regione.

3. Sorveglianza delle malformazioni congenite

In Tabella 17 è riportato il rapporto osservato/atteso per 15 malformazioni selezionate nell'anno 2007.

E' stato osservato un incremento significativo al 5% rispetto all'atteso per la palatoschisi. Nessuna spiegazione è stata fino ad ora trovata per l'incremento nonostante sia stato applicato anche il protocollo EUROCAT per gli allarmi. E' stato quindi deciso di proseguire un'attenta sorveglianza della condizione.

Tabella 17: Sorveglianza delle malformazioni congenite nel 2007 nei nati in Regione

	Base Line*	Attesi	PC	PR	RE	MO	BO	FE	RA	FC	RN	N.	Tassi	Z	P
Tot. Malformati	215,2	875,2	38	70	92	96	259	67	36	67	40	765	188,1	-3,7	P<=0,01
Malformazioni															
Anencefalia	1,85	7,5	1	1	0	0	4	2	0	0	0	8	1,97	0,17	---
Spina Bifida	3,21	13,1	0	0	0	0	6	0	0	2	0	8	1,97	-1,4	---
Idrocefalo	4,47	18,2	0	0	2	1	11	1	0	1	0	16	3,93	-0,5	---
Palatoschisi	4,38	17,8	1	1	2	4	11	1	0	3	4	27	6,64	2,18	P<=0,05
Labio-Palato	7,1	28,9	1	3	0	6	10	0	2	1	1	24	5,9	-0,9	---
Atres Esofagea	3,21	13,1	0	5	0	1	2	0	0	1	0	9	2,21	-1,1	---
Atres Ano-Ret.	2,63	10,7	0	1	1	0	3	1	0	0	0	6	1,48	-1,4	---
Ipospadia	17,9	72,8	2	4	5	10	17	8	3	6	9	64	15,74	-1	---
Onfalocele	1,85	7,5	0	0	1	1	4	0	1	1	0	8	1,97	0,17	---
Gastroschisi	0,39	1,6	0	0	0	1	2	0	0	0	0	3	0,74	1,12	---
Polidattilia	7,1	28,9	2	3	5	9	8	2	2	1	5	37	9,1	1,51	---
Sindattilia	3,31	13,5	0	3	4	2	1	3	0	1	1	15	3,69	0,42	---
Ass. Rid. Arti	4,67	19	1	2	4	2	7	2	0	0	0	18	4,43	-0,2	---
Osteo-Displasia	2,43	9,9	0	1	3	3	1	0	1	0	0	9	2,21	-0,3	---
Trisomia 21	16,4	66,7	6	3	5	6	30	7	8	12	2	79	19,43	1,51	---

* Periodo di riferimento 1996-1999, baseline e tassi x 10.000

4. Diagnosi prenatale e malformazioni congenite

Il registro IMER, in accordo con le linee guida di EUROCAT, pone attenzione alla diagnosi delle malformazioni congenite in epoca prenatale.

Con il termine diagnosi prenatale viene intesa la capacità di individuare patologie malformative con l'utilizzo di indagini strumentali e di laboratorio nel corso dell'intera gravidanza. I metodi per effettuare la diagnosi prenatale includono l'ecografia fetale, le indagini biochimiche, citogenetiche e molecolari effettuate su materiale fetale (ottenuto mediante prelievo di villi coriali, amniocentesi, funicolocentesi o altri tessuti). Su indicazioni di EUROCAT, il Registro IMER pone attenzione all'epoca in cui è avvenuto il riconoscimento delle anomalie congenite, al risultato (positivo o negativo) delle metodiche diagnostiche utilizzate e all'esito della gravidanza.

I registri di malformazioni congenite italiani, su richiesta di EUROCAT, hanno fornito informazioni sulle linee di condotta ufficiali in Italia relative ai protocolli di accesso agli esami di laboratorio e di diagnostica strumentale per le donne in stato di gravidanza ed a tutela della maternità, indicati nel Decreto Ministeriale del 10 Settembre 1998 pubblicato nella Gazzetta Ufficiale n. 245 del 20-10-1998.

Nei 765 casi rilevati nel 2007, in 306 (40,0%) l'anomalia congenita è stata rilevata in corso di gravidanza. In 111 casi (36,3%) la gravidanza è stata portata a termine e in 195 (63,7%) la gravidanza è stata interrotta (Tabella 18).

In 53 casi (47,7%) dei 111 nati vivi la malformazione è stata accertata prima della 24^a settimana di gravidanza.

Tabella 18: Nati e interrotti con malformazione rilevata in corso di gravidanza

Tipo di nascita	N.	%
Nati	111	36,3
IVG	195	63,7
Totale	306	100

Di seguito vengono riportate alcune tabelle elaborate da EUROCAT, basate sui dati forniti dai registri europei nel periodo 2003-2007 nei quali l'informazione relativa alla diagnosi prenatale era nota almeno nell'80% dei casi (Tabelle 19-20). Le tabelle EUROCAT riportate sono aggiornate al Gennaio 2010.

Le malformazioni selezionate, esclusi i casi cromosomici, sono le seguenti:

- Anencefalia
- Spina bifida
- Trasposizione delle grosse arterie -TGA
- Cuore sinistro ipoplasico
- Gastroschisi
- Agenesia renale bilaterale

Casi cromosomici:

- Trisomia 21

Tabella 19: Diagnosi prenatale di **malformazioni selezionate** nei registri EUROCAT (2003-2007)

Registri	Casi totali	Casi diagnosticati prenatalmente	Nati vivi diagnosticati prenatalmente (%)	Nati morti diagnosticati prenatalmente (%)	IVG (%)
Anencefalia	666	640 (96%)	102 (15%)	38 (6%)	500 (75%)
Spina bifida	1292	877 (68%)	395 (31%)	24 (2%)	458 (35%)
TGA*	810	269 (33%)	219 (27%)	4 (0%)	46 (6%)
Cuore sn ipolasico	612	400 (65%)	184 (30%)	9 (1%)	207 (34%)
Gastroschisi	582	485 (83%)	414 (71%)	14 (2%)	57 (10%)
Agenesia renale	255	209 (82%)	64 (25%)	16 (6%)	129 (51%)
Trisomia 21	5096	2726 (53%)	343 (7%)	31 (1%)	2352 (46%)

* Trasposizione grosse arterie

Tabella 20: Diagnosi prenatale di **anencefalia** nei registri EUROCAT (2003-2007)

Registri	Casi totali	Casi diagnosticati prenatalmente	Nati vivi diagnosticati prenatalmente (%)	Nati morti diagnosticati prenatalmente (%)	IVG (%)
Styria (Austria)	8	8 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	8 (100%)
Hainaut (Belgium)	12	12 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	12 (100%)
Zagreb (Croatia)	5	3 (60%)	0 (0%)	0 (0%)	3 (60%)
Odense (Denmark)	12	12 (100%)	0 (0%)	1 (8%)	11 (92%)
Isle de la Reunion (France)	41	39 (95%)	0 (0%)	1 (2%)	38 (93%)
Paris (France)	80	80 (100%)	3 (4%)	0 (0%)	77 (96%)
Mainz (Germany)	6	6 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	6 (100%)
Emilia Romagna (Italy)	40	38 (95%)	1 (2%)	3 (8%)	34 (85%)
Tuscany (Italy)	25	25 (100%)	3 (12%)	1 (4%)	21 (84%)
Malta	2	2 (100%)	1 (50%)	1 (50%)	-
N Netherlands (NL)	14	14 (100%)	3 (21%)	2 (14%)	9 (64%)
Poland	119	102 (86%)	82 (69%)	20 (17%)	-
S Portugal	12	11 (92%)	0 (0%)	0 (0%)	11 (92%)
Barcelona (Spain)	28	28 (100%)	1 (4%)	2 (7%)	25 (89%)
Basque Country (Spain)	39	38 (97%)	1 (3%)	2 (5%)	35 (90%)
Vaud (Switzerland)	14	14 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	14 (100%)
Thames Valley (UK)	41	41 (100%)	4 (10%)	2 (5%)	35 (85%)
Wales (UK)	84	84 (100%)	1 (1%)	3 (4%)	80 (95%)
Wessex (UK)	84	83 (99%)	2 (2%)	0 (0%)	81 (96%)
Total	666	640 (96%)	102 (15%)	38 (6%)	500 (75%)

Tabella 21: Diagnosi prenatale di **spina bifida** nei registri EUROCAT (2003-2007)

Registri	Casi totali	Casi diagnosticati prenatalmente	Nati vivi diagnosticati prenatalmente (%)	Nati morti diagnosticati prenatalmente (%)	IVG (%)
Styria (Austria)	28	17 (61%)	6 (21%)	1 (4%)	10 (36%)
Hainaut (Belgium)	33	27 (82%)	2 (6%)	1 (3%)	24 (73%)
Zagreb (Croatia)	4	3 (75%)	1 (25%)	1 (25%)	1 (25%)
Odense (Denmark)	10	8 (80%)	1 (10%)	0 (0%)	7 (70%)
Isle de la Reunion (France)	61	54 (89%)	12 (20%)	1 (2%)	41 (67%)
Paris (France)	91	82 (90%)	9 (10%)	0 (0%)	73 (80%)
Mainz (Germany)	10	6 (60%)	6 (60%)	0 (0%)	-
Emilia Romagna (Italy)	55	47 (85%)	7 (13%)	1 (2%)	39 (71%)
Tuscany (Italy)	43	35 (81%)	3 (7%)	2 (5%)	30 (70%)
Malta	14	2 (14%)	2 (14%)	0 (0%)	-
N Netherlands (NL)	43	27 (63%)	9 (21%)	3 (7%)	15 (35%)
Poland	611	311 (51%)	303 (50%)	8 (1%)	-
S Portugal	14	10 (71%)	5 (36%)	0 (0%)	5 (36%)
Barcelona (Spain)	19	16 (84%)	2 (11%)	1 (5%)	13 (68%)
Basque Country (Spain)	32	31 (97%)	2 (6%)	2 (6%)	27 (84%)
Vaud (Switzerland)	14	10 (71%)	0 (0%)	0 (0%)	10 (71%)
Thames Valley (UK)	41	39 (95%)	5 (12%)	2 (5%)	32 (78%)
Wales (UK)	105	97 (92%)	13 (12%)	0 (0%)	84 (80%)
Wessex (UK)	64	55 (86%)	7 (11%)	1 (2%)	47 (73%)
Total	1292	877 (68%)	395 (31%)	24 (2%)	458 (35%)

Tabella 22: Diagnosi prenatale di **trasposizione grossi vasi** nei registri EUROCAT (2003-2007)

Registri	Casi totali	Casi diagnosticati prenatalmente	Nati vivi diagnosticati prenatalmente (%)	Nati morti diagnosticati prenatalmente (%)	IVG (%)
Styria (Austria)	25	5 (20%)	5 (20%)	0 (0%)	-
Hainaut (Belgium)	18	11 (61%)	9 (50%)	0 (0%)	2 (11%)
Zagreb (Croatia)	13	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	-
Odense (Denmark)	6	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	-
Isle de la Reunion (France)	21	16 (76%)	10 (48%)	2 (10%)	4 (19%)
Paris (France)	60	52 (87%)	48 (80%)	1 (2%)	3 (5%)
Mainz (Germany)	10	6 (60%)	5 (50%)	0 (0%)	1 (10%)
Emilia Romagna (Italy)	51	24 (47%)	21 (41%)	0 (0%)	3 (6%)
Tuscany (Italy)	42	13 (31%)	10 (24%)	0 (0%)	3 (7%)
Malta	8	1 (12%)	1 (12%)	0 (0%)	-
N Netherlands (NL)	37	8 (22%)	5 (14%)	0 (0%)	3 (8%)
Poland	323	52 (16%)	52 (16%)	0 (0%)	-
S Portugal	2	2 (100%)	2 (100%)	0 (0%)	-
Barcelona (Spain)	30	20 (67%)	14 (47%)	0 (0%)	6 (20%)
Basque Country (Spain)	30	7 (23%)	4 (13%)	0 (0%)	3 (10%)
Vaud (Switzerland)	8	6 (75%)	2 (25%)	0 (0%)	4 (50%)
Thames Valley (UK)	31	14 (45%)	10 (32%)	0 (0%)	4 (13%)
Wales (UK)	54	18 (33%)	10 (19%)	1 (2%)	7 (13%)
Wessex (UK)	41	14 (34%)	11 (27%)	0 (0%)	3 (7%)
Total	810	269 (33%)	219 (27%)	4 (0%)	46 (6%)

Tabella 23: Diagnosi prenatale di **cuore sinistro ipoplasico** nei registri EUROCAT (2003-2007)

Registri	Casi totali	Casi diagnosticati prenatalmente	Nati vivi diagnosticati prenatalmente (%)	Nati morti diagnosticati prenatalmente (%)	IVG (%)
Styria (Austria)	20	13 (65%)	12 (60%)	0 (0%)	1 (5%)
Hainaut (Belgium)	13	12 (92%)	5 (38%)	1 (8%)	6 (46%)
Zagreb (Croatia)	3	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	-
Odense (Denmark)	10	7 (70%)	1 (10%)	0 (0%)	6 (60%)
Isle de la Reunion (France)	21	19 (90%)	7 (33%)	0 (0%)	12 (57%)
Paris (France)	60	59 (98%)	16 (27%)	2 (3%)	41 (68%)
Mainz (Germany)	3	2 (67%)	1 (33%)	0 (0%)	1 (33%)
Emilia Romagna (Italy)	47	39 (83%)	14 (30%)	0 (0%)	25 (53%)
Tuscany (Italy)	29	26 (90%)	14 (48%)	0 (0%)	12 (41%)
Malta	5	1 (20%)	1 (20%)	0 (0%)	-
N Netherlands (NL)	24	15 (62%)	9 (38%)	1 (4%)	5 (21%)
Poland	189	57 (30%)	56 (30%)	1 (1%)	-
S Portugal	4	3 (75%)	0 (0%)	0 (0%)	3 (75%)
Barcelona (Spain)	16	11 (69%)	1 (6%)	0 (0%)	10 (62%)
Basque Country (Spain)	29	20 (69%)	5 (17%)	1 (3%)	14 (48%)
Vaud (Switzerland)	9	8 (89%)	0 (0%)	0 (0%)	8 (89%)
Thames Valley (UK)	23	20 (87%)	9 (39%)	0 (0%)	11 (48%)
Wales (UK)	53	46 (87%)	21 (40%)	1 (2%)	24 (45%)
Wessex (UK)	54	42 (78%)	12 (22%)	2 (4%)	28 (52%)
Total	612	400 (65%)	184 (30%)	9 (1%)	207 (34%)

Tabella 24: Diagnosi prenatale di **gastroschisi** nei registri EUROCAT (2003-2007)

Registri	Casi totali	Casi diagnosticati prenatalmente	Nati vivi diagnosticati prenatalmente (%)	Nati morti diagnosticati prenatalmente (%)	IVG (%)
Styria (Austria)	16	16 (100%)	16 (100%)	0 (0%)	-
Hainaut (Belgium)	13	12 (92%)	6 (46%)	0 (0%)	6 (46%)
Zagreb (Croatia)	5	4 (80%)	2 (40%)	0 (0%)	2 (40%)
Odense (Denmark)	4	4 (100%)	3 (75%)	0 (0%)	1 (25%)
Isle de la Reunion (France)	14	13 (93%)	12 (86%)	0 (0%)	1 (7%)
Paris (France)	28	28 (100%)	24 (86%)	0 (0%)	4 (14%)
Mainz (Germany)	11	9 (82%)	9 (82%)	0 (0%)	-
Emilia Romagna (Italy)	22	19 (86%)	12 (55%)	0 (0%)	7 (32%)
Tuscany (Italy)	16	14 (88%)	5 (31%)	0 (0%)	9 (56%)
Malta	2	2 (100%)	2 (100%)	0 (0%)	-
N Netherlands (NL)	8	6 (75%)	3 (38%)	0 (0%)	3 (38%)
Poland	201	118 (59%)	113 (56%)	5 (2%)	-
S Portugal	5	5 (100%)	4 (80%)	0 (0%)	1 (20%)
Barcelona (Spain)	9	9 (100%)	4 (44%)	1 (11%)	4 (44%)
Basque Country (Spain)	9	9 (100%)	3 (33%)	0 (0%)	6 (67%)
Vaud (Switzerland)	9	9 (100%)	6 (67%)	1 (11%)	2 (22%)
Thames Valley (UK)	22	22 (100%)	20 (91%)	0 (0%)	2 (9%)
Wales (UK)	116	114 (98%)	107 (92%)	3 (3%)	4 (3%)
Wessex (UK)	72	72 (100%)	63 (88%)	4 (6%)	5 (7%)
Total	582	485 (83%)	414 (71%)	14 (2%)	57 (10%)

Tabella 25: Diagnosi prenatale di **agenesia renale bilaterale** nei registri EUROCAT (2003-2007)

Registri	Casi totali	Casi diagnosticati prenatalmente	Nati vivi diagnosticati prenatalmente (%)	Nati morti diagnosticati prenatalmente (%)	IVG (%)
Styria (Austria)	9	9 (100%)	2 (22%)	1 (11%)	6 (67%)
Hainaut (Belgium)	10	9 (90%)	0 (0%)	0 (0%)	9 (90%)
Zagreb (Croatia)	4	3 (75%)	1 (25%)	1 (25%)	1 (25%)
Odense (Denmark)	3	2 (67%)	2 (67%)	0 (0%)	-
Isle de la Reunion (France)	10	7 (70%)	0 (0%)	0 (0%)	7 (70%)
Paris (France)	17	17 (100%)	1 (6%)	2 (12%)	14 (82%)
Mainz (Germany)	10	9 (90%)	0 (0%)	2 (20%)	7 (70%)
Emilia Romagna (Italy)	12	9 (75%)	0 (0%)	0 (0%)	9 (75%)
Tuscany (Italy)	10	9 (90%)	0 (0%)	0 (0%)	9 (90%)
Malta	4	4 (100%)	4 (100%)	0 (0%)	-
N Netherlands (NL)	11	8 (73%)	1 (9%)	1 (9%)	6 (55%)
Poland	80	52 (65%)	47 (59%)	5 (6%)	-
S Portugal	5	4 (80%)	1 (20%)	0 (0%)	3 (60%)
Barcelona (Spain)	15	14 (93%)	2 (13%)	2 (13%)	10 (67%)
Basque Country (Spain)	11	10 (91%)	0 (0%)	0 (0%)	10 (91%)
Vaud (Switzerland)	2	2 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (100%)
Thames Valley (UK)	8	8 (100%)	1 (12%)	1 (12%)	6 (75%)
Wales (UK)	19	18 (95%)	0 (0%)	1 (5%)	17 (89%)
Wessex (UK)	15	15 (100%)	2 (13%)	0 (0%)	13 (87%)
Total	255	209 (82%)	64 (25%)	16 (6%)	129 (51%)

Tabella 26: Diagnosi prenatale di **trisomia 21** nei registri EUROCAT (2003-2007)

Registri	Casi totali	Casi diagnosticati prenatalmente	Nati vivi diagnosticati prenatalmente (%)	Nati morti diagnosticati prenatalmente (%)	IVG (%)
Styria (Austria)	111	75 (68%)	8 (7%)	2 (2%)	65 (59%)
Hainaut (Belgium)	127	91 (72%)	3 (2%)	1 (1%)	87 (69%)
Zagreb (Croatia)	36	16 (44%)	0 (0%)	0 (0%)	16 (44%)
Odense (Denmark)	68	45 (66%)	1 (1%)	0 (0%)	44 (65%)
Isle de la Reunion (France)	122	86 (70%)	18 (15%)	3 (2%)	65 (53%)
Paris (France)	669	594 (89%)	28 (4%)	2 (0%)	564 (84%)
Mainz (Germany)	64	43 (67%)	8 (12%)	0 (0%)	35 (55%)
Emilia Romagna (Italy)	382	287 (75%)	25 (7%)	0 (0%)	262 (69%)
Tuscany (Italy)	240	190 (79%)	10 (4%)	1 (0%)	179 (75%)
Malta	35	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	-
N Netherlands (NL)	147	60 (41%)	6 (4%)	0 (0%)	54 (37%)
Poland	1518	114 (8%)	113 (7%)	1 (0%)	-
S Portugal	49	31 (63%)	2 (4%)	2 (4%)	27 (55%)
Barcelona (Spain)	164	143 (87%)	8 (5%)	1 (1%)	134 (82%)
Basque Country (Spain)	233	187 (80%)	2 (1%)	2 (1%)	183 (79%)
Vaud (Switzerland)	131	120 (92%)	10 (8%)	0 (0%)	110 (84%)
Thames Valley (UK)	251	160 (64%)	18 (7%)	5 (2%)	137 (55%)
Wales (UK)	367	249 (68%)	52 (14%)	5 (1%)	192 (52%)
Wessex (UK)	382	235 (62%)	31 (8%)	6 (2%)	198 (52%)
Total	5096	2726 (53%)	343 (7%)	31 (1%)	2352 (46%)

Commento:

I dati IMER relativamente alle diagnosi prenatale di malformazioni congenite selezionate si pongono sempre al di sopra dei valori medi dei Registri di EUROCAT. Questo dato conferma l'elevata capacità diagnostica dei centri di diagnosi prenatale della nostra Regione.

5. Confronto IMER-EUROCAT

Il network EUROCAT ha iniziato l'attività dal 1979 e sorveglia più di 1,5 milioni di nati per anno con una copertura del 29% dell'Europa. Attualmente partecipano al network 43 registri di malformazioni congenite da 20 paesi europei.

EUROCAT ha tra gli obiettivi di:

- fornire dati epidemiologici essenziali sulle malformazioni congenite in Europa
- facilitare una segnalazione tempestiva dell'esposizione a nuovi teratogeni
- valutare l'efficacia della prevenzione primaria
- determinare l'impatto degli screening prenatali
- rappresentare un centro di riferimento per l'informazione della patologia malformativa rivolta al personale sanitario e alla popolazione riguardo ad esposizioni ambientali od a fattori di rischio delle malformazioni congenite
- sviluppare collaborazioni per la ricerca mirate allo studio delle cause delle anomalie congenite, alla loro prevenzione e al trattamento dei bambini affetti
- agire da catalizzatore per lo sviluppo dei registri di anomalie congenite in Europa attraverso la raccolta di dati standardizzati e comparabili, condividendo le competenze e collaborando con un approccio congiunto alle problematiche della Salute pubblica europea.

Nel sito web di EUROCAT (<http://www.eurocat-network.eu/>), sono disponibili tabelle con dati di prevalenza, aggiornate semestralmente, di 80 sottogruppi di malformazioni congenite di ogni registro partecipante, con il numero dei casi malformati suddivisi per tipo di nascita (nati vivi, nati morti e interruzioni di gravidanza a seguito di diagnosi prenatale) dal 1980.

5.1 Confronto tra gruppi di malformazioni

La Tabella 27 riporta il confronto per alcuni gruppi di malformazioni, distribuiti per tipo di nascita, dei casi rilevati nel network europeo EUROCAT e nel Registro IMER nel 2007.

Tabella 27: Confronto EUROCAT e IMER tra gruppi di malformazioni (2007)

Nati sorvegliati:	EUROCAT 475.131				IMER 40.662				
Gruppi di Malformazione ^	Nati	IVG	Totale	Prev. x 10.000	Nati	IVG	Totale	Prev. x 10.000	P
Sistema Nervoso	602	572	1174	24,71	20	45	65	15,99	**
Difetti tubo neurale (DTN)	162	332	494	10,40	5	14	19	4,67	**
Occhio	154	6	160	3,37	6	1	7	1,72	
Orecchio, faccia e collo	76	11	87	1,83	0	0	0	0,00	**
Difetti cardiaci congeniti	2676	312	2988	62,89	168	22	190	46,73	**
Difetto interventric.(DIV)	1240	89	1329	27,97	91	6	97	23,86	
Respiratorio	178	64	242	5,09	8	4	12	2,95	
Schisi orofacciali	721	81	802	16,88	43	8	51	12,54	*
Sistema digestivo	616	108	724	15,24	40	4	44	10,82	*
Difetti parete addominale	206	118	324	6,82	6	7	13	3,20	**
Urinario	1078	202	1280	26,94	65	23	88	21,64	*
Genitali	760	29	789	16,61	67	3	70	17,22	
Ipospadia	670	5	675	14,21	62	2	64	15,74	
Arti	1490	170	1660	34,94	98	11	109	26,81	**
Muscolo-scheletrico	238	140	378	7,96	11	11	22	5,41	
Embriopatie da teratogeni	68	6	74	1,56	2	4	6	1,48	
S. genetiche/microdelezioni	221	55	276	5,81	10	2	12	2,95	*
Anomalie cromosomiche	762	863	1625	34,20	41	90	131	32,22	
Trisomia 21/S. di Down	501	445	946	19,91	25	54	79	19,43	

* P<0,05; ** P<0,01

Commento:

Il confronto delle prevalenze di alcuni gruppi di malformazioni osservate nel registro IMER e in EUROCAT mostra differenze significative. Alcune di queste significatività possono essere attribuite ad una nota differenza di prevalenza di alcune condizioni (DTN) in Europa, altre rappresentano una variabilità di prevalenza riscontrabile anche in altri registri europei ed oggetto della sorveglianza periodica di EUROCAT (<http://www.eurocat-network.eu/>).

6. Report speciale EUROCAT sui difetti cardiaci in Europa (2000-2005)



Special Report: Special Report:

Congenital Heart Defects in Europe 2000-2005

Published March 2009

Revised October 2009

ISBN 978-1-85923-234-7

**EUROCAT Central Registry
Room 15E12, University of Ulster**

**Newtownabbey, Co Antrim
Northern Ireland, BT37 0QB**

Tel: +44 (0)28 90366639

Fax: +44 (0)28 90368341

[Email: eurocat@ulster.ac.uk](mailto:eurocat@ulster.ac.uk)

Wesite: <http://www.eurocat-network.eu/>

Funded by the Public Health Programme of the European Commission
WHO Collaborating Centre for the Epidemiology Surveillance of Congenital Anomalies

Members of the EUROCAT Working Group:

This report was drafted by Helen Dolk and Maria Loane (EUROCAT Central Registry) with comments from the Steering Committee of EUROCAT (Ester Garne, Patricia Boyd, Lorentz Irgens, Martin Hauesler, Elisa Calzolari, Vera Nelen, Hermien de Walle).

Data were contributed and Report approved by Martin Haeusler (Austria, Styria), Vera Nelen (Belgium, Antwerp), Christine Verellen-Dumoulin (Belgium, Hainaut-Namur), Ingeborg Barisic (Croatia, Zagreb), Ester Garne (Denmark, Odense), Jean Luc Alessandri (France, Ile de la Reunion), Babak Khoshnood (France, Paris), Berenice Doray (France, Strasbourg), Annette Queisser-Luft (Germany, Mainz), Simone Poetzsch (Germany, Saxony-Anhalt), Mary O'Mahony (Ireland, Cork & Kerry), Bob McDonnell (Ireland, Dublin), Beth Ann Roch (Ireland, South East Ireland), Elisa Calzolari (Italy, Emilia Romagna), Sebastiano Bianca (Italy, Sicily), Fabrizio Bianchi (Italy, Tuscany), Miriam Gatt (Malta), Marian Bakker (Northern Netherlands), Lorentz Irgens (Norway), Anna Latos-Bielenska (Poland, Wielkopolska), Joaquin Salvador (Spain, Barcelona), Isabel Portillo (Spain, Basque Country), Marie-Claude Addor, (Switzerland, Vaud), Wladimir Wertelecki (Ukraine), Liz Draper (UK, E Midlands & S Yorkshire), Martin Ward-Platt (UK, Northern England), Patricia Boyd (UK, Thames Valley), David Tucker (UK, Wales), Diana Wellesley (UK, Wessex).

Acknowledgements:

The report was drafted in response to a draft report prepared by Bernadette Modell, based on data available on the EUROCAT web site, and was designed to extend the range of available data. EUROCAT is funded by the EU Public Health Programme.

SUMMARY STATISTICS

The total prevalence rate for non-chromosomal congenital heart disease (CHD) in Europe is 7 per 1,000 births.

The average rate of livebirths affected by CHD surviving the first week of life is 6.4 per 1,000 births. Differences between countries in perinatal mortality rates and termination of pregnancy rates associated with CHD have little impact on this rate. An estimated 6% of these babies die before the age of 1 year.

Ventricular Septal Defect (VSD) and Atrial Septal Defect (ASD) are the most frequent CHD subtypes, accounting (with Pulmonary Valve Stenosis - PVS) for approximately three-quarters of non-chromosomal CHD cases. The vast majority of these children are liveborn and survive the first week, with 7% requiring surgery. A reasonable prevalence estimate for VSD/ASD/PVS combined is 5 per 1,000 births surviving the first week of life.

The remaining quarter of CHD mainly include conditions with higher perinatal mortality, high surgery rates, and conditions for which termination of pregnancy is the outcome for a significant proportion in some countries. The rate of cases surviving the first week of life for these conditions is 1.3 per 1,000 births, of whom an estimated 80% require surgery and 7% are too severe for surgery.

The average combined CHD mortality rate (perinatal deaths + terminations of pregnancy) in Europe is currently 0.7 per 1,000 births. However, a few countries have rates 50% or more in excess of this.

The main health service needs to reduce CHD burden are primary prevention, successful early treatment (possibly involving also improved prenatal diagnosis), and ongoing care for affected children and adults.

EUROCAT is the European network of population-based registries for the epidemiologic surveillance of congenital anomalies. It started in 1979 and now surveys approximately 1.5 million births per year in Europe across 40 registries in 20 countries, nearly one third of the EU annual birth population. A standardised central database on approx 400,000 cases of congenital anomaly among livebirths, stillbirths and terminations of pregnancy for fetal anomaly is held at the EUROCAT Central Registry at University of Ulster (UK), updated every year.

The objectives of EUROCAT are:

- × To provide essential epidemiologic information on congenital anomalies in Europe
- × To facilitate the early warning of teratogenic exposures
- × To evaluate the effectiveness of primary prevention
- × To assess the impact of developments in prenatal screening
- × To act as an information and resource centre regarding clusters, exposures or risk factors of concern
- × To provide a ready collaborative network and infrastructure for research related to the causes and prevention of congenital anomalies and the treatment and care of affected children
- × To act as a catalyst for the setting up of registries throughout Europe collecting comparable, standardised data

EUROCAT is a WHO Collaborating Centre for the Epidemiologic Surveillance of Congenital Anomalies.

EUROCAT is funded by the EU Public Health Programme.

Extensive information on EUROCAT can be found on its website www.eurocat.ulster.ac.uk. This includes prevalence tables for 95 subgroups of congenital anomaly by registry, year and pregnancy outcome

(<http://www.eurocat.ulster.ac.uk/pubdata/tables.html>), as well as a series of Special Reports and scientific journal publications.

Introduction

This report has been designed as a contribution to the “Global Burden of Disease, Injuries and Risk Factors” (GBDIRF) project 2007-2010, led by the WHO and Universities of Harvard, Washington, Johns Hopkins and Queensland. Five clusters are responsible for collecting data, one of these being the Child and Maternal cluster, with a Neonatal expert sub-group consisting of five expert working groups of which the Congenital and Genetic Expert Working Group is one. EUROCAT is represented on this working group. The GBDIF project has selected three congenital anomaly subgroupings for inclusion: chromosomal anomalies, congenital heart disease, and neural tube defects. This EUROCAT Special Report focuses on congenital heart disease.

The burden of disease relating to congenital heart disease (CHD) relates to:

- x the burden to the affected child and family, and later adult, in terms of associated morbidity and impairment, reduced participation and quality of life
- x the burden to the affected child and family in terms of fetal and infant mortality, and childhood mortality
- x the continuing burden to the affected adult in terms of reduced life expectancy and quality of life
- x the burden to the health service in terms of treatment costs.

CHD constitutes the largest group of congenital anomalies, accounting for nearly one third of babies with major congenital anomalies diagnosed prenatally or in infancy in Europe. Great advances in treatment in recent decades in Europe have led to a decrease in infant mortality and an increase in children and adults with CHD. Environmental risk factors such as socio-economic status, maternal infections, drugs taken during pregnancy, nutritional factors and environmental pollution have been associated with CHD in epidemiological research, but no concerted primary prevention strategy has emerged, and the prevalence of CHD diagnosed prenatally and up to the first year of life has not declined. Instead, improving early diagnosis has led to an increase in reported prevalence

and small muscular defects with early spontaneous closure are being diagnosed neonatally.

CHD is a diverse group of conditions in terms of severity and associated morbidity and mortality. Furthermore, a proportion of cases are associated with chromosomal anomalies, and a proportion of cases have multiple malformations of different organ systems. While EUROCAT has information on associated congenital anomalies, it has no information on associated intellectual, sensory or motor impairments for which children with CHD are at higher risk. EUROCAT research in collaboration with SCPE (network of cerebral palsy registries in Europe) is for example documenting the higher risk of cerebral palsy suffered by children with CHD.

Developments in prenatal screening and diagnosis by ultrasound have led to an increasing proportion of cases being prenatally diagnosed. Screening practice and resulting detection rates

vary by country. For very severe CHD, prenatal diagnosis is in some countries followed by termination of pregnancy. For most CHD, prenatal diagnosis prompts further diagnostic investigation, gives the family and health professionals early warning, and may increase the chances of treatment success.

This report will present a brief overview of the epidemiology of CHD in Europe, in terms of the prevalence of livebirths with CHD, proportion undergoing surgery, fetal and perinatal mortality, and frequency of different types of CHD.

The figures presented here are for the period 2000-2005. Prevalence data from 1980 to 2007 can be found on the EUROCAT website at <http://www.eurocat.ulster.ac.uk/pubdata/tables.html>.

Methods

Data were extracted from the EUROCAT database, fully described in EUROCAT Guide 1.3 Instructions for the Registration and Surveillance of Congenital Anomalies (<http://www.eurocat.ulster.ac.uk/pdf/EUROCAT-Guide-1.3.pdf>). A description of all EUROCAT member registries contributing data to this Report can be found at:

<http://www.eurocat.ulster.ac.uk/memberreg/memberreg.html>.

Twenty-nine population-based registries contributed data included in this Report, as shown in Table 1. The total population coverage for 2000-2005 was 3.3 million births. Only full member registries contributing individual anonymised case data to the central database were included. Registries were excluded which had not updated their data since before 2004 (birth year) or which according to their data quality indicators (www.eurocat.ulster.ac.uk/memberreg/DQI.html) had less than 75% of EUROCAT average major malformation prevalence and less than half the EUROCAT average prevalence of selected severe CHD indicating recent problems with CHD case ascertainment.

Cases of CHD include livebirths, late fetal deaths/stillbirths from 20 weeks gestational age, and terminations of pregnancy following prenatal diagnosis of fetal anomaly of any gestational age.

Cases can have up to nine syndrome or malformation codes. The following International Classification of Disease codes are used to define cases of congenital heart disease:

Anomaly	Description Of Anomaly	ICD9	ICD10	Comments
Congenital heart disease		745, 746, 7470-7474	Q20-Q26	exclude PDA in preterm babies (<37 weeks) - ICD9: 7470; ICD10: Q250
Common arterial truncus	Presence of a large single arterial vessel at the base of the heart (from which the aortic arch, pulmonary and coronary arteries originate), always accompanied by a large subvulvar septal defect.	74500	Q200	
Transposition of great vessels	Total separation of circulation with the aorta arising from the right ventricle and the pulmonary artery from the left ventricle	74510	Q203	
Single ventricle	Only one complete ventricle with an inlet valve and an outlet portion even though the outlet valve is atretic		Q204	
Ventricular septal defect	Defect in the ventricular septum	7454	Q210	
Atrial septal defect	Defect in the atrial septum	7455	Q211	ICD9: 74550 ICD10: Q2111
Atrioventricular septal defect	Central defect of the cardiac septa and a common atrioventricular valve, incl primum ASD defects	7456	Q212	
Tetralogy of Fallot	VSD close to the aortic valves, infundibular and pulmonary valve	7452	Q213	
Tricuspid atresia and stenosis	stenosis and over-riding aorta across the VSD Obstruction of the tricuspid valve and hypoplasia of the right ventricle	7461	Q224	
Ebstein's anomaly	Tricuspid valve displaced with large right atrium and small right ventricle	7462	Q225	
Pulmonary valve stenosis	Obstruction or narrowing of the pulmonary valves which may impair blood flow through the valves	74601	Q221	
Pulmonary valve atresia	Lack of patency or failure of formation altogether of the pulmonary valve, resulting in obstruction of the blood flow from the right ventricle to the pulmonary artery	74600	Q220	
Aortic valve atresia/stenosis	Occlusion of aortic valve or stenosis of varying degree, often associated with bicuspid valves	7463 (no code for atresia)	Q230	
Hypoplastic left heart	Hypoplasia of the left ventricle, outflow tract and ascending aorta resulting from an obstructive lesion of the left side of the heart	7467	Q234	
Hypoplastic right heart	Hypoplasia of the right ventricle, always associated with other cardiac malformations	no code	Q226	
Coarctation of aorta	Constriction in the region of aorta where the ductus joins aorta	7471	Q251	
Total anomalous pulmonary venous return	All four pulmonary veins drain to right atrium or one of the venous tributaries	74742	Q262	

Cases with only patent ductus arteriosus associated with preterm birth are excluded.

Prevalence rates are calculated as follows for this report:

Livebirth prevalence rate: (no. liveborn cases)/(total births live and still) Fetal death prevalence rate: (no. fetal deaths)/(total births live and still) Termination of pregnancy (TOPFA) rate: (no. TOPFA)/(total births live and still).

Total prevalence rate = livebirth prevalence rate + fetal death prevalence rate + TOPFA prevalence rate.

Note that these rates are slightly unconventional e.g. the livebirth prevalence rates includes all births rather than just livebirths in the denominator, and the TOPFA prevalence rate does not include TOPFA in the denominator. This is to facilitate use of a standard denominator, and means that the three rates add up exactly to the total rate. Since stillbirths and TOPFA each account for less than 1% of total births, the difference with rates using “correct” denominators is minimal.

Each case is counted once only in any given prevalence rate. A case with more than one type of cardiac defect would be counted within the prevalence rate for each type.

Cases were further classified as follows:

- x Non-chromosomal: Cases without a chromosomal syndrome (ICD10 codes Q90-93, 96-99 excl Q936).
- x Isolated cardiac: Non-chromosomal cases without an additional major non-cardiac anomaly coded to a non-cardiac EUROCAT subgroup (as defined in Guide 1.3).
- x Single isolated cardiac: Non-chromosomal cases without an additional major non-cardiac anomaly and with only one of the cardiac subgroups coded. This group was defined to facilitate estimating surgery and mortality rates associated with a particular CHD type that were not affected by its association with other cardiac anomalies. This was considered sufficient for the purposes of this report which aims to estimate burden of disease in general terms, rather than describing detailed clinical outcomes for which a more clinically oriented classification would be needed. 72% of isolated CHD cases were coded to one CHD subgroup only, and thus considered “single” isolated CHD.

“Severity” of CHD subtype was classified according to the combined perinatal mortality and TOPFA rate as follows:

- x Very Severe: single ventricle, hypoplastic left heart, hypoplastic right heart, Ebstein’s anomaly, tricuspid atresia
- x Severe: Pulmonary valve atresia, common arterial truncus, atrioventricular septal defects (AVSD), aortic valve atresia/stenosis, transposition of great vessels, tetralogy of fallot, total anomalous pulmonary venous return, coarctation of aorta; without additional CHD anomalies classified as very severe.

- x VSD/ASD/PVS: Ventricular septal defect, atrial septal defect, pulmonary valve stenosis without additional CHD anomalies classified as very severe or severe. VSD only: VSD without other cardiac or non-cardiac anomalies.

Note that there are a few subtypes of CHD which are not included in any of the above severity categories, as they are not standard EUROCAT subgroups (5% of all CHD cases).

There are other schemes for the classification of congenital heart disease needing expert review of cases and consideration of specific combinations of CHD codes. Our classification schemes shown above are pragmatic, using information as coded by registries without further review.

Results and Commentary

The average reported total prevalence of CHD in Europe is 8.0 per 1,000 births, including livebirths, stillbirths and TOPFA (Table 1).

Twelve percent of these are associated with chromosomal anomalies, 7% Down Syndrome, 1% Trisomy 13 and 2% Trisomy 18. Chromosomal anomalies are particularly common among atrioventricular septal defects (57% chromosomal). The prevalence of CHD associated with chromosomal anomalies (Table 2) depends on the maternal age profile in the country (since chromosomal anomalies are much more frequent among older mothers), the proportion of chromosomal cases diagnosed prenatally followed by termination of pregnancy without there being an ultrasound examination of the heart or fetal pathology, and the proportion of chromosomal fetal deaths where a full autopsy is performed. In terms of calculating the burden of disease, it is best therefore to group chromosomal CHD with chromosomal conditions (in particular they are an important part of the burden of disease associated with Down Syndrome), rather than with CHD, and henceforth we exclude them from this analysis.

Excluding cases associated with chromosomal anomalies, the average total prevalence of CHD is 7.0 per 1,000 (Table 2), the vast majority of which are livebirths (6.6 per 1,000). The prevalence of very severe cases was 0.5 per 1,000, severe cases 1.3 per 1,000 and VSD/ASD/PVS 4.3 per 1,000 (including VSD only at 2.2. per 1,000) (Table 3). Eighteen percent of CHD cases were associated with other major non-cardiac anomalies, a similar proportion (16-21%) regardless of severity category.

Five EUROCAT countries report a CHD livebirth prevalence of above 10 per 1,000 births (Table 2): Austria (13.7), Germany (10.2), Malta (13.3), Poland (10.2) and Switzerland (11.6). Higher prevalence may be associated with a true higher risk of CHD. It may also however be associated with earlier diagnosis, more extensive prenatal ultrasound or neonatal screening, with better ascertainment by the registries of later postneonatally diagnosed cases or with more registration of the least severe cases.

- x Overall 15% of liveborn cases were reported as diagnosed (ie. first suspicion of malformation) after one month of age, but this proportion was one quarter or more in Austria, Denmark, Malta, Netherlands, Switzerland and UK (Table 2) suggesting better ascertainment of postneonatally diagnosed cases by these registries and/or later age at

diagnosis. VSD/ASD/PVS and aortic valve atresia/stenosis are the most likely CHD types to be diagnosed after the first month of life (Annex 1).

x Austria has a higher than average prevalence across all categories of severity (Table 3), but a low prevalence of VSD only, suggesting that a true higher prevalence of CHD needs to be further investigated. Switzerland and Malta both have a high prevalence of VSD/ASD/PVS (including VSD only), suggesting more registration of the least severe cases that close spontaneously. Croatia has a lower prevalence across all categories (Table 3), possibly associated with general underascertainment. The Netherlands has a low prevalence of milder CHD cases due to underascertainment of cases that may not require hospitalisation, and ascertainment has improved recently. Further investigation is needed to distinguish differences in true prevalence from diagnostic and reporting differences.

Fetal deaths from 20 weeks gestation with CHD were reported for 0.09 per 1,000 births (Table 2), ranging from 0 per 1,000 (Malta) to 0.19 per 1,000 (Ukraine). The rate of first week deaths with CHD is 0.17 per 1,000 births, or 2.7% of all livebirths with CHD. Perinatal deaths including fetal deaths and first week deaths accounted for 0.26 per 1,000 births, ranging from 0.07 (Italy) to 0.93 (Ukraine) per 1,000. The high perinatal mortality rate with CHD in the Ukraine stands out against all other countries. Since the total prevalence of CHD is not higher in Ukraine than elsewhere, the high perinatal mortality rate may be mainly associated with low treatment success. The next highest rates are 0.37-38 per 1,000 in Ireland, Malta and Netherlands, where there are no or very few terminations of pregnancy for fetal anomaly. Very low perinatal mortality rates, such as in Italy, may be associated with low autopsy rates or poor cause of death recording.

A separate analysis was made for deaths in the first year of life but after the first week for 2005-6. This information was known for all CHD cases by five registries (Odense, Dublin, SE Ireland, N Netherlands, N England). The data suggest that approximately 6% of babies surviving the first week with CHD died within the first year, an average prevalence of such deaths of 0.4 per 1,000 births, greater than the prevalence of first week deaths.

TOPFA associated with non-chromosomal CHD were more frequent than perinatal mortality, at 0.39 per 1,000, but this also varied more strongly between countries (Table 2). The TOPFA rate was 0 in Ireland, Malta, and Poland; varying up to 0.4 to 0.5 per 1,000 in Germany, Switzerland, Spain and UK; with a maximum of 1.06 per 1000 in France (Table 2). CHD cases which have other major non-cardiac anomalies accounted for nearly half of TOPFA cases. To some extent, this variation will reflect differences in prenatal screening and diagnosis between countries. It also reflects the frequency with which prenatal diagnosis results in termination of pregnancy, and there are also be some differences in definition and practice regarding the distinction between a late fetal death and a termination of pregnancy.

The high perinatal mortality and TOPFA rates are found among the rare CHD types. Two types of CHD result in a fetal death rate over 10% when present as single isolated anomalies: single ventricle, and Ebstein's anomaly (Table 4). Single ventricle and hypoplastic left heart are associated with particularly high first week deaths rates (15% each). Overall, perinatal mortality

is high for single ventricle (26.7%), Ebstein's anomaly (19.8%), and Hypoplastic Left Heart (17.2%). Hypoplastic left heart contributed one quarter of all cardiac perinatal deaths. Termination of pregnancy (TOPFA) rates by single isolated subtype were generally very low except for single ventricle (40%), Tricuspid atresia and stenosis (22.8%), Ebstein's anomaly (18.8%), hypoplastic left heart (38.8%) and hypoplastic right heart (31.3%). Thus TOPFA is mainly performed for CHD with high risk of perinatal mortality. Whereas countries differed in their overall TOPFA rates, they generally performed TOPFA for the same range of CHD subtypes, with the exception of France which additionally had a TOPFA rate of 32-33% for pulmonary valve atresia and aortic valve atresia/stenosis when present as single isolated cardiac anomalies (data not shown).

Two registries, Vaud (Switzerland) and Odense (Denmark) could provide data on surgery for liveborn cases for the years 2005-6, as this variable was only introduced in EUROCAT in 2005. One percent of CHD cases were judged too severe for surgery. Overall, 17% of cases of isolated CHD who survived the first week of life had surgery (a prevalence of isolated CHD requiring surgery of 1.4 per 1,000 births), but this varied enormously by type, with many of the less frequent types usually resulting in surgery, whereas the surgery rate for isolated VSD/ASD/PVS was only 7% (higher in PVS than VSD and ASD). The surgery rate in isolated CHD cases other than isolated VSD/ASD/PVS was 82%, and 7% were too severe for surgery. These data on surgery are probably fairly representative of the European situation, whereby surgery is not normally conducted on less severe isolated CHD anomalies.

Recommendations Regarding European Burden of Disease Estimates for GBDIRF Project.

The livebirth prevalence rate for non-chromosomal CHD in Europe is 6.6 per 1,000 births. It is possible that some areas experience up to twice this rate, but geographic differences in reported livebirth prevalence may be mainly diagnostic and reporting differences. There is some evidence in the literature of socioeconomic differences in CHD prevalence; while it is possible these may translate into differences between

countries, such differences cannot be seen within Europe against the “noise” of variation in diagnostic and reporting factors.

The average rate of livebirths surviving the first week of life is 6.4 per 1,000 births. Differences between countries in perinatal mortality rates and termination of pregnancy rates associated with CHD have very little impact on this rate. An estimated 6% of these babies die before the age of 1 year.

VSD and ASD are the most frequent CHD subtypes, accounting (with PVS) for approximately three-quarter of CHD cases. The vast majority of these children are liveborn and survive the first week, and less than 10% require surgery. A reasonable prevalence estimate for VSD/ASD/PVS combined is 5 per 1,000 births surviving the first week.

The remaining quarter of CHD mainly include conditions with higher perinatal mortality, high surgery rates, and conditions for which termination of pregnancy is the outcome for a significant proportion in some countries. The rate of cases surviving the first week of life is 1.3 per 1,000, of whom an estimated 80% require surgery and 7% are too severe for surgery. We recommend that an average weighting for impact on quality of life for surviving cases be derived for this group and for VSD/ASD/PVS separately.

The average combined CHD mortality rate (perinatal + TOPFA) in Europe is currently 0.7 per 1,000 births. However, Ukraine has a higher rate of 1.0 per 1,000 due to a high perinatal mortality rate, which may be more representative of other non-EUROCAT countries with similar health services to Ukraine. France also has a higher mortality rate of 1.3 per 1,000 due to a high termination of pregnancy rate, associated also with more terminations being performed for cases who would otherwise have survived the first week of life.

Terminations of pregnancy are mainly performed for CHD with high perinatal mortality. We recommend that in terms of burden of disease, the GBDIRF project should treat fetal deaths, first week deaths and terminations of pregnancy with CHD very similarly. If a perinatal death is given a greater impact weighting than a surviving severe CHD case, then this will result in a country with more terminations have a greater estimated burden of disease associated with CHD than a country with less terminations. In order to reflect societal choices in terms of quality of life of the child and family, it may be best to cap the impact of a TOPFA on burden of disease at that of a surviving case of severe CHD.

The main health service needs in relation to CHD are primary prevention, successful early treatment, and ongoing care for affected children and adults. Termination of pregnancy is not

currently, and is unlikely to become, a major health service impact on CHD burden. Improved prenatal diagnosis may have the potential to improve early treatment success further in Europe.

Conclusion

Congenital heart disease is the most frequent group of major congenital anomalies, with a total prevalence of 7.0 per 1,000 births. The majority survive the first week of life, of whom an estimated one in six require surgery. Although perinatal deaths and terminations of pregnancy for fetal anomaly are infrequent in relation to livebirths with CHD, they are a major cause of fetal and perinatal mortality, with a combined mortality of 0.7 per 1,000 births, varying between countries.

Further Relevant Information

The EPICARD study (Epidemiological cohort study of the outcomes for infants with congenital heart diseases) in Paris is currently following up children with Congenital Heart Disease. Principal Investigators: F. Goffinet, C De Vigan, B Khoshnood, Paris Registry of Congenital Malformations, Inserm (National Institute of Health and Medical Research) U953, Paris, France

EPICARD study

Background: Despite continuing medical progress, considerable mortality, morbidity and adverse neuro-developmental outcomes still affect many children with congenital heart disease (CHD). By far most of the currently available data on outcomes for children with CHD are from hospital-based studies in specialized centers. Population-based studies are rare, though they have important strengths, particularly since they are not affected by selection bias related to selective referrals to specialized centers and are more generalizable.

Objectives: Use population-based data from a large cohort of patients with CHD to: i) estimate the prevalence, pre- and postnatal diagnosis of congenital heart diseases; ii) assess the medical and surgical management of children with CHD, iii) evaluate neonatal mortality and morbidity and neuro-developmental outcomes of children with CHD; and iv) identify the factors associated with prognosis, especially the role of events during the neonatal period and of the initial medical and surgical management of children

Methods: The EPICARD study is a prospective cohort study of all children with a congenital heart disease born in the Greater Paris area (Paris and its surrounding suburbs) between 2005 and 2008 (base of 300 000 births), including a total number of approximately 2900 cases of CHD diagnosed in the prenatal period or up to one year of age. Once the diagnosis has been confirmed in a specialized pediatric cardiology department, the children are seen routinely by a pediatrician at one year of age for a general and cardiac work-up. At the age of 3 years, an extensive evaluation is done, which includes detailed assessment of cardiac and neuro-developmental outcomes and the standardized cognitive and developmental test Kauffman Assessment Battery for Children (K-ABC).

Progress Report: The recruitment phase of the study has ended (birth cohorts of May 2005-April 2008) except for some of the cases diagnosed after the sixth month of age for the birth cohort of 2008. We have included more than 2800 cases, including about 2250 newborns (~80%), 500 pregnancy terminations (~1 8%) and 50 fetal deaths (~2%). The database of the study is in construction and we have begun preliminary analyses of data at inclusion. So far, more than 80% of infants eligible have completed the first-year examination and very few parents have refused the follow-up (< 5%). The three-year follow up examinations, including the K-ABC tests administered by trained psychologists, began in October 2008 and are in progress.

A general presentation of the epidemiology of congenital anomalies in Europe, including the

place of congenital heart disease, based on EUROCAT data, can be found in two recent reports:

EURO-PERISTAT Project, in collaboration with SCPE, EUROCAT, EURONEOSTAT (2008), "European Perinatal Health Report: Better Statistics for Better Health for Pregnant Women and Their Babies", EURO-PERISTAT. [www.eurocat.ulster.ac.uk/pdf/EUROPERISTAT-Report.pdf]

Dolk H, Loane M 2009, "Chapter 4.2 - Congenital Malformations", In: "The Status of Health in the European Union" (in press)

EUROCAT reports and papers on prenatal screening and diagnosis:

Boyd PA, de Vigan C, Khsohnood B, Loane M, Garne E, Dolk H and the EUROCAT Working Group (2008), "Survey of Prenatal Screening Policies in Europe for Structure Malformations and Chromosome Anomalies, and Their Impact on Detection and Termination Rates for Neural Tube Defects and Down's

Syndrome", BJOG, Vol 115, pp 689-696. [www.blackwellsynergy.com/doi/full/10.1111/j.1471-0528.2008.01700.x?prevSearch=allfield%3A%28Survey+of+Prenatal+Screening+Policies%29].

EUROCAT (2005), "EUROCAT Special Report: Prenatal Screening Policies in Europe". EUROCAT Central Registry, University of Ulster. [www.eurocat.ulster.ac.uk/pdf/Special-Report-Prenatal-Diagnosis.pdf]

Garne E, Loane M, Dolk H, de Vigan C, Scarano G, Tucker D, Stoll C, Gener B, Pierini A, Nelen V, Rösch C, Gillerot Y, Feijoo M, Tincheva R, Queisser-Luft A, Addor M-C, Mosquera C, Gatt M, Barisic I (2005) "Prenatal diagnosis of Severe Structural Malformations in Europe", Ultrasound in Obstetrics and Gynecology (UOG), Vol 25, No 1, pp 6-11.

EUROCAT publications on specific aspects of congenital heart disease:

EUROCAT (2004) "EUROCAT Special Report: A Review of Environmental Risk Factors for Congenital Anomalies", EUROCAT Central Registry, University of Ulster, ISBN 1-85923-187-X.

[www.eurocat.ulster.ac.uk/pubdata/Envrisk.html].

Garne E, Loane M, Nelen V, Bakker M, Gener B, Abramsky L, Addor M-C and Queisser-Luft A (2007), "Survival and Health in Liveborn Infants with Transposition of Great Arteries - A Population Based Study", Congenital Heart Diseases, Vol 2, pp 165-169.

Garne E (2006), "Atrial and Ventricular Septal Defects - Epidemiology and Spontaneous Closure", Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine, Vol, 19, No 5, pp 271-276.

Addor MC (2005), "Prevalence des Cardiopathies Congenitales dans le Canton de Vaud et dans le Reseau Europeen Durant la Periode 1989-2003", *Paediatrica*, Vol 16, No 5, pp 19.

De Vigan C, Knoshnood B et al (2005) "Prevalence and prenatal diagnosis of congenital malformations in the Parisian population: twenty years of surveillance by the Paris Registry of Congenital Malformations." *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*, Vol 34, No 1, pp 8-16.

Knoshnood B, De Vigan C et al (2005) "Trends in prenatal diagnosis, pregnancy termination, and perinatal mortality of newborns with congenital heart disease in France, 1983-2000: a population-based evaluation." *Pediatrics*, Vol 115, No 1, pp 95-101.

General information on EUROCAT activities can be found in:

Dolk H et al (2005), "EUROCAT: 25 Years of European Surveillance of Congenital Anomalies", *Archives of Disease in Childhood*, Vol 90, No 5, pp F355-F358.

EUROCAT (2008), EUROCAT Newsletter October 2008", *EUROCAT Central Registry*, University of Ulster [www.eurocat.ulster.ac.uk/pdf/Newsletter-2.pdf]

EUROCAT (2008), "EUROCAT Newsletter January 2008", *EUROCAT Central Registry*, University of Ulster [www.eurocat.ulster.ac.uk/pdf/Newsletter-1.pdf]

Table 1 Population Coverage by EUROCAT Registry 2000-2005

Countries	Annual birth population 2005	% annual births covered in country 2005	Total births covered in report 2000-2005
Austria			
Styria	10473	13	62667
Belgium		27	
Antwerp	19176	16	108365
Hainaut	12517	11	74102
Croatia			
Zagreb	5935	14	33933
Denmark			
Odense	5258	8	32003
France		7	
Ile de la Reunion	14779	2	58528
Paris	26715	3	220911
Strasbourg*	12569	2	64276
Germany		3	
Mainz	3146	0.5	18695
Saxony-Anhalt	17232	2.5	106257
Ireland		62	
Cork & Kerry**	8425	14	32617
Dublin	22627	38	135635
SE Ireland	6580	11	38151
Italy		16	
Emilia Romagna	37605	7	178331
Sicily	19880	4	87756
Tuscany	29411	5	165640
Malta		100	23668
Netherlands			
Northern Netherlands	18552	10	119104
Norway		100	346838
Poland			
Wielkopolska	35445	10	206170
Spain		7	
Barcelona	14711	3	82079
Basque Country	19792	4	112155
Switzerland			
Vaud	7222	10	42874
UK		26	
E Midlands & S	67318	9	362415
Yorkshire			
Northern England	31611	4	181377
Thames Valley	27298	4	60119
Wales	32768	5	189191
Wessex	26963	4	157899
Ukraine		6	25835
Total	621375	12	3327591

Footnote

* Strasbourg, Sicily: Period covered 2000-2004; 2004 birth population used as annual birth estimate for 2005. ** Cork & Kerry: Period covered 2000-2003; 2003 birth population used as annual birth estimate for 2005. All annual births calculated using EUROSTAT figures, except for Ukraine, which was based on WHO

Table 2 Prevalence of CHD and Non-Chromosomal CHD per 1,000 Births, by Outcome of Pregnancy

Country	Total* prev CHD per 1,000 births	Total* prev chromosomal CHD per 1,000 births	Total* prev non-chromosomal CHD per 1,000 births	Birth prev (LB+FD) non-chromosomal CHD per 1,000 births	Prev non-chromosomal CHD LB per 1,000 births	% non-chromosomal CHD diagnosed after 1 month	Prev non-chromosomal CHD FD per 1,000 births	Prev non-chromosomal CHD perinatal deaths per 1,000 births	Prev non-chromosomal CHD TOPFA per 1,000 births
Austria	15.34	1.42	13.91	13.79	13.69	24	0.10	0.34	0.13
Belgium	6.66	0.84	5.82	5.56	5.51	6	0.04	0.27	0.26
Croatia	5.39	0.62	4.77	4.77	4.69	8	0.09	0.21	0.00
Denmark	8.91	0.81	8.09	7.84	7.75	35	0.09	0.31	0.25
France	8.38	1.18	7.19	6.13	6.04	7	0.09	0.28	1.06
Germany	11.90	1.14	10.76	10.26	10.14	4	0.12	0.27	0.50
Ireland	6.60	1.60	5.00	5.00	4.88	13	0.12	0.38	0.00
Italy	6.86	0.47	6.40	6.05	6.02	2	0.02	0.07	0.35
Malta	15.25	1.99	13.27	13.27	13.27	34	0.00	0.38	0.00
Netherlands	6.08	0.77	5.31	5.23	5.12	46	0.11	0.37	0.08
Norway	10.27	0.90	9.37	9.08	9.01	-	0.07	-	0.29
Poland	11.18	0.92	10.26	10.26	10.19	4	0.08	0.33	0.00
Spain	5.58	0.91	4.67	4.23	4.18	8	0.06	0.22	0.44
Switzerland	13.62	1.47	12.15	11.64	11.59	33	0.05	0.23	0.51
Ukraine	7.78	0.81	6.97	6.89	6.70	11	0.19	0.93	0.08
UK	6.88	1.03	5.86	5.39	5.25	28	0.14	0.26	0.47
Total	8.03	0.98	7.05	6.66	6.57	15	0.09	0.26	0.39

* Total includes LB (livebirth), FD (Fetal death), and TOPFA (termination of pregnancy for fetal anomaly) - means data not available

Table 3: Prevalence of CHD and Non-Chromosomal CHD per 1,000 Births, by Outcome of Pregnancy

Countries	Prev non-chromosomal CHD per 1,000 births	Prev of selected very severe CHD	Prev of severe CHD	Prev VSD/ ASD/ PVS	Prev VSD only
Total	7.05	0.47	1.34	4.30	2.20
Austria	13.91	0.70	1.76	10.47	1.04
Belgium	5.82	0.41	1.32	3.22	1.61
Croatia	4.77	0.27	0.83	3.18	0.68
Denmark	8.09	0.50	1.31	5.75	4.44
France	7.19	0.71	1.62	3.99	2.89
Germany	10.76	0.54	1.34	7.59	3.01
Ireland	5.00	0.47	1.51	2.33	1.17
Italy	6.40	0.37	1.24	3.98	2.59
Malta	13.27	0.51	1.52	10.48	3.84
Netherlands	5.31	0.45	1.60	2.78	1.58
Norway	9.37	0.46	1.09	5.81	3.51
Poland	10.26	0.36	0.93	8.27	2.25
Spain	4.67	0.49	1.40	2.31	1.14
Switzerland	12.15	0.47	1.75	8.58	4.57
Ukraine	6.97	0.31	1.24	4.80	3.44
UK	5.86	0.46	1.37	3.19	1.69
Total LB	6.57	0.30	1.22	4.22	2.15
Total FD	0.09	0.02	0.02	0.02	0.01
Total Perinatal deaths	0.26	0.08	0.07	0.05	0.03
Total TOPFA	0.39	0.16	0.10	0.06	0.04
Total isolated	5.76	0.39	1.14	4.00	1.95
Total isolated LB	5.51	0.25	1.07	3.95	1.94
Total isolated FD	0.05	0.01	0.01	0.02	0.01
Total isolated Perinatal deaths	0.14	0.06	0.05	0.03	0.01
Total isolated TOPFA	0.20	0.12	0.06	0.04	0.01

Very severe CHD = Single ventricle, Hypoplastic left heart, Hypoplastic right heart, Ebstein's anomaly, Tricuspid atresia

Severe CHD = Pulmonary valve atresia, Common arterial truncus, Atrioventricular septal defect, Aortic valve atresia/stenosis, Transposition of great vessels, Tetralogy of Fallot, Total anomalous pulmonary venous, Coarctation of aorta

VSD/ ASD/ PVS = Ventricular septal defect, atrial septal defect, pulmonary valve stenosis Prevalence of VSD only (i.e no other cardiac or non-CHD anomaly)

Table 4 CHD Subtype: Total Prevalence per 1,000 Births, Isolated CHD Prevalence, Single Isolated* CHD Prevalence, % LB Single Isolated Cases, % FD Single Isolated Cases, % Single Isolated First Week Deaths, % Single Isolated Perinatal Death, % Single Isolated TOPFA

	Total** non-chromosomal CHD prev per 1,000 births	Total Isolated CHD prev per 1,000 Births	Single isolated CHD prev per 1,000 births	Single isolated CHD LB %	Single isolated CHD FD %	Single isolated CHD 1st week deaths %	Single isolated CHD perinatal deaths %	Single isolated CHD TOPFA %
All CHD	7.05	5.76	4.12	96.1	0.8	1.5	2.3	3.1
Common arterial truncus	0.09	0.07	0.04	92.4	0.8	5.9	6.8	6.8
Transposition of great vessels	0.35	0.31	0.17	97.5	0.9	5.7	6.5	1.6
Single ventricle	0.07	0.05	0.02	48.3	11.7	15.0	26.7	40.0
Ventricular septal defect	3.06	2.65	1.95	99.2	0.3	0.2	0.5	0.5
Atrial septal defect	2.05	1.60	0.98	99.3	0.5	0.3	0.9	0.2
Atrioventricular septal defect	0.19	0.13	0.07	90.2	2.4	2.4	4.9	7.3
Tetralogy of Fallot	0.28	0.20	0.17	93.9	1.7	0.3	2.1	4.4
Tricuspid atresia and stenosis	0.08	0.07	0.02	75.9	1.3	6.3	7.6	22.8
Ebstein's anomaly	0.05	0.04	0.03	69.8	11.5	8.3	19.8	18.8
Pulmonary valve stenosis	0.40	0.34	0.20	99.5	0.2	0.5	0.6	0.3
Pulmonary valve atresia	0.09	0.07	0.03	86.0	2.3	3.5	5.8	11.6
Aortic valve atresia/stenosis	0.14	0.12	0.08	92.7	1.9	1.5	3.5	5.4
Hypoplastic left heart	0.26	0.22	0.18	58.5	2.7	14.5	17.2	38.8
Hypoplastic right heart	0.04	0.03	0.01	65.6	3.1	6.3	9.4	31.3
Coarctation of aorta	0.34	0.28	0.15	98.2	0.6	3.0	3.7	1.2
Tot anom pulmonary venous return	0.05	0.04	0.03	100.0	0.0	5.7	5.7	0.0

* single isolated cases refers to cases with a single CHD only and no other malformations

** Total includes LB (livebirth), FD (Fetal death), and TOPFA (termination of pregnancy for fetal anomaly)

Table 5 Number and Proportion of Isolated Livebirth (LB) CHD Cases by Type with Information on Surgery in Odense (Denmark) and Vaud (Switzerland), 2005-2006

	Prev per 1,000 births of single isolated cardiac	LB surviving > 1 week (n)	Surgery performed (%)	No surgery required (%)	Too severe for surgery (%)	Not Known (%)
All isolated CHD	8.33	208	17	81	1	1
VSD/ASD/PVS (isolated)	6.66	168	7	93	0	1
Very severe and severe CHD (isolated)	1.19	28	82	7	7	4

LB= livebirth

VSD/ ASD/ PVS = Ventricular septal defect, atrial septal defect, pulmonary valve stenosis

Very severe CHD = Single ventricle, Hypoplastic left heart, Hypoplastic right heart, Ebstein's anomaly, Tricuspid atresia

Severe CHD = Pulmonary valve atresia, Common arterial truncus, Atrioventricular septal defect, Aortic valve atresia/stenosis, Transposition of great vessels, Tetralogy of Fallot, Total anomalous pulmonary venous, Coarctation of aorta

Annex 1a: Time of Diagnosis of All Non-Chromosomal CHD Cases

Countries	CHD (n)	Prenatal (%)	At birth (%)	<1 week (%)	1-4 weeks (%)	1-12 months (%)	After 1 year (%)	Not known (%)
Austria	872	14.0	9.4	35.9	14.9	19.6	3.2	3.0
Belgium	1062	17.9	20.6	39.5	5.2	4.9	0.0	11.9
Croatia	162	2.5	34.0	38.3	17.3	7.4	0.6	0.0
Denmark	259	6.9	8.1	42.9	8.9	25.9	7.3	0.0
France	2473	42.5	33.0	13.9	3.4	5.0	0.9	1.3
Germany	1344	8.0	23.1	14.1	1.0	1.3	0.3	52.2
Ireland	1032	6.8	22.4	19.4	4.4	7.2	0.6	39.3
Italy	2761	16.0	33.7	35.1	4.0	1.5	0.5	9.2
Malta	314	1.0	15.6	36.6	12.4	34.1	0.0	0.3
Netherlands	632	9.5	15.2	18.4	11.6	32.9	10.3	2.2
Norway	3250	-	-	-	-	-	-	-
Poland	2116	3.6	25.4	37.3	7.9	2.9	0.1	22.7
Spain	907	25.8	50.1	7.4	7.5	6.6	0.7	2.0
Switzerland	521	10.9	8.3	30.9	18.6	29.4	1.9	0.0
Ukraine	180	5.0	46.1	26.1	11.1	10.6	0.0	1.1
UK	5570	18.4	13.6	5.5	4.4	12.1	1.7	44.4
Total	23455	14.8	20.0	17.9	5.1	7.8	1.1	33.2

At birth includes cases diagnosed at abortion and cases diagnosed at postmortem

-time of diagnosis not specified in EUROCAT Central Registry database

Annex 1b Time of Diagnosis of All Non-Chromosomal CHD Cases by Type of Isolated CHD

	CHD (n)	Prenatal (%)	At birth (%)	<1 week (%)	1-4 weeks (%)	1-12 months (%)	After 1 year (%)	Not known (%)
Common arterial trunus	222	19	36	9	1	2	2	32
Transposition of great vessels	1048	22	33	12	3	1	0	28
Single ventricle	161	50	14	11	3	2	0	19
VSD	8834	6	19	27	6	7	1	33
ASD	5324	4	17	23	8	10	1	36
AVSD	417	35	13	13	4	7	1	25
Tetralogy of Fallot	663	20	22	17	3	5	0	32
Tricuspid atresia and stenosis	232	42	24	7	3	3	0	22
Ebstein's anomaly	139	45	17	7	3	3	1	24
Pulmonary valve stenosis	1128	7	18	17	7	19	2	25
Pulmonary valve atresia	227	35	18	13	3	2	0	27
Aortic valve atresia/stenosis	390	13	18	17	3	13	2	31
Hypoplastic left heart	721	52	11	10	1	0	0	26
Hypoplastic right heart	101	44	21	3	2	0	0	31
Coarctation of aorta	934	17	20	17	8	6	2	29
Tot anom pulmonary venous return	126	11	18	15	8	6	0	40
Very severe CHD (isolated)	1573	51	14	8	2	1	0	24
Severe CHD (isolated)	4472	24	24	13	4	5	1	29
VSD/ASD/PVS (isolated)	14322	7	20	23	6	10	1	34
Very severe CHD (isolated)*	586	53	11	8	2	2	0	23
Severe CHD (isolated) *	1758	20	19	12	5	9	2	34
VSD/ASD/PVS (isolated)*	4816	8	10	17	9	21	3	31

* Based on data from Austria, Denmark, Malta, Netherlands, Switzerland, UK

7. Prevenzione “primaria” delle malformazioni congenite

Vengono qui riportati due contributi sulla prevenzione primaria delle malformazioni congenite.

Il primo articolo è stato pubblicato su Lancet (2009; 1; 374 (9687): 378) e rappresenta la riflessione di Eurocat sulla definizione di prevenzione primaria e sulle implicazioni che questa definizione può avere per i Registri.

Il secondo articolo riporta quanto presentato al convegno annuale 2009 dell’ISS dal network italiano promozione acido folico per la prevenzione primaria dei difetti congeniti.

7.1 What is the “primary” prevention of congenital anomalies?

Helen Dolk, on behalf of the EUROCAT Project Management Committee

When the terms primary, secondary, and tertiary prevention were first proposed nearly 50 years ago, they categorised all medical and public health interventions. Recent confusion over how these terms relate to prevention of congenital anomalies could mean that vital efforts are left off the public health agenda.

There is evidence that “primary prevention” of congenital anomalies is being understood in some European countries to include preimplantation diagnosis, and is therefore not making it to the public health agenda because of ethical concerns. Moreover, prenatal diagnosis followed by termination of pregnancy is sometimes referred to as prevention, specifically secondary prevention, which impedes progress with prevention policy. Prenatal screening can be classed as secondary prevention (ie, where early detection results in less severe disease) only where its purpose is to lead to more successful surgical or other treatment, in utero or postnatally. The social and legal acceptability of different forms of prenatal selection varies between European nations. We should however avoid terminological confusion.

There are many measures on a population and individual level that could now, or after more research, reduce the risk of congenital anomalies arising in the first place—ie, primary prevention. These interventions involve nutrition (eg, folic acid supplementation or fortification); prevention of maternal infection and disease (rubella vaccination, periconception care for women with epilepsy or diabetes, avoidance of teratogenic drugs); controlling of chemical exposures from occupational and environmental sources; and special action on pregnancy exposure for major health determinants such as smoking, alcohol, and obesity.

The recent EU communication regarding European action on rare diseases¹ emphasises the need for primary prevention in its true sense. Avoiding confusion in terminology will help us put this recommendation into practice.

The European Surveillance of Congenital Anomalies (EUROCAT) Project Management Committee is: Helen Dolk, Patricia Boyd, Elisa Calzolari,

Ester Garne, Martin Haeusler, Lorentz Irgens, Lolkje de Jong van den Berg, Babak Khoshnood, Maria Loane, Vera Nelen, and Hermien de Walle. EUROCAT is co-funded

by the EU Public Health Programme and is a WHO Collaborating Centre for the Epidemiological Surveillance of Congenital Anomalies.

h.dolk@ulster.ac.uk

Faculty of Life & Health Sciences, University of Ulster At Jordanstown, Newtownabbey
BT37 0QB, UK

1. Commission of the European Communities. Communication from the Commission to the European Parliament, the Council, the European Economic and Social Committee and the Committee of the regions on rare diseases: Europe's challenges.

http://ec.europa.eu/health/ph_threats/non_com/docs/rare_com_en.pdf (accessed July 15, 2009).

7.2 Il “Network italiano promozione acido folico per la prevenzione primaria dei difetti congeniti”, risultati e prospettive. Convegno annuale Roma 9 ottobre 2009 (ISS)

Il Network Italiano Promozione Acido Folico per la Prevenzione Primaria dei difetti congeniti nasce nel 2004 con l'intento di riunire enti di ricerca, associazioni di pazienti (segnatamente l'associazione dei cittadini con spina bifida e loro famiglie, ASBI), società scientifiche, università, medici, personale sanitario e altre istituzioni al fine di promuoverne la collaborazione e condividere strategie di azione. Gli obiettivi del Network, oltre al tema principale della prevenzione primaria dei difetti congeniti mediante acido folico, si sono estese a comprendere gli aspetti nutrizionali e le strategie per promuovere un corretto apporto alimentare di folati, in accordo con l'evoluzione dell'argomento a livello Europeo ed internazionale.

Il Network coinvolge oramai oltre 200 adesioni, si avvale del coordinamento del Centro Nazionale Malattie Rare (CNMR) dell'Istituto Superiore di Sanità, che ha sviluppato un'area dedicata nel sito ISS (www.iss.it/cnmr/folico), nonché della collaborazione con il Dipartimento di Sanità pubblica veterinaria e sicurezza alimentare (Dip. SPVSA) dell'ISS, dell'INRAN e dei Registri regionali ed interregionali delle malformazioni congenite: queste competenze, ed altre di tipo epidemiologico e clinico, sono presenti nel Comitato scientifico che coordina le attività del Network. Ogni anno dalla nascita del Network viene organizzato un workshop nazionale (oggi Convegno) per presentare le attività e i risultati nei vari settori: ricerca sui fattori di rischio genetici ed ambientali delle malformazioni, sorveglianza epidemiologica, valutazione rischio-beneficio delle strategie per promuovere l'adeguata assunzione di acido folico, la comunicazione e informazione ai cittadini e la formazione degli operatori sanitari. Vengono anche invitati esperti internazionali per aprire terreni di confronto e collaborazione (ad es., nel 2009, J.Little -Canada- per il ruolo di polimorfismi genetici nella patogenesi di malformazioni, e M.Flynn-Irlanda- per le strategie di promozione dell'acido folico in un paese della UE con alta incidenza di spina bifida). A partire dal 2005 il Network ha prodotto e diffuso una raccomandazione per la prevenzione dei difetti del tubo neurale ed altre malformazioni, attraverso le strategie primaria della supplementazione periconcezionale e della promozione di corretti stili alimentari.

Dal 2007 gli atti dei Workshop e Convegni sono disponibili in rete come pubblicazioni ISS (IstiSan Congressi): a questi si aggiunge il Rapporto IstiSan Registro Nazionale Malattie Rare: malformazioni congenite e acido folico pubblicato nel 2006 e sempre disponibile in rete. A queste pubblicazioni ISS occorre ovviamente aggiungere la raccomandazione ed altro materiale divulgativo ed informativo rivolto a cittadini ed operatori sociosanitari prodotto in prima persona dal CNMR, con il contributo di altre componenti del Network, e disponibile sia a stampa sia in rete sul sito (www.iss.it/cnmr/folico).

Pertanto, il primo consistente risultato del Network è la produzione e diffusione di materiale sia scientifico sia informativo. I documenti scientifici prodotti capitalizzano il carattere interdisciplinare del Network, in quanto viene data attenzione alle interazioni fra acido folico ed altri fattori (genetici/alimentari/ambientali) ed al ruolo nutrizionale dei

folati; pertanto, la supplementazione periconcezionale viene vista come elemento centrale, ma non unico, di una strategia che comprende anche l'incremento delle conoscenze, la promozione di stili alimentari basati su evidenze scientifiche nonché la valorizzazione dell'empowerment delle donne nella gestione della propria salute e scelte di vita.

Un merito indiscutibile del Network è stata la capacità di valutare criticamente, mediante la raccolta e l'aggiornamento dei dati scientifici, rischi e benefici della fortificazione generalizzata degli alimenti con acido folico, strategia applicata negli USA ed altri paesi extra-UE. Il Network, con il contributo in prima fila del Dip. SPVSA dell'ISS e dell'INRAN, ha sviluppato, discusso e diffuso i dubbi della comunità scientifica sulla sicurezza di un incremento non controllato dell'assunzione di acido folico nell'intera popolazione, ed in particolare riguardo al possibile effetto di promozione tumorale nella popolazione > 60 anni. La ferma e documentata posizione dell'ISS e del Network ha anche contribuito al documento del gruppo di lavoro ESCO organizzato dall'EFSA sulla fortificazione con acido folico. In particolare, il documento, che servirà come base per una opinione dell'EFSA, evidenzia le serie lacune conoscitive che rendono difficile una valutazione rischio-beneficio ed impongono un atteggiamento di cautela (V. REPORT ESCO allegato).

Contestualmente è stato dato impulso allo studio dell'assunzione di folati ed acido folico nelle varie fasce di popolazione italiana (attività tuttora in corso): questo potrà costituire una base per pianificare azione di comunicazione e promozione, valutando inoltre la possibilità della fortificazione volontaria di alcuni prodotti.

L'attività dei Registri Italiani delle Malformazioni Congenite rappresenta uno dei successi fondamentali del lavoro del Network. Infatti si sta elaborando un sistema condiviso di raccolta dati ed elaborazione di report che permetterà la valutazione longitudinale dell'impatto di attività di prevenzione. Dall'attuale analisi degli andamenti nei registri è emerso un trend decrescente nella prevalenza delle malformazioni legate all'acido folico, con tutta probabilità indicativo dell'efficacia dell'aumento della supplementazione con acido folico.

Un ulteriore, importante risultato del Network è il positivo rapporto instaurato con il Ministero del Lavoro, Salute e Politiche Sociali, ribadito dall'intervento del dott. R Marabelli, direttore del Dipartimento SAAN, all'ultimo incontro (8/10/09). Tale rapporto garantisce la capacità delle attività del Network di avere un positivo impatto sull'azione sociosanitaria a livello nazionale.

L'edizione 2009 del Convegno è stata importante poiché ha visto consolidare sia i messaggi e gli obiettivi strategici sia i rapporti di collaborazione tra istituzioni afferenti al Network, che naturalmente scelgono e portano avanti le loro azioni con modalità e strumenti diversi. Un risultato importante è stata la tavola rotonda "Sinergie per la prevenzione" che ha presentato alcune campagne di comunicazione e progetti realizzati nel campo della salute materno-infantile (ad es., "Genitori Più" promossa dalla Regione Veneto, "Okkio alla salute", "Guadagnare salute") evidenziando un patrimonio di iniziative di cui occorre sviluppare le possibilità di integrazione. La Tavola Rotonda ha anche mostrato come la prevenzione attraverso corretti stili alimentari e di vita sia il "filo rosso" che lega iniziative spesso diverse nelle specifiche metodologie.

Una breve panoramica dei risultati e delle azioni in corso comprende:

- *Impatto sui comportamenti*: la percentuale di donne italiane che assumono acido folico in epoca periconcezionale è in netto aumento, ma è necessario focalizzare l'attenzione sulle fasce sociali più deboli. L'*assunzione corretta* di acido folico nelle donne italiane va oggi dal 13 al 33%, un progresso considerevole rispetto alle percentuali inferiori al 5-10% sino al 2004-5 (dati del Progetto “Il percorso nascita: promozione e valutazione della qualità di modelli operativi”, coordinato da M.Grandolfo, ISS). E' ovvio che tale progresso è ancora insufficiente e che occorre programmare un'azione di comunicazione più efficace e di maggiore portata
- ricerca sui fattori di suscettibilità genetica (polimorfismi di geni e microRNA) coinvolti nella patogenesi di *schisi orofacciali non sindromiche*, un altro gruppo di malformazioni associate a livelli di folati in gravidanza
- attività di *aggiornamento e formazione* del personale del SSN, a livello nazionale e locale, rivolte soprattutto agli ambiti osterico-ginecologico ed alimentare-nutrizionale, quest'ultimo grazie anche all'attiva collaborazione della rete dei SIAN; di particolare rilievo il coordinamento da parte del CNMR del *corso in rete FAD*, che ha visto una partecipazione ampia ed attiva (20 tutor-principalmente operatori SIAN e 1300 partecipanti).
- L'impegno delle associazioni degli operatori sociosanitari, in particolare, le attività del *Movimento Spontaneo dei Farmacisti Italiani* per coinvolgere i farmacisti italiani nella promozione della supplementazione con acido folico e dell'associazione dei *ginecologi extra-ospedalieri* nelle attività di formazione di personale medico. Queste attività sono di grande rilievo e vanno estese oltre i progetti pilota, migliorando la copertura del territorio nazionale: ad es., al momento i SIAN di solo quindici province sono attivamente coinvolte, mentre con una modalità del tutto volontaria.
- Progetti specificamente rivolti alla promozione di *stili alimentari corretti negli adolescenti*, a livello nazionale (progetto ISS-INRAN “*Folati: mattoni per la vita*” in collaborazione con a rete SIAN in diverse Regioni) ma anche locale (ad es., “Progetto de iuventute” della ALS 1 di Perugia)
- la partecipazione delle associazioni ha visto in particolare la campagna “*Io non concepisco la vita senza acido folico*” promossa nel maggio scorso da ASBI in collaborazione con COOP Italia con l'obiettivo di veicolare il messaggio della supplementazione “nella vita di tutti giorni” diffondendo la raccomandazione in alcuni supermercati italiani
- identificazione di **nuove prospettive**, quali, ad es.,
 - 1) la ricerca su *alimenti probiotici naturalmente arricchiti in folati*, come alternativa ai prodotti fortificati con acido folico sintetico;

2) l'opportunità di estendere in futuro obiettivi ed attività anche all'*ambito più ampio della prevenzione dei difetti congeniti* attraverso corretti stili alimentari e di vita

- Last but not least, il network ha sviluppato un modello in cui attori diversi si muovono su una *strategia ed obiettivi condivisi* di promozione della salute ed in cui (come nel caso della posizione del network sulla fortificazione) si verifica una *positiva interazione* fra acquisizioni scientifiche e raccomandazioni sociosanitarie.

Documento elaborato ed approvato dal Comitato Scientifico del Network:

Fabrizio Bianchi, Anna Maria Castellazzi, Elisa Calzolari, Francesco Libero Giorgino, Alberto Mantovani, Stefania Ruggeri, Gianfranco Tarsitani, Domenica Taruscio, Giuseppe Ugolini

8. Congenital anomaly News

Amanda Neville

Nel 2009 è iniziato il servizio di aggiornamento bibliografico a scadenza mensile con l'indicazione dei principali articoli pubblicati sulle anomalie congenite. La revisione bibliografica è disponibile sul sito del Registro IMER e, per quanto riguarda il 2009, nell'allegato CD.

Registro IMER

Indagine sulle Malformazioni congenite in Emilia-Romagna

[Il Registro](#)
[I referenti IMER](#)
[Modulistica e documenti](#)
[Manuale IMER](#)
[Database IMER](#)
[Convegni \(New\)](#)
[Consulenza Teratologica](#)
[Rapporti annuali](#)
[Tabelle riassuntive](#)
[Denominatori](#)
[Codifiche ICD](#)
[Links](#)
[Bibliografia \(New\)](#)

index
Benvenuti nel sito del Registro IMER

Il Registro ha iniziato l'attività nel 1978 con l'adesione volontaria di pochi centri collaboranti, interessando negli anni tutti i punti nascita della Regione. Il registro è costituito dai referenti, da un coordinamento scientifico ed un coordinamento organizzativo.

IMER - Le malformazioni congenite in Emilia Romagna



IMER - Unità di Genetica Epidemiologica - Dipartimento di Riproduzione e Accrescimento
Via Fossato di Mortara, 74 44100 Ferrara (Italy) Tel. 0532 974475
Web Master: Gianni Astolfi

Regione Emilia-Romagna
Regione Emilia Romagna

Eurocat
Eurocat

SERVIZIO SANITARIO REGIONALE
Azienda Ospedaliero-Universitaria di Ferrara

SALUTER
Portale Regionale della Salute

Rete dei Servizi di Genetica Medica
Rete dei Servizi di Genetica Medica

Istituto Superiore di Sanità

redazione

Indirizzo sito Registro IMER: <http://www.registroimer.it/>

9. Contributi scientifici del Convegno IMER 27 marzo 2009

Nel CD allegato al presente Report sono stati inseriti anche i contributi scientifici presentati nel convegno annuale 2009 tenutosi a Bologna il 27 marzo.



27 Marzo 2009

Auditorium - Regione Emilia Romagna

XXII Convegno IMER

**LE PROBLEMATICHE ASSISTENZIALI DEL CONCEPITO
CON ANOMALIE CONGENITE MULTIPLE**



Convegno:

- | | |
|-------------|--|
| 9.00 | Apertura dei lavori |
| 9.00-9.30 | Diagnosi prenatale: G.L. Pilu |
| 9.30-10.00 | Assistenza neonatale e costruzione di percorsi diagnostico assistenziali: C. Magnani |
| 10.00-10.30 | Il dolore del neonato: G. Cocchi |
| 10.30-11.00 | Le anomalie congenite multiple nel Registro IMER: F. Rivieri |
| 11.00-11.30 | Pausa caffè |
| 11.30-12.00 | Patologia cromosomica e anomalie congenite multiple: A. Baroncini |
| 12.00-12.30 | Comunicazione della diagnosi: M. Mastella |
| 12.30-13.00 | Consulenza genetica: O. Calabrese |
| 13.00-14.00 | Colazione di lavoro |
| 14.00-14.30 | Inquadramento diagnostico dei bambini con cardiopatia ed altre malformazioni: F. Picchio |
| 14.30-15.00 | Problematiche per la promozione della salute orale in pazienti con anomalie congenite multiple: G. Piana |
| 15.00-16.30 | Comunicazioni orali |
| 16.30-17.00 | Chiusura dei lavori |

*Con il Patrocinio di:
Assessorato Politiche per la Salute della Regione Emilia Romagna*

Segreteria Organizzativa: Gruppo IMER
Via Fossato di Mortara, 74 - 44100 Ferrara - tel. 0532-974475 E-mail: imer@unife.it

Indagine Malformazioni Congenite
In Emilia Romagna



N.B.: In accordo con la lesse sulla privacy, sono state tolte ai contributi scientifici i contributi iconografici riferiti a singoli pazienti

*Finito di stampare
Marzo 2010*