



LINEA PROGETTUALE 4

Valutazione degli effetti sulla salute
nella popolazione oggetto di indagine

AZIONE 1

Studi epidemiologici sulla popolazione residente

Malformazioni congenite

Silvia Candela

(Azienda Usl di Reggio Emilia, Dipartimento di Sanità Pubblica, responsabile Linea progettuale 4)

Novembre 2011

www.monitor.it

Il progetto Monitor: organizzazione di un sistema di sorveglianza ambientale e valutazione epidemiologica nelle aree circostanti gli impianti di incenerimento in Emilia-Romagna, è promosso dagli assessorati Politiche per la salute e Ambiente, riqualificazione urbana della Regione, in collaborazione con Arpa

Gruppo di lavoro

Gianfranco De Girolamo	AUSL MO - DSP - Servizio di Epidemiologia
Carlo Alberto Goldoni	AUSL MO - DSP - Servizio di Epidemiologia
Elisa Calzolari	Registro Malformazioni Regione Emilia Romagna IMER
Silvia Candela – Responsabile Linea e Azione	AUSL RE - DSP - Servizio di Epidemiologia
Ferdinando Luberto	AUSL RE - DSP- Servizio di Epidemiologia
Paolo Marzaroli	AUSL RE - DSP- Servizio di Epidemiologia
Andrea Ranzi	ARPA ER - Dir. Tecnica - CTR Ambiente e Salute
Paola Angelini	Regione ER - Servizio di Sanità Pubblica
Gianni Astolfi	Registro Malformazioni Regione Emilia Romagna IMER
Fabrizio Bianchi	Istituto di fisiologia CNR di Pisa – Unità di epidemiologia ambientale

Ringraziamenti:

Si ringraziano il Servizio Sistema Informativo Sanità e Politiche Sociali e il Servizio Sviluppo Amministrazione digitale e Sistemi informativi geografici della Regione Emilia-Romagna per il prezioso lavoro, rispettivamente, di record linkage con i Data Base regionali e di identificazione e georeferenziazione dei civici residenziali usati per la costruzione della popolazione in studio; si ringraziano altresì le Anagrafi comunali dei Comuni nei siti di interesse¹ per la costruzione dell'elenco dei nati e i numerosi operatori dei Dipartimenti di Sanità Pubblica delle Aziende USL della regione per il lavoro svolto di integrazione e raccordo.

Si ringrazia il Dr Sebastiano Bianca, Responsabile Servizio di Genetica Medica, Azienda Ospedaliera G. Garibaldi-Nesima di Catania, per la revisione di alcune cartelle cliniche.

¹ Piacenza (PC), Cadelbosco di Sopra e Reggio Emilia (RE), Modena (MO), Bologna, Castenaso e Granarolo Emilia (BO), Ferrara e Vigarano Mainarda (FE), Ravenna (RA), Forlì (FC), Coriano, Misano Adriatico, Riccione, Rimini e San Clemente (RN)

Riassunto.....	4
1. Introduzione.....	6
2. Materiali e metodi.....	8
2.1 Area in studio.....	8
2.2 Popolazione in studio e fonte dei dati.....	8
2.3 Definizione degli esiti.....	8
2.4 Caratteristiche materne.....	10
2.5 Esposizione.....	10
2.6 Metodi statistici.....	11
3. Risultati.....	12
3.1 Confronto tra inclusi ed esclusi dallo studio.....	12
3.2 Distribuzione dei nati per le variabili in studio.....	13
3.3 Distribuzione delle altre variabili rispetto ai livelli di esposizione a inceneritore.....	15
3.4 Malformati e malformazioni.....	17
3.5 Prevalenza malformati in aree di studio rispetto a province interessate.....	18
3.6 Analisi univariata.....	18
3.7 Analisi multivariata.....	23
4. Discussione.....	25
5. Conclusioni.....	27
Bibliografia.....	29

Riassunto

Introduzione

L'associazione tra esposizione agli inquinanti emessi dagli inceneritori e malformazioni congenite è stata oggetto di diversi studi, con risultati non coerenti tra loro. Tra i lavori più recenti, due studi francesi successivi rilevano un modesto incremento di rischio di malformazioni ostruttive dell'apparato urinario nella popolazione residente in prossimità di inceneritori, che gli AA. ascrivono verosimilmente all'esposizione alle diossine emesse dagli inceneritori di più antica costruzione.

Obiettivo di questo studio è valutare se la prevalenza di nati malformati, diagnosticati nel primo anno di vita, è significativamente associata con l'esposizione agli inquinanti emessi dagli inceneritori.

Materiali e Metodi:

Sono stati considerati i nati con malformazione congenite nella popolazione residente nelle aree di 4 km di raggio intorno a ciascuno degli otto inceneritori per Rifiuti Solidi Urbani (RSU) presenti attualmente in Emilia-Romagna. L'indirizzo di ogni nato è stato georeferenziato e caratterizzato da un livello di esposizione a inceneritore, categorizzato in cinque livelli, e dall'esposizione ad altre fonti di inquinamento, categorizzate in quattro livelli. Le malformazioni considerate provengono dal Registro regionale delle malformazioni congenite (IMER), che registra i casi segnalati dagli ospedali su base volontaria, diagnosticati nella prima settimana di vita. A questi sono stati aggiunti i casi di malformazione ricavati dalle schede di dimissione ospedaliera (SDO) nel primo anno di vita, che sono state sottoposte al vaglio degli esperti IMER. La verifica delle SDO è stata effettuata in cieco rispetto all'informazione sull'esposizione, utilizzando in parte procedure automatiche in parte revisionando direttamente le cartelle cliniche. L'integrazione tra le due fonti non è scevra di difficoltà e necessita di ulteriori verifiche per la sua messa a punto. Alla luce di ciò, per le malformazioni urinarie, segnalate in letteratura come associabili all'esposizione a inceneritori, è stata effettuata la revisione di tutte le cartelle cliniche corrispondenti ai casi segnalati dalle SDO. In questo studio non è stato possibile analizzare anche i casi di interruzione volontaria di gravidanza (IVG) connessi alla diagnosi di malformazioni fetali, perché le informazioni disponibili risultano mancanti dei dati necessari per la georeferenziazione. L'analisi dei dati, mirata a valutare la relazione tra livelli crescenti di esposizione e prevalenza di nati malformati, è stata effettuata entro le aree in studio con l'applicazione di modelli di regressione logistica, che hanno considerato anche l'esposizione ad altre fonti di inquinamento, alcune caratteristiche materne (età, parità, titolo di studio, Paese di origine) e il genere del nato.

Risultati

Su 9598 nati entrati in analisi, sono stati rilevati 273 malformati, pari al 2,84%, per un totale di 340 malformazioni. La proporzione osservata non è differente da quella rilevata nella popolazione residente al di fuori delle aree in studio. Tuttavia, considerando la prevalenza di malformati all'interno delle aree, si rileva un andamento crescente con l'esposizione a carico della totalità delle malformazioni (p trend=0,052), per le quali l'OR del livello maggiore di esposizione vs il minore è 1,77 (IC95%: 1,10 – 2,86). Le malformazioni del sistema osteomuscolare e degli arti (68 casi) mostrano una prevalenza significativamente aumentata in corrispondenza del livello più elevato di esposizione (OR = 3,66, IC 95% 1,49 – 8,97), pur in assenza di un trend significativo (p del trend=0,073). Le malformazioni urinarie (riferite a soli 24 casi), oggetto di un'accurata revisione della documentazione clinica, non mostrano un'associazione significativa con i livelli di esposizione all'interno dell'area (OR del livello maggiore di esposizione vs il minore = 1,33, IC 95%: 0,36 – 4,91), benché si rilevi tra i soli maschi (17 casi) un maggiore addensamento di casi nei livelli a maggior esposizione.

I risultati ottenuti dallo studio, con l'eccezione di quelli relativi all'apparato urinario, presentano incertezze connesse ai limiti degli strumenti di rilevazione, non precedentemente integrati per studi

ambientali e non specificamente costruiti per tali studi, come brevemente accennato nel paragrafo “Materiali e Metodi”.

Inoltre occorre valutare con cautela l'eccesso di malformazioni complessive e di malformazioni dell'apparato osteomuscolare nel livello di esposizione maggiore. Le prime sono il risultato di malformazioni di apparati diversi, a diversa eziopatogenesi, le seconde, pur limitate a un unico apparato, sono prevalentemente costituite da patologie per le quali non sono riportate in letteratura segnalazioni di associazione con esposizioni ambientali (piede torto, polidattilia, sindattilia).

Conclusioni

I deboli segnali emersi non forniscono elementi probanti per l'attribuzione di un nesso causale tra malformazioni ed esposizione agli inquinanti emessi dagli inceneritori e suggeriscono analisi su casistiche più numerose. Lo studio ha fornito preziose indicazioni dei percorsi da attivare per migliorare l'efficacia degli strumenti di rilevazione delle malformazioni, requisito fondamentale per consentire una sorveglianza e studi epidemiologici più avanzati

1. Introduzione

Gli esiti sfavorevoli della gravidanza sono considerati importanti negli studi di epidemiologia ambientale come possibile target di un effetto a breve termine di esposizioni dannose.

Fra gli esiti della gravidanza, le malformazioni congenite costituiscono un raggruppamento di condizioni fra loro molto disomogenee, sia dal punto di vista patologico ma anche da quello eziologico, riconoscendosi per alcune di esse una origine genetica, infettiva o legata alla esposizione a specifiche sostanze, anche di origine ambientale.

Gli studi che hanno indagato l'associazione tra esposizione residenziale alle emissioni da inceneritore e malformazioni congenite sono stati fino ad oggi numericamente ridotti e non esenti da effetti di distorsione e di confondimento o da disegni di studio poco informativi ai fini di una inferenza di tipo eziologico (Rushton 2003¹, Franchini 2004²).

Di recente, una revisione sistematica della letteratura (Porta 2009³), realizzata nell'ambito del progetto europeo INTARESE (Integrated Assessment of Health Risks of Environmental Stressors in Europe) ha rilevato una evidenza limitata per i difetti orofacciali e per le malformazioni genitourinarie, in particolare la displasia renale, nelle comunità esposte. E' stata inoltre osservato un aumento di rischio di uropatie ostruttive in relazione ai livelli di esposizione, configurando una relazione dose-risposta.

Da studi epidemiologici su inceneritori di rifiuti urbani sono stati riportati sia risultati negativi (Dummer 2003⁴, Vinceti 2008 e 2009^{5,6}), sia positivi per presenza di un eccesso di rischio di malformazioni del tratto urinario, prima da uno studio con disegno ecologico e poi da uno studio caso-controllo (Cordier 2004⁷, Cordier 2010⁸).

Una breve sintesi dei risultati conseguiti è di seguito presentata.

In una review del 2003 Vrijheid et al⁹, sui pochi studi effettuati sino ad allora e riferiti solo ad alcune specifiche malformazioni, avevano riportato risultati negativi o dubbi per microftalmia e schisi orofacciale.

Nel 2003 Cresswell¹⁰ e collaboratori avevano riportato un moderato eccesso di rischio di nati malformati, non significativo (RR 1,11; IC95%: 0,96-1,28; p = 0,16), tra i residenti entro 3 km da un grande impianto di incenerimento nel nord dell'Inghilterra.

In uno studio del 2003 su una coorte retrospettiva di nascite nel periodo 1956–93 da madri residenti in vicinanze di inceneritori e crematori in Cumbria (Inghilterra) Dummer et al.⁴ (2003) avevano trovato un aumentato rischio di malformazioni letali, in particolare spina bifida (OR 1,17; IC95%: 1,07-1,28) e difetti cardiaci (OR 1,12; IC95%: 1,03-1,22) e un rischio ai limiti della significatività statistica di anencefalia (OR 1,05; IC95%: 1,00-1,10) e di natimortalità (OR 1,04; IC95%: 1,01-1,07).

In uno studio giapponese pubblicato nel 2004 da Tango et al¹¹ su eventi riproduttivi avversi occorsi nel raggio di 10 km intorno a 63 inceneritori con livelli di emissione di diossine molto elevati. nessuno degli eventi studiati (basso peso alla nascita, mortalità infantile, neonatale e neonatale precoce nel loro complesso e da malformazioni congenite, aborto spontaneo totale e associato a malformazioni congenite), ha mostrato eccessi statisticamente significativi nei primi due Km di raggio. Tuttavia è stato evidenziato un piccolo ma statisticamente significativo andamento di tipo "picco-declino", con il picco posizionato tra 1 e 2 km per mortalità infantile complessiva e da malformazioni congenite.

Nell'ambito di un complesso sistema di sorveglianza attorno a due inceneritori in Portogallo, Reis e collaboratori¹²⁻¹⁶ nel 2007 comunicavano di non aver rilevato alcuna correlazione tra distanza dagli inceneritori e i livelli ematici di vari inquinanti, comprese le diossine; né con una serie di possibili effetti sanitari indagati, tra cui le malformazioni congenite.

In uno studio francese su 94239 nati esposti (residenti in 70 municipalità con inceneritori di rifiuti) e 470369 non esposti, nel 2004 Cordier et al.⁷, avevano riportato un lieve eccesso, non statisticamente significativo, di malformazioni totali RR: 1,04 (IC 95%: 0,97-1,11). Alcuni

sottogruppi di malformazioni, schisi facciali e displasie renali, erano significativamente più frequenti negli esposti. Tra gli esposti inoltre si rilevava una relazione dose-risposta per le uropatie congenite ostruttive. Il rischio di malformazioni cardiache, di uropatie ostruttive e di malformazioni della pelle aumentava linearmente anche con l'inquinamento da traffico.

In uno studio del 2008 su una coorte di donne di 16-49 anni residenti nel comune di Modena negli anni 2003-2006, suddivise in base alla residenza o al luogo di lavoro in tre livelli di esposizione a inceneritore, stimata tramite modelli matematici di ricaduta di metalli pesanti e diossine, Vinceti et al.⁵ non hanno riportato alcun eccesso di malformazioni a carico dei nati da donne residenti nelle aree con livello di esposizione alto e/o intermedio rispetto alle residenti in area con basso livello di esposizione. Un eccesso, non significativo, è stato rilevato a carico dei nati da donne lavoratrici in aziende insistenti nelle aree ad alta/intermedia esposizione. Lo studio era basato sulle malformazioni congenite diagnosticate entro 28 giorni dalla nascita e identificate tramite il Registro Regionale Malformazioni (IMER) e gli archivi SDO.

In uno studio caso-controllo pubblicato nel 2009 da Vinceti⁶ è stata confrontata la residenza delle madri di 228 casi di malformati del comune di Reggio Emilia (nati vivi o morti o aborti nel periodo 1998-2006) con la residenza delle madri di 228 controlli (nati vivi) appaiate per ospedale di ricovero, anno di residenza e ricovero. La prevalenza di malformazioni tra i figli delle donne residenti in zone a media ed ad alta esposizione a inceneritore era risultata comparabile a quella delle donne residenti in zone a bassa esposizione.

Cordier e colleghi⁸ nel 2010 hanno pubblicato i risultati di uno studio caso-controllo condotto nella stessa zona del sud della Francia rispetto a quello pubblicato nel 2004. Lo studio prevedeva il confronto tra 304 nati con diagnosi di malformazione del tratto urinario (periodo 2001-2003) con 226 controlli estratti casualmente dalla popolazione, appaiati per sesso, anno di nascita e distretto. Sono stati stimati, tramite modelli matematici di dispersione, i livelli di diossina sia in atmosfera che depositata nel suolo, legati alle emissioni di 21 inceneritori e sono state considerate altre fonti industriali di esposizione a diossine. Informazioni su molti fattori di rischio individuali erano state raccolte tramite intervista telefonica o questionario inviato per posta. Lo studio ha distinto donne esposte e non esposte in base al livello di diossine della loro residenza all'epoca dell'inizio della gravidanza (da un mese prima a tre mesi dopo). Il livello di esposizione soglia scelto come riferimento corrispondeva a quello stimato a 10 km dall'inceneritore con maggiori emissioni, le donne esposte sono poi state divise in due categorie in base all'esposizione mediana. Lo studio ha confermato le precedenti osservazioni e ha trovato un maggior rischio di malformazioni del tratto urinario tra le donne esposte a diossine oltre il valore mediano: OR: 2,84 (IC95%: 1,32-6,09) per la diossina atmosferica; OR: 2,95 (IC95%: 1,47-5,92) per i depositi di diossina. Lo studio è riuscito ad intervistare solo il 62% di tutti i casi e dal momento che i casi non intervistati risiedevano più frequentemente a livelli di esposizione più alti, quando si considerano solo gli intervistati si abbassava il valore centrale della stima di rischio e si ampliava la sua incertezza (OR; 2,05; IC95%: 0,92-4,57 per i depositi di diossine). Gli autori suggerivano anche la possibile modificazione del rischio legata al consumo di cibo locale, con aumento del rischio nelle aree con alte esposizioni e diminuzione nelle aree non esposte.

Obiettivo di questo studio è verificare, all'interno delle aree, la presenza o meno di associazione tra i differenti livelli stimati di esposizione a inceneritore e prevalenza di nati malformati.

2. Materiali e metodi

2.1 Area in studio

Oggetto dello studio sono le aree incluse nel raggio di 4 km dagli 8 inceneritori di RSU attivi nella regione, che interessano i comuni di Piacenza (PC), Cadelbosco di Sopra e Reggio Emilia (RE), Modena (MO), Bologna, Castenaso e Granarolo Emilia (BO), Ferrara e Vigarano Mainarda (FE), Ravenna (RA), Forlì (FC), Coriano, Misano Adriatico, Riccione, Rimini e San Clemente (RN).

2.2 Popolazione in studio e fonte dei dati

La popolazione su cui è basato lo studio Monitor è rappresentata da tutti i nati nel periodo 01.01.2003 - 31.12.2006 residenti nelle aree in studio, escludendo a priori i bambini non riconosciuti dalla madre e quindi affidati all'ente pubblico, riconoscibili in quanto residenti presso la sede municipale.

Sono stati registrati 11937 neonati. Per questi nati sono stati effettuati dei record linkage con gli archivi delle schede di dimissione ospedaliera (SDO), dei certificati di assistenza al parto (CedAP) e del registro delle malformazioni congenite in Emilia-Romagna (IMER).

Per 10927 nati è stato possibile trovare almeno una SDO (91,5%), per 10022 è stato trovato il CedAP (84%) e 129 nati con anomalie congenite sono stati trovati nell'archivio IMER (1,1%).

Dall'archivio SDO sono state reperite le informazioni sulle diagnosi e sulle date di ricovero, dal CedAP sono state reperite le informazioni sulle variabili socio-demografiche della madre.

Lo studio delle malformazioni ha riguardato i nati per i quali ha avuto esito positivo sia il record-linkage con le SDO che con il CedAP e/o con IMER e che non risultassero nati da fecondazione assistita (informazione presente in CedAP e rilevata in 122 nati, fra cui 1 di origine IMER).

Non è stato possibile utilizzare le malformazioni che hanno portato a interruzione volontaria di gravidanza (IVG) poiché tali dati sono anonimi e non è stato possibile georeferenziare i casi.

Il database definitivo è quindi costituito da 9598 nati (80,4% di 11.937).

Tutti gli indirizzi delle madri che al momento del parto risiedevano all'interno delle aree ottenuti dalle anagrafi dei comuni interessati, che hanno fornito l'elenco, la data di nascita e l'indirizzo (via e numero civico), sono stati georeferenziati tramite Sistemi Informativi Geografici (GIS) o Google Maps.

2.3 Definizione degli esiti

Sono state integrate le informazioni provenienti dal flusso SDO con quelle provenienti dall'archivio IMER, raccolte su base volontaria da una rete di medici ospedalieri segnalatori e che raccoglie dati sulle diagnosi fatte entro una settimana di vita (www.registroimer.it).

È stato definito come malformato ogni bambino presente nell'archivio IMER o ammesso in ospedale entro il primo anno di vita con una diagnosi di dimissione di malformazione congenita. La classificazione delle patologie adottata nei due flussi sono versioni modificate della 9a revisione della Classificazione Internazionale delle malattie (ICD-9) in cui le malformazioni hanno i codici 740-759. Nel flusso SDO si usa la versione modificata per la clinica (CM), nel flusso IMER si usa una versione modificata in accordo alla British Pediatric Association (ICD9-BPA). Le due classificazioni sono confrontabili utilizzando i codici sino alla quarta cifra. Per i neonati segnalati tramite IMER non sono state prese in considerazioni eventuali malformazioni segnalate da SDO. Per la specificazione del tipo di malformazione presente si è utilizzato il codice ICD-9 fino alla quarta cifra.

Le malformazioni rilevate solo tramite SDO sono state successivamente valutate dagli esperti IMER. Una prima analisi delle SDO grezze (eliminati i 102 casi già registrati da IMER) ha mostrato comportamenti di codifica non omogenei e inserimento di codifiche non incluse tra le condizioni malformative considerate dai registri italiani (Coordinamento ISS) e europei (EUROCAT) (Vedi

allegato 1 “malformazioni minori”). Un esempio emblematico è rappresentato dalle numerose segnalazioni di lingua legata (codice 7500).

Il passo successivo è stata la valutazione della storia clinica derivata dalle SDO di ricovero anche successive alla nascita, per considerare i casi ad alto rischio di inappropriata (es. dotto arterioso in neonato con età gestazionale inferiore alle 37 settimane di gestazione) (vedi allegato 2).

Questa procedura è stata tradotta in un algoritmo informatizzato che ha prodotto il data set da analizzare successivamente.

L'algoritmo di selezione delle SDO considera i seguenti punti:

Esclusione delle malformazioni definite minori (Allegato 1).

Esclusione in accordo col protocollo di registrazione del network Eurocat (<http://www.eurocat-network.eu/>) di alcune condizioni malformative all'interno dell'intervallo considerato in condizioni cliniche definite (Difetti Inter-Atriali, DIA e Dotto Arterioso Pervio, DAP con durata di gestazione inferiori a 37 settimane solo se in casi isolati).

1. Valutazione delle restanti malformazioni sulla base della presenza/assenza di alcune caratteristiche (Allegato 2):
 - a) presenza di altre malformazioni maggiori;
 - b) più ricoveri con la stessa malformazione/gruppo malformativo;
 - c) malformazioni maggiori non identificate/identificabili alla nascita ma segnalate in un ricovero successivo;
 - d) per alcune condizioni clinicamente non ben definite si è ritenuto che la durata del ricovero alla nascita (giorni) debba essere superiore ad un numero definito di giorni diverso in relazione alla tipologia della malformazione (Allegato 2).

L'applicazione di questo algoritmo conduce a tre categorie di malformazioni:

escluse;

accettate;

potenzialmente includibili nella casistica ma che necessitano di una ulteriore verifica o attraverso l'utilizzo di altre informazioni o attraverso la visione della cartella clinica.

In questo studio, data la prevalenza in alcune aree in studio di difetti interventricolari significativamente superiore alla media italiana ed europea, si è provveduto alla revisione della cartella clinica. La revisione ha mostrato criteri di inclusione e di codifica nelle SDO molto diverse tra punti nascita. Variabilità nelle codifiche è stata documentata anche per altre condizioni malformative (organi genitali).

Per le malformazioni urinarie, visto l'esiguo numero e le segnalazioni di un'associazione con esposizione ad inceneritori recentemente riportate in letteratura, si è provveduto alla revisione di tutte le cartelle cliniche dei 19 casi documentati solo in SDO. La revisione delle cartelle cliniche è stata condotta prima da personale IMER e poi da un genetista indipendente con esperienza pluriennale nel campo delle malformazioni congenite, che ha analizzato in cieco i dati clinici individuali.

2.4 Caratteristiche materne

Sono state considerate le variabili socio-demografiche della madre disponibili nel database CedAP. In particolare sono state considerate: età, Paese di origine e titolo di studio della madre, ordine di gravidanza. Non è stato possibile utilizzare le informazioni sullo stato civile e sull'occupazione materna, pur presenti nel CedAP, a causa dell'elevato numero di dati mancanti.

Manca anche l'informazione sull'abitudine materna al fumo, rilevata dal CedAP solo a partire dal 2007.

Altre importanti informazioni non presenti in CedAP e quindi non utilizzate nelle analisi sono: peso e altezza della madre, che permetterebbero di calcolare il Body Mass Index (BMI), la presenza o meno di diabete e il consumo di alcool.

2.5 Esposizione

Gli inceneritori in studio hanno caratteristiche molto diverse tra loro per quel che riguarda il periodo di attivazione (dal 1968 al 2003), la localizzazione (urbana, rurale, area industriale), il tipo di forno (a griglia mobile, a tamburo rotante o a letto fluido), il numero di linee (da 1 a 3), l'altezza dei camini (da 40 a 80 metri), le quantità di RSU autorizzate (da 50.000 a 153.000 ton/anno) e i sistemi di abbattimento delle emissioni. Tutti questi fattori influiscono sulla stima dell'esposizione della popolazione.

Le caratteristiche dettagliate di ogni impianto sono riportate nella relazione conclusiva dell'azione 3 della Linea progettuale 2, mentre i dati di attribuzione dell'esposizione, a partire dalle stime modellistiche, sono in corso di pubblicazione a cura della Linea progettuale 3, Azione 2.

I nati arruolati sono stati georeferenziati attraverso il linkage della residenza alla nascita con la banca dati delle coordinate geografiche dei numeri civici residenziali ricadenti nelle 8 aree di indagine. Per il solo comune di Coriano di Rimini, si è ricorsi ad una georeferenziazione basata sull'utilizzo dello strumento di pubblico dominio (Google Maps).

Ogni residenza così individuata è stata caratterizzata per l'esposizione agli inquinanti emessi dall'inceneritore e a quelli emessi dalle altre fonti, applicando alle rispettive emissioni il modello di ricaduta al suolo ADMS-Urban del CERC (Cambridge Environmental Research Consultants) ¹⁷.

L'ADMS (Atmospheric Dispersion Modeling System) è un modello matematico deterministico Gaussiano usato per predire la concentrazione e la deposizione degli inquinanti atmosferici. Il modello integra gli inventari delle emissioni, puntiformi o diffuse, i dati meteorologici (vento, temperatura e nuvolosità) e le misurazioni dell'inquinamento di fondo. Il modello è collegato a un sistema GIS (Geographical Information System) e genera mappe di dispersione degli inquinanti di interesse.

Ad ogni nato è stato quindi attribuito il valore stimato di esposizione caratteristico della residenza alla nascita, assumendo che tale residenza abbia effettivamente costituito l'abitazione materna durante tutta la gravidanza.

Per la caratterizzazione dell'esposizione tramite attribuzione di un valore di concentrazione derivante dalle simulazioni modellistiche, sono stati valutati diversi aspetti che brevemente vengono riportati.

Esposizione ad inceneritore

Come traccianti dell'esposizione a inceneritore sono state scelte le polveri, in base alla considerazione che esiste un'ampia disponibilità di dati misurati, provenienti dai sistemi di misurazione automatica al camino (SME), obbligatoriamente presenti in ogni inceneritore.

Il valore stimato dalle mappe di simulazione riguarda le polveri primarie emesse dall'inceneritore.

Sono state effettuate cinque simulazioni modellistiche, una per ogni anno di interesse (2002-2006), modulando le emissioni per ogni mese entro l'anno. Per tenere conto poi di eventuali fermi impianto

"significativi" (in termini di numero di giorni), il valore medio della mappa è stato pesato sui giorni di funzionamento del periodo considerato.

Quindi per ogni mese è stato valutato il seguente contributo:

$C_{mese} = \text{contributo_mese} * \text{valore conc. mappa} / 12$

In questo modo è stato anche possibile considerare valori di esposizione attribuibili a periodi temporali differenti (es. I trimestre o tutta la gravidanza) semplicemente considerando i contributi "Cmese" per i mesi di interesse. Sono stati calcolati i valori per l'intera gravidanza, i tre trimestri separatamente e il trimestre precedente il concepimento.

Esposizione a tutte le altre fonti

Premesso che le caratteristiche del modello di simulazione usato non permettono di evidenziare differenze sostanziali nella morfologia delle mappe di ricaduta delle polveri e degli ossidi di azoto, la scelta è ricaduta sugli Ossidi di azoto (NOx).

Ad ogni residenza è stato quindi attribuito un valore medio di periodo, a partire dalle simulazioni sulla situazione "attuale". Sono state fornite le mappe per ogni macrosettore (traffico, industria, allevamenti, agricoltura, riscaldamento), per cui sono stati assegnati a ciascuno nato i valori sia di concentrazione cumulata per tutte le fonti di concentrazione sia dovuta a ciascuno di questi settori.

Assegnazione livelli di esposizione

In sintesi sono state calcolate le seguenti classi di esposizione:

in riferimento al solo inceneritore, utilizzando come tracciante le polveri, 5 livelli di esposizione, così categorizzate (valori espressi in nanogrammi/m³ [ng/m³]; 1 microgrammo = 1.000 nanogrammi):

1: $\text{exp_PM}_{10} = 0$; 2: $0 < \text{exp_PM}_{10} \leq 0,2$; 3: $0,2 < \text{exp_PM}_{10} \leq 1$; 4: $1 < \text{exp_PM}_{10} \leq 2$; 5: > 2

per l'esposizione a tutte le altre sorgenti delle aree in studio (traffico, inquinamento industriale, agricolo e domestico), utilizzando come tracciante gli NOx. 4 livelli di esposizione (manca l'esposizione "zero"), così categorizzate (valori espressi in microgrammi/m³ ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)):

1: $\text{exp_NOx} < 25$; 2: $25 < \text{exp_NOx} < 40$; 3: $40 < \text{exp_NOx} < 65$; 4: $65 < \text{exp_NOx}$

Sono stati inoltre considerati nello studio, in particolare nella categoria di riferimento (esposizione a inceneritore nulla), i bambini nati da madri residenti a Reggio Emilia che hanno condotto la gravidanza durante un periodo di sospensione dell'attività dell'impianto (gennaio 2003-giugno 2005) e quei neonati residenti a Coriano (RN) georeferenziati con Google Maps al livello inferiore di esposizione che, ad un esame più attento, sono risultati risiedere fuori dall'area in studio.

2.6 Metodi statistici

Sono state eseguite analisi univariate della prevalenza di neonati malformati in relazione all'esposizione alle emissioni degli inceneritori, alle emissioni da altre fonti, alle caratteristiche materne, al sesso del bambino e alle diverse aree in studio (siti). La significatività delle differenze rilevate è stata testata con il test del chi-quadrato o con il test per il trend lineare, in caso di variabili ordinali.

Per ottenere stime di effetto delle emissioni dagli inceneritori corrette per l'esposizione ad altre fonti e per le covariate relative alla madre e al bambino sono stati applicati modelli di regressione logistica multivariata.

Ciascuna area considerata ha contribuito in modo diverso alla potenza dell'analisi pooled per effetto della diversa dimensione numerica delle nascite e della loro diversa distribuzione nelle subaree a diverso gradiente di esposizione.

Per effettuare il confronto tra la frequenza di nati malformati all'interno delle aree interessate dallo studio rispetto a quanto osservato nell'intero territorio delle relative province, sono stati calcolati i Rapporti tra casi osservati e attesi (O/A) con i relativi limiti di confidenza al 95% (IC95%), per ogni

livello di esposizione alle emissioni degli inceneritori e per il complesso delle aree. Come riferimento per il calcolo del numero di malformati attesi sono stati utilizzati i rapporti di prevalenza osservati nell'intero territorio delle province su cui insistono gli inceneritori indagati, nello stesso periodo dello studio e utilizzando la stessa banca dati (SDO o IMER).

L'analisi dei dati è stata eseguita con Stata SE 11.

3. Risultati

3.1 Confronto tra inclusi ed esclusi dallo studio

I 9.598 nati inclusi nello studio e i 2.339 nati esclusi in base ai criteri di selezione indicati (record linkage con SDO, CedAP e/o IMER e assenza di riproduzione assistita) sono stati confrontati per le tre variabili disponibili per entrambi i gruppi: sito dell'inceneritore, esposizione a inceneritore e Paese di origine della madre.

Siti

La distribuzione per sito è risultata differente tra inclusi ed esclusi, come atteso sulla base della conosciuta eterogeneità del record linkage tra i siti. La quota di nati di Piacenza è notevolmente più alta tra gli esclusi, verosimilmente a causa del maggior numero di parti effettuati in ospedali fuori regione per i quali, in assenza di uno scambio dati interregionale, non è possibile recuperare il CedAP. Quote maggiori di esclusi si hanno anche per Ferrara e Forlì, situazioni per le quali è conosciuta una qualità non ottimale dei dati anagrafici.

Sito	inclusi		esclusi		Totale	
	n	%	n	%	n	%
Bologna	787	8,20	138	5,90	925	7,75
Ferrara	255	2,66	90	3,85	345	2,89
Forlì	1.198	12,48	354	15,13	1.552	13,00
Modena	1.998	20,82	284	12,14	2.282	19,12
Piacenza	1.473	15,35	605	25,87	2.078	17,41
Ravenna	1	0,01	2	0,09	3	0,03
Reggio Emilia	2.648	27,59	631	26,98	3.279	27,47
Rimini	1.238	12,90	235	10,05	1.473	12,34
Totale	9.598	100	2.339	100	11.937	100

Tab. 1. Distribuzione dei nati per sito e inclusione/esclusione dallo studio

Esposizione

La quota di nati non esposti (soggetti nel livello di esposizione 1) è simile tra inclusi ed esclusi nello studio (tab. 2).

La concentrazione media di PM₁₀ è leggermente più bassa nel gruppo di nati esclusi rispetto a quelli inclusi (tab. 3).

Esposizione	inclusi		esclusi		Totale	
	n	%	n	%	n	%
esposti	7.939	82,72	1.859	79,48	9.798	82,08
non esposti	1.659	17,28	428	18,30	2.087	17,48
dato mancante	0	0,00	52	2,22	52	0,44
Totale	9.598	100	2.339	100	11.937	100

Tab. 2. Distribuzione dei nati per esposizione a inceneritore e inclusione/esclusione dallo studio

Esposti	PM₁₀ Media (ng/m3)	Deviazione standard
inclusi	0,848	1,247
esclusi	0,758	1,307

Tab. 3. livello di esposizione a inceneritore in inclusi ed esclusi dallo studio

Origine della madre

Tra gli esclusi la quota di nati con madre non italiana è doppia rispetto agli inclusi. Su questo risultato è plausibile che abbia inciso in modo rilevante un maggior numero di errori nella compilazione delle informazioni anagrafiche nei diversi archivi coinvolti, con una peggiore efficienza del record linkage.

Origine	inclusi		esclusi		Totale	
	n	%	n	%	n	%
italiane	7.439	77,51	1.244	53,19	8.683	72,74
straniere	2.090	21,78	1.026	43,86	3.116	26,1
dato mancante	69	0,72	69	2,95	138	1,16
Totale	9.598	100	2.339	100	11.937	100

Tab. 4. Distribuzione dei nati per Paese di origine della madre e inclusione/esclusione dallo studio.

3.2 Distribuzione dei nati per le variabili in studio

In tabella 5 sono riportati i valori assoluti e percentuali della distribuzione dei nati secondo le variabili prese in considerazione nello studio.

La distribuzione dei neonati per livelli di esposizione a inceneritore è disomogenea, con il 78,6% dei neonati raggruppati entro i primi 3 livelli di esposizione e meno del 10% nel maggior livello.

La distribuzione dei nati per livelli di esposizione ad altre fonti è nel complesso omogenea.

Oltre i due terzi delle madri avevano fra i 20 e i 34 anni (69,5%), solo il 5,5% avevano meno di 20 o più di 40 anni (2,5% e 3% rispettivamente).

Le madri sono distribuite quasi equamente tra primipare (51,6%) e multipare (48,4%).

Nel 21,8% dei casi la madre è di origine straniera. Il 24% delle madri è laureata, il 45% ha la licenza di scuola media superiore, il 2,7% ha la licenza elementare.

Il 49,3% dei nati è femmina. I siti che forniscono il maggior numero di nati sono quelli di Reggio Emilia e Modena, seguiti da Piacenza, Rimini, Forlì, Bologna e Ferrara. Ravenna ha contribuito con un solo neonato.

variabile	N	%
Esposizione a inceneritore		
1	1.659	17,3
2	2.757	28,7
3	3.132	32,6
4	1.144	11,9
5	906	9,4
Esposizione ad altre fonti		
1	2.454	25,6
2	2.138	22,3
3	2.811	29,3
4	2.188	22,8
dati mancanti	7	0,1
Età materna		
<20	236	2,5
20-34	6.669	69,5
35-40	2.406	25,1
>=40	287	3,0
Prima gravidanza		
Si	4.948	51,6
No	4.649	48,4
dati mancanti	1	0,0
Origine		
Italiane	7.439	77,5
Straniere	2.090	21,8
dati mancanti	69	0,7
Genere		
Femmine	4.734	49,3
Maschi	4.864	50,7
Titolo studio		
Laurea	2.308	24,1
Media superiore	4.315	45,0
Media inferiore	2.707	28,2
Licenza elementare	260	2,7
dati mancanti	8	0,1
Sito		
Bologna	787	8,2
Ferrara	255	2,7
Forlì	1.198	12,5
Modena	1.998	20,8
Piacenza	1.473	15,4
Ravenna	1	0,0
Reggio Emilia	2.648	27,6
Rimini	1.238	12,9
Totale	9.598	100,0

Tab. 5. Distribuzione dei nati per le variabili in studio.

3.3 Distribuzione delle altre variabili rispetto ai livelli di esposizione a inceneritore.

La disomogeneità della distribuzione dei nati per livelli di esposizione a inceneritore aumenta considerando contemporaneamente anche i siti (Tab. 6). Gli esposti al primo livello sono rappresentati quasi esclusivamente da bambini di Reggio Emilia ed in minor misura di Rimini. Il secondo livello è costituito principalmente da bambini di Piacenza e Reggio Emilia. Nel terzo livello il 46,6% degli esposti è di Modena. Ai livelli 4 e 5 contribuiscono solo Bologna, Forlì, Rimini e, in minor misura Modena. Quasi la metà dei nati esposti al quinto livello è di Bologna (48%), il 38% è di Forlì., mentre Piacenza, Ferrara e Reggio Emilia non sono o sono marginalmente rappresentati nelle classi 4 e 5.

Le distribuzioni della esposizione a inceneritore e quella ad altre fonti sono associate inversamente. Nel dettaglio, ad alti livelli di esposizione a inceneritore sono prevalenti bassi livelli di esposizione ad altre fonti e viceversa; il 65% dei nati ai quali è assegnato il primo livello di esposizione all'inceneritore è esposto al terzo e al quarto livello di esposizione ad altre fonti; tra i nati del quinto livello di esposizione all'inceneritore quasi il 70% è tra il primo e secondo livello di esposizione ad altre fonti (Tab. 7).

La quota di madri di origine straniera decresce al crescere del livello di esposizione ad inceneritore (Tab. 8).

La quota di madri con livelli di istruzione più bassa (licenza elementare e media inferiore) decresce al crescere del livello di esposizione a inceneritore, mentre aumenta la quota delle madri con livelli di istruzione più alta (Tab. 9).

L'età materna, l'ordine di gravidanza e il sesso del nato non mostrano differenze particolari rispetto all'esposizione ad inceneritore.

Da notare che nelle tabelle 7,8,9 i dati mancanti sono sporadici.

Sito	Esposizione inceneritore					Totale
	1	2	3	4	5	
<i>N</i>	1.659	2.757	3.132	1.144	906	9.598
<i>% colonna</i>						
Bologna	0,0	0,2	4,1	19,3	48,0	8,2
Ferrara	0,0	0,8	6,7	2,0	0,2	2,7
Forlì	0,0	0,0	18,1	25,1	37,9	12,5
Modena	0,0	13,8	46,6	11,2	3,3	20,8
Piacenza	0,0	49,9	3,1	0,0	0,0	15,4
Ravenna	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Reggio Emilia	91,9	35,3	4,3	0,9	0,4	27,6
Rimini	8,1	0,1	17,1	41,5	10,2	12,9
Totale	100	100	100	100	100	100

Tab. 6. Distribuzione dei nati per livelli di esposizione a inceneritore e secondo il sito

Esposizione altre fonti	Esposizione inceneritore					Totale
	1	2	3	4	5	
<i>N</i>	1.659	2.757	3.132	1.144	906	9.598
<i>% colonna</i>						
1	17,5	15,3	27,6	49,3	34,7	25,6
2	17,3	34,0	13,3	15,9	34,9	22,3
3	31,9	32,4	30,6	19,6	22,9	29,3
4	33,0	18,4	28,5	15,1	7,6	22,8
dati mancanti	0,3	0,0	0,0	0,1	0,0	0,1
Totale	100	100	100	100	100	100

Tab. 7. Distribuzione dei nati per livelli di esposizione ad altre fonti e a inceneritore

Origine	Esposizione inceneritore					Totale
	1	2	3	4	5	
<u>N</u>	1.659	2.757	3.132	1.144	906	9.598
<u>% colonna</u>						
Italiane	73,5	71,2	78,3	87,3	88,9	77,5
Straniere	24,8	27,8	21,4	12,4	11,2	21,8
dati mancanti	1,7	1,1	0,3	0,3	0,0	0,7
Totale	100	100	100	100	100	100

Tab. 8. Distribuzione dei nati per Paese di origine della madre e per livelli di esposizione a inceneritore

Titolo studio	Esposizione inceneritore					Totale
	1	2	3	4	5	
<u>N</u>	1.659	2.757	3.132	1.144	906	9.598
<u>% colonna</u>						
Laurea	18,8	26,2	24,2	25,4	24,9	24,1
Media superiore	43,5	40,7	45,8	51,9	49,0	45,0
Media inferiore	33,5	30,1	27,3	21,3	24,5	28,2
Licenza elementare	4,2	3,1	2,6	1,3	1,0	2,7
dati mancanti	0,0	0,0	0,0	0,1	0,6	0,1
Totale	100	100	100	100	100	100

Tab. 9. Distribuzione dei nati per scolarità materna e per livelli di esposizione a inceneritore

3.4 Malformati e malformazioni

Tra i 9598 nati considerati, 128 bambini malformati sono stati identificati attraverso l'archivio IMER. Dalle SDO sono stati identificati 477 bambini con diagnosi di malformazione congenita, 102 dei quali (21,3%) già identificati tramite IMER. Per questi ultimi sono state considerate solo le malformazioni registrate da IMER. Le SDO dei restanti 375 neonati sono state sottoposte al vaglio degli esperti IMER che, applicando le procedure indicate nel capitolo materiali e metodi e operando in cieco rispetto al livello di esposizione dei nati, hanno convalidato le diagnosi relative a 145 bambini (38,7% rispetto ai 375 nati potenzialmente malformati identificati solo tramite SDO).

I nati con una o più malformazioni considerati per lo studio sono quindi 273, con una prevalenza del 28,4 per 1.000 sui 9.598 nati.

Le malformazioni identificate nei 273 malformati sono state 339, i malformati con una sola malformazione (casi isolati) sono 226, pari all'82,8%.

I gruppi di malformazioni più frequentemente rilevati (Tab. 10), interessanti ciascuno 20 o più bambini, sono le malformazioni del bulbo cardiaco e dei setti intracardiaci (28,7%), le malformazioni del sistema osteomuscolare (8,5%), le altre malformazioni degli arti (8,5%), le malformazioni dell'apparato urinario (7,4%), delle quali 18 (72%) di tipo ostruttivo (codice 753.2), le altre malformazioni del sistema circolatorio (7,1%) e le malformazioni degli organi genitali (6,8%). Tra le malformazioni dell'apparato urinario e degli organi genitali prevalgono nettamente i maschi.

Le 5 malformazioni specifiche più frequenti (codice a 4 cifre, vedi allegato) sono il difetto del setto ventricolare (16,2%), il difetto del setto atriale (9,1%), l'ipo/epispadia maschile (6,2%), le ostruzioni della pelvi renale e degli ureteri (5,3%) e il dotto arterioso pervio (con età gestazionale \geq 37 settimane; 5%).

codice ICD-9	malformazione	Numero malformazioni	% malformazioni	Numero Malformati (maschi)	Prevalenza malformati x %o Nati
745	Anomalie del bulbo cardiaco e anomalie della chiusura del setto cardiaco	97	28,66	88 (47)	9,17
754	Alcune malformazioni congenite del sistema muscoloscheletrico	29	8,55	27 (9)	2,81
755	Altre anomalie congenite degli arti	29	8,55	25 (13)	2,60
753	Anomalie congenite del sistema urinario	25	7,37	24 (17)	2,50
747	Altre anomalie congenite del sistema circolatorio	24	7,08	23 (9)	2,40
752	Anomalie congenite degli organi genitali	23	6,78	22 (20)	2,29
744	Anomalie congenite dell'orecchio, della faccia e del collo	17	5,01	16 (11)	1,67
756	Altre anomalie muscoloscheletriche congenite	17	5,01	17 (9)	1,77
742	Altre anomalie congenite del sistema nervoso	15	4,42	14 (3)	1,46
746	Altre anomalie congenite del cuore	12	3,54	12 (4)	1,25
751	Altre anomalie congenite del sistema digestivo	9	2,65	9 (5)	0,94
758	Anomalie cromosomiche	9	2,65	8 (4)	0,83
743	Anomalie congenite dell'occhio	7	2,06	6 (4)	0,63
749	Palatoschisi e labioschisi	6	1,77	6 (4)	0,63
757	Anomalie congenite del tegumento	6	1,77	6 (5)	0,63
759	Altre anomalie congenite non specificate	6	1,77	6 (4)	0,63
748	Anomalie congenite dell'apparato respiratorio	5	1,47	5 (4)	0,52
750	Altre anomalie congenite del tratto alimentare superiore	3	0,88	3 (3)	0,31
740-759	Malformazioni congenite	339	100	273 (149)	28,44

Tab. 10: Malformazioni congenite rilevate e prevalenza nati malformati per tipologia di malformazione (codice ICD-9 a 3 cifre)

3.5 Prevalenza malformati in aree di studio rispetto a province interessate

Sono state messe a confronto le prevalenze di malformati entro l'insieme delle aree in studio con quelle rilevate nell'insieme delle province interessate. Tale confronto è stato effettuato per il totale malformati.

A tal scopo non era possibile utilizzare i medesimi criteri di identificazione dei nati malformati utilizzati per i confronti interni (entro i 4 Km), in quanto si sarebbe dovuto ripetere tutta la procedura di incrocio tra dati SDO, CeDAP e IMER e poi sottoporre a revisione le diagnosi SDO di malformazione secondo l'algoritmo per tutti i nati delle province interessate.

Si è quindi proceduto ad un doppio confronto, distinguendo le due fonti informative utilizzate, SDO e IMER, e utilizzando per le SDO tutte le malformazioni segnalate, a prescindere dal risultato della validazione effettuata da IMER. La provincia di Ravenna è stata esclusa poiché contribuiva alla coorte di esposti a inceneritore con solo un neonato.

Sono stati calcolati i rapporti tra valori osservati e valori attesi (O/A) sulla base delle prevalenze delle aree di riferimento (pool dei dati delle province su cui insistono gli inceneritori). Si sottolinea che le prevalenze di malformati SDO così calcolate, con valori molto elevati rispetto a quanto riportato dalla letteratura internazionale consolidata (es. Eurocat), sono funzionali solo al confronto tra aree interne e totale province e non devono essere intese come stime attendibili delle vere prevalenze di malformati.

La prevalenza complessiva di nati malformati nelle aree degli inceneritori, sia di fonte SDO che IMER, è in linea con quanto registrato nell'intero territorio (SDO-RSP: 97,1 [IC 95%: 88,6-106,3]; IMER-RSP: 103,2 [IC 95%: 86,1-122,7]).

Tipo di Malformazione	Prevalenza di riferimento x 1000*	Malformati			
		Osservati (O)	Attesi (A)	Rapporto O/A (%)	IC 95%
Totale malformazioni					
<i>SDO "grezze"</i>	51,1	477	491	97,1	88,6 106,3
<i>solo IMER</i>	12,9	128	124	103,2	86,1 122,7

Tab. 11 Rapporti prevalenza Osservati/Attesi entro le aree per malformazione totali, distinti per fonte informativa.

*Prevalenza di riferimento: prevalenza di malformati nei nati residenti nelle province interessate, nel periodo 2003-2006.

3.6 Analisi univariata

In Tab. 11 si riportano i risultati dell'analisi univariata della prevalenza di bambini malformati rispetto all'esposizione a inceneritore, altre fonti ambientali, alle caratteristiche materne e ai siti.

La prevalenza di malformati aumenta al crescere del livello di esposizione a inceneritore, con un flessio al livello 4. Il test per il trend lineare non è significativo.

Anche per l'esposizione ad altre fonti la prevalenza aumenta con l'esposizione, con una lieve flessione nell'ultimo livello di esposizione. Il test per il trend lineare è in questo caso ai limiti della significatività.

Le donne che al momento del parto si trovano nelle classi di età estreme, meno di 20 anni e più di 40, hanno una maggior prevalenza di figli malformati.

La prevalenza di malformati tra donne primipare e multipare è simile.

Tra le donne straniere si registra una prevalenza leggermente maggiore rispetto alle donne italiane.

La prevalenza di malformati tra i maschi è lievemente maggiore rispetto alle femmine.

L'analisi per titolo di studio non evidenzia una eterogeneità significativa tra malformati e nati, tuttavia si osservano prevalenze crescenti al decrescere del titolo di studio con l'eccezione delle donne con licenza elementare, che mostrano il tasso più basso ma sono di numerosità ridotta.

Per quanto riguarda il sito, si osserva una notevole eterogeneità, con valori sopra la media generale a Ferrara, Modena e Forlì, valori vicino alla media per Bologna, Piacenza e Reggio Emilia e valori decisamente più bassi per Rimini.

Per i singoli gruppi di malformazioni in Tab. 12 è riportata la distribuzione di frequenza dei malformati per livello di esposizione a inceneritore. Alcuni gruppi di patologia sono risultati numericamente poco rappresentati, in particolare quelli che hanno meno di 20 casi in totale e/o hanno uno o nessun caso in uno o più livelli di esposizione. In all.to si riporta la lista di tutte le malformazioni rilevate, alla quarta cifra della codifica utilizzata, distinte per apparato e con specifica del numero di casi osservati.

L'analisi del rapporto tra prevalenze nei livelli di esposizione a inceneritore rispetto a quello di riferimento è presentata in Tab. 134. Per le malformazioni che non hanno nessun caso o un solo caso nel primo livello si è posto come riferimento l'insieme del primo e del secondo livello. Per le malformazioni non rappresentate in almeno tre livelli di esposizione non è stato calcolato il test per il trend.

Nessun gruppo di malformazioni mostra un trend lineare statisticamente significativo. Eccessi significativi si riportano nel quinto livello di esposizione per il totale delle malformazioni e le malformazioni del sistema osteomuscolare, anche quando considerate insieme a quelle degli arti.

Per le labiopalatoschisi anche utilizzando congiuntamente il primo ed il secondo livello come riferimento permangono problemi di numerosità (6 casi in tutto, 1 solo caso nel livello di riferimento) tali da non permettere un'analisi di tipo multivariato, benché sia emerso un eccesso significativo nel quarto livello di esposizione sostenuto da soli tre casi. Per l'esiguità dei numeri osservati, questo tipo di malformazione non è stata ulteriormente indagata.

variabile		nati	malformati	%	P
Esposizione a inceneritore	1	1.659	39	2,35	0,1320 ¹
	2	2.757	76	2,76	
	3	3.132	98	3,13	
	4	1.144	26	2,27	
	5	906	34	3,75	
Esposizione ad altre fonti	1	2.454	56	2,28	0,0565 ¹
	2	2.138	59	2,76	
	3	2.811	91	3,24	
	4	2.188	67	3,06	
	dati mancanti	7	0		
Età materna	< 20	236	9	3,81	0,0286 ¹
	20-34	6.669	172	2,58	
	35-40	2.406	77	3,20	
	≥ 40	287	15	5,23	
Prima gravidanza	Sì	4.948	148	2,99	0,3393 ²
	No	4.649	124	2,67	
	dati mancanti	1	1		
Origine	Italiane	7.439	204	2,74	0,3117 ²
	Straniere	2.090	66	3,16	
	dati mancanti	69	3		
Genere	Femmine	4.734	124	2,62	0,1908 ²
	Maschi	4.864	149	3,06	
Titolo studio	Laurea	2.308	53	2,30	0,2105 ¹
	Media superiore	4.315	127	2,94	
	Media inferiore	2.707	87	3,21	
	Licenza elementare	260	4	1,54	
	dati mancanti	8	2		
Sito	Bologna	787	19	2,41	0,0140 ¹
	Ferrara	255	10	3,92	
	Forlì	1.198	42	3,51	
	Modena	1.998	73	3,65	
	Piacenza	1.473	40	2,72	
	Ravenna	1	0	0,00	
	Reggio Emilia	2.648	69	2,61	
	Rimini	1.238	20	1,62	
Totale		9.598	273	2,84	

Tab. 11. Analisi univariata: prevalenza nati malformati per livello di esposizione ambientale, caratteristiche materne e sito.

¹ test del trend lineare; ² test del chi quadrato

codice ICD-9 - Malformazione	Frequenza malformati per livello di esposizione a inceneritore: Numero					
	1	2	3	4	5	tot
742 Altre anomalie congenite del sistema nervoso	4	1	7	2	0	14
743 Anomalie congenite dell'occhio	2	3	1	0	0	6
744 Anomalie congenite dell'orecchio, della faccia e del collo	4	2	7	2	1	16
745-747 Anomalie congenite cardiache e del sistema circolatorio	14	30	42	13	11	110
745 Anomalie del bulbo cardiaco e anomalie della chiusura del setto cardiaco	12	23	36	9	8	88
746 Altre anomalie congenite del cuore	3	5	1	0	3	12
747 Altre anomalie congenite del sistema circolatorio	1	7	10	5	0	23
748 Anomalie congenite dell'apparato respiratorio	1	1	2	1	0	5
749-751 Anomalie congenite dell'apparato digerente	0	5	7	4	1	17
749 Palatoschisi e labioschisi	0	1	1	3	1	6
750 Altre anomalie congenite del tratto alimentare superiore	0	1	2	0	0	3
751 Altre anomalie congenite del sistema digestivo	0	3	4	1	0	8
752 Anomalie congenite degli organi genitali	2	9	7	1	3	22
753 Anomalie congenite del sistema urinario	4	4	10	1	5	24
754-756 Anomalie congenite sistema osteomuscolare e arti	8	24	19	4	14	69
754 Alcune malformazioni congenite del sistema muscoloscheletrico	3	11	4	2	7	27
755 Altre anomalie congenite degli arti	2	8	9	2	4	25
756 Altre anomalie muscoloscheletriche congenite	3	5	6	0	3	17
757 Anomalie congenite del tegumento	1	4	1	0	0	6
758 Anomalie cromosomiche	2	4	3	0	0	9
759 Altre anomalie congenite non specificate	2	0	3	0	1	6
TUTTE LE MALFORMAZIONI	36	76	99	28	34	273
TOTALE NATI	1.659	2.757	3.132	1.144	906	9.598

Tab. 12. Distribuzione dei malformati per causa e livelli di esposizione a inceneritore

Malformazioni (3 cifre)	N	prevalenza	Rapporti tra prevalenze per livelli di esposizione a inceneritore (intervalli di confidenza al 95%)					p ¹
			1	2	3	4	5	
742 Altre anomalie congenite del sistema nervoso	14	1,46	1	0,15 (0,02-1,34)	0,93 (0,27-3,16)	0,73 (0,13-3,95)	-	0,576
743 Anomalie congenite dell'occhio	6	0,63	1	0,90 (0,15-5,40)	0,26 (0,02-2,92)	-	-	0,090
744 Anomalie congenite dell'orecchio, della faccia e del collo	16	1,67	1	0,30 (0,06-1,64)	0,93 (0,27-3,16)	0,73 (0,13-3,95)	0,46 (0,05-4,09)	0,864
745-747 Anomalie congenite cuore e sistema circolatorio	110	11,46	1	1,29 (0,69-2,42)	1,59 (0,87-2,90)	1,35 (0,64-2,85)	1,44 (0,66-3,16)	0,297
745 Anomalie del bulbo cardiaco e anomalie della chiusura del setto cardiaco	88	9,17	1	1,15 (0,58-2,31)	1,59 (0,83-3,05)	1,09 (0,46-2,57)	1,22 (0,50-2,98)	0,547
746 Altre anomalie congenite del cuore	12	1,25	1	1,00 (0,24-4,19)	0,18 (0,02-1,70)	0,00 (0,00-0,00)	1,83 (0,37-9,05)	0,786
747 Altre anomalie congenite del sistema circolatorio	23	2,40	-	1	1,76 (0,70-4,46)	2,41 (0,79-7,36)	-	0,914
748 Anomalie congenite dell'apparato respiratorio	5	0,52	-	1	1,41 (0,20-10,00)	1,93 (0,18-21,27)	-	0,912
749-751 Anomalie congenite dell'apparato digerente	17	1,77	-	1	1,97 (0,63-6,21)	3,09 (0,83-11,48)	0,97 (0,11-8,33)	0,370
749 Palatoschisi e labioschisi	6	0,63	-	1	1,41 (0,09-22,53)	11,58 (1,21-111,2)	4,87 (0,31-77,85)	0,052
750 Altre anomalie congenite del tratto alimentare superiore	3	0,31	-	1	2,82 (0,26-31,09)	-	-	na
751 Altre anomalie congenite del sistema digestivo	8	0,83	-	1	1,88 (0,42-8,39)	1,29 (0,13-12,36)	-	0,775
752 Anomalie congenite degli organi genitali	22	2,29	1	2,71 (0,59-12,52)	1,85 (0,39-8,91)	0,73 (0,07-7,99)	2,75 (0,46-16,41)	0,834
753 Anomalie congenite del sistema urinario	24	2,50	1	0,60 (0,15-2,40)	1,32 (0,42-4,22)	0,36 (0,04-3,24)	2,29 (0,62-16,80)	0,237
754-756 Anomalie congenite sistema osteomuscolare e arti	69	7,19	1	1,81 (0,81-4,01)	1,26 (0,55-2,87)	0,73 (0,22-2,40)	3,20 (1,35-7,61)	0,137
754 Alcune malformazioni congenite del sistema muscoloscheletrico	27	2,81	1	2,21 (0,62-7,90)	0,71 (0,16-3,15)	0,97 (0,16-5,78)	4,27 (1,11-16,48)	0,202
755 Altre anomalie congenite degli arti	25	2,60	1	2,41 (0,51-11,32)	2,38 (0,52-11,02)	1,45 (0,20-10,28)	3,66 (0,67-8,50)	0,296
756 Altre anomalie muscoloscheletriche congenite	17	1,77	1	1,00 (0,24-4,19)	1,06 (0,27-4,23)	0,00 (0,00-0,00)	1,83 (0,37-9,05)	0,913
757 Anomalie congenite del tegumento	6	0,63	-	1	0,28 (0,03-2,41)	-	-	na
758 Anomalie cromosomiche	9	0,94	1	1,20 (0,22-6,56)	0,79 (0,13-4,75)	-	-	0,155
759 Altre anomalie congenite non specificate	6	0,63	1	-	0,79 (0,13-4,75)	-	0,92 (0,08-10,08)	0,986
740-759 Totale	273	28,44	1	1,17 (0,80-1,72)	1,33 (0,92-1,92)	0,97 (0,59-1,58)	1,60 (1,02-2,51)	0,132

Tab. 13. Prevalenza di bambini malformati per causa (per 1000 nati) e rapporti tra prevalenze rispetto al primo livello di esposizione a inceneritore (come livello base si assume il primo più il secondo quando la prevalenza nel primo livello è zero o 1)

¹ test del trend lineare; na = non applicabile

3.7 Analisi multivariata

Per l'analisi multivariata sono stati utilizzati modelli di regressione logistica in cui l'occorrenza di nato malformato è messa in relazione con il livello di esposizione a inceneritore, correggendo per le altre covariate considerate nello studio tranne che per il sito. Il numero esiguo di casi (vedi Tab. 12) comporta evidenti problemi nella produzione delle stime di associazione. Tali problemi si manifestano sotto forma di assenza di stima di associazione per alcune categorie di esposizione, oppure di stime puntuali elevate e/o intervalli di confidenza delle stime molto ampi per le altre categorie. Per ridurre gli effetti di tali limitazioni intrinseche è stata adottata la seguente strategia analitica:

analisi dei soli gruppi di malformazione con almeno venti casi;

solo nei modelli per singoli gruppi di malformazioni è stata utilizzata l'età materna come covariata lineare e sono stati accorpati gli ultimi due livelli (licenza media ed elementare) del titolo di studio materno.

Il sito di residenza non è stato inserito nel modello per evitare un possibile sovraggiustamento, legato alla differente rappresentazione di ogni sito nei vari livelli di esposizione ad inceneritore. Infatti, l'aggiustamento per sito potrebbe introdurre una correzione, almeno parziale, per il livello di esposizione ad inceneritore, appiattendolo le stime di associazione.

Il numero di malformati considerati nell'analisi multivariata differisce di qualche unità da quello dell'analisi univariata perché, come noto, nei modelli multivariati possono entrare soltanto i casi che presentano informazioni per tutte le variabili indipendenti prese in considerazione (nessun missing in alcun campo).

I risultati dei modelli (Tab. 14), pur con qualche differenza, confermano in sostanza quanto emerso nell'analisi univariata.

Per i malformati complessivi si conferma l'andamento al crescere del livello di esposizione e l'eccesso significativo nel quinto livello. Il test per il trend lineare è in questo caso ai limiti della significatività statistica.

Per i gruppi di malformazioni, si osserva un eccesso significativo nel quinto livello di esposizione per le "malformazioni del sistema osteomuscolare e gli arti", che presenta 68 casi (OR = 3,66; IC 95%: 1,49-8,97), con trend al limite della significatività ($p = 0,073$). L'eccesso segnalato è confermato sia analizzando il sottogruppo delle malformazioni osteomuscolari (27 casi; OR del livello di esposizione più elevato = 4,73; IC 95%: 1,18-19,04), sia il sottogruppo delle "altre malformazioni degli arti", che tuttavia non presenta eccessi significativi (24 casi, OR livello più elevato = 4,46; IC 95%: 0,78-25,46).

Si segnala inoltre un eccesso significativo per il gruppo "altre malformazioni del sistema circolatorio" (22 casi) in corrispondenza del quarto livello di esposizione, mentre nel livello più elevato non si osserva alcun caso. Per questa malformazione l'analisi è stata effettuata anche su quattro livelli di esposizione, accorpendo il quarto e il quinto livello, ottenendo risultati non significativi (OR del livello più elevato di esposizione = 6,07; IC 95% 0,69 – 53,52).

Non si rilevano associazioni degne di nota a carico delle altre malformazioni indagate. In particolare per le malformazioni dell'apparato urinario, la cui casistica è stata sottoposta a revisione clinica, come descritto nei "Materiali e Metodi", non si osservano eccessi di rischio per alcun livello né incremento di rischio per esposizioni crescenti. La stessa analisi condotta per i maschi, che rappresentano la maggioranza dei malformati (17 casi su 24), mostra una maggiore distribuzione di casi osservati rispetto a quelli attesi nelle classi di esposizione elevata (3 casi nel primo e secondo livello di esposizione, 9 nel terzo, 5 nel quarto e quinto).

Il modello completo per il totale malformati è riportato in Tab. 15. Oltre a quanto già riportato in riferimento all'esposizione ad inceneritore è da osservare la significativa associazione con l'esposizione ad altre fonti (stime significative per terzo e quarto livello di esposizione e

significatività del trend lineare $p=0,033$) e con l'età materna (significativo solo il test per il trend lineare $p=0,017$).

Malformazioni	M ¹	N ²	OR per livelli di esposizione a inceneritore (intervalli di confidenza al 95%)					P ³
			1	2	3	4	5	
745-747 Anomalie congenite cuore e sistema circolatorio	106	9516	1	1,34 (0,70-2,57)	1,56 (0,84-2,88)	1,46 (0,66-3,22)	1,75 (0,77-3,93)	0,157
745 Anomalie del bulbo cardiaco e anomalie della chiusura del setto cardiaco	84	9516	1	1,18 (0,58-2,42)	1,55 (0,79-3,02)	1,13 (0,45-2,81)	1,44 (0,57-3,61)	0,372
747 Altre anomalie congenite del sistema circolatorio	22	9516	1	4,10 (0,49-34,40)	5,60 (0,71-44,02)	10,61 (1,21-93,47)	0,00 (0,00-0,00)	0,209
752 Anomalie congenite degli organi genitali	22	9516	1	2,07 (0,44-9,77)	1,63 (0,33-7,92)	0,52 (0,05-5,87)	1,92 (0,31-11,70)	0,912
753 Anomalie congenite del sistema urinario	24	9516	1	0,63 (0,16-2,57)	1,33 (0,41-4,31)	0,40 (0,04-3,70)	2,74 (0,70-10,72)	0,168
754-756 Anomalie congenite sistema osteomuscolare e arti	68	9516	1	1,85 (0,82-4,17)	1,21 (0,52-2,80)	0,84 (0,25-2,85)	3,66 (1,49-8,97)	0,073
754 Alcune malformazioni congenite del sistema muscoloscheletrico	27	9516	1	2,32 (0,64-8,44)	0,71 (0,16-3,19)	1,14 (0,18-7,04)	4,73 (1,18-19,04)	0,158
755 Altre anomalie congenite degli arti	24	9516	1	2,24 (0,47-10,71)	2,16 (0,45-10,23)	1,80 (0,25-13,18)	4,46 (0,78-25,46)	0,165
Totale	269	9516	1	1,16 (0,80-1,73)	1,32 (0,90-1,93)	1,03 (0,61-1,72)	1,77 (1,10-2,86)	0,052

Tab. 14. Modelli di analisi multivariata per totale malformati e per principali gruppi di malformazione.

¹ n° malformati; ² n° nati in analisi; ³ test del trend lineare.

Risultati aggiustati per esposizione ad altre fonti, età materna (continua per singoli gruppi), parità, paese di origine della madre, genere e titolo di studio materno (media ed elementare insieme per singoli gruppi).

	OR	p	IC95%ii inf.	IC95% sup.	p trend lineare
Esposizione a inceneritore					0,052
1	1				
2	1,159	0,467	0,779	1,726	
3	1,317	0,156	0,900	1,926	
4	1,025	0,925	0,610	1,723	
5	1,769	0,020	1,096	2,858	
Esposizione ad altre fonti					0,033
1	1				
2	1,258	0,244	0,856	1,849	
3	1,460	0,036	1,025	2,079	
4	1,456	0,050	0,999	2,121	
Età materna					0,017
< 20	1				
20-34	0,827	0,614	0,395	1,732	
35-40	1,071	0,862	0,493	2,329	
≥ 40	1,649	0,288	0,656	4,143	
Prima gravidanza					
Si	1				
No	0,949	0,690	0,735	1,227	
Origine					
Italiane	1				
Straniere	1,136	0,420	0,834	1,548	
Genere					
Femmine	1				
Maschi	1,158	0,238	0,907	1,478	
Titolo studio					0,255
Laurea	1				
Media superiore	1,331	0,088	0,958	1,849	
Media inferiore	1,450	0,046	1,007	2,087	
Licenza elementare	0,483	0,229	0,148	1,582	

Tab. 15: risultati del modello di analisi multivariata per il totale dei nati malformati.

4. Discussione

Lo studio sull'associazione tra esposizione agli inquinanti emessi dagli inceneritori e malformazioni congenite trova il primo principale ostacolo nell'individuazione certa di tutti i bambini malformati. La presenza di un Registro regionale (IMER) ovvia solo in parte a questo problema, poiché se è vero che i dati prodotti sono di ottima qualità, è anche vero che essi sono riferiti unicamente alle diagnosi effettuate in ospedale durante il ricovero alla nascita e che le segnalazioni al Registro, su base volontaria, possono risentire delle differenti sensibilità e volontà dei medici segnalatori. D'altra parte le SDO, anche se usualmente utilizzate per studi epidemiologici, sono uno strumento nato con finalità amministrative, sono codificate in maniera eterogenea da personale amministrativo e medico e non sono adeguate a riportare con sufficiente attendibilità diagnosi complesse come quelle riguardanti le diverse malformazioni. Per questa ragione in questo studio è stato sperimentato una procedura ad hoc per eliminare i casi relativi a codifiche verosimilmente scorrette, nell'ambito delle differenti tipologie di malformazione. L'algoritmo messo a punto dagli esperti del Registro IMER è utile a escludere casi considerati "minori" dalla letteratura internazionale e casi inappropriati (lingua legata). L'algoritmo è stato utilizzato anche per selezionare i casi

“potenzialmente malformati” e individuare quelli da sottoporre a ulteriore verifica attraverso la revisione della cartelle clinica.

L’esperienza dell’utilizzo delle SDO come fonte di integrazione all’informazione dei Registri si è rivelata utile ma indagativa per la necessità di verifica della congruità tra descrizione della patologia e codice attribuito e per la disomogeneità di comportamenti. Questa esperienza ha messo in evidenza la necessità di un lavoro multidisciplinare di esperti in informatica, in statistica sanitaria e professionisti con esperienza di diagnosi e codifica delle malformazioni congenite.

Inoltre, nella selezione dei casi, l’algoritmo è fortemente influenzato dalla verosimile inaccuratezza nella compilazione delle SDO, eterogenea tra ospedali, e dalla differente diagnosticabilità secondo il tipo di difetto (maggiore difficoltà per malformazioni interne non identificabile con ecografia, difetti del metabolismo non coperti da screening).

Di fatto la proporzione di SDO complessivamente eliminate dall’applicazione dell’algoritmo è molto diversa tra i siti e tra i tipi di malformazioni, con range compreso tra il 38,0% di Forlì e il 76,5% di Piacenza (media regionale=59,7% per il totale malformazioni, 40,4% per l’apparato osteomuscolare, 60,3% per il cardiovascolare).

I gruppi di patologie considerati (es. 754-756 Anomalie congenite sistema osteomuscolare e arti), necessariamente larghi per motivi di ridotta numerosità della casistica, includono condizioni malformative eterogenee dal punto di vista clinico ed eziologico e quindi difficilmente considerabili come un’entità unica rispetto a possibili effetti ascrivibili all’esposizione, che oltretutto si presenta complessa come tipologia, sia riferita all’inquinamento da inceneritori sia a quello di altre fonti.

Ciò vale in modo anche più stringente in relazione alla totalità delle malformazioni.

I dati analizzati in questo studio risentono di queste difficoltà e della sperimentale del metodo adottato che integra fonti diverse, a diversa copertura del territorio e a differente livello di accuratezza. L’incertezza che caratterizza i dati non è quindi solo quella associata alla stima statistica, indicata dall’ampiezza dell’intervallo di confidenza e dal valore di p , ma origina anche dalla qualità dei dati analizzati, che necessita, per essere ottimale, di un serrato lavoro di formazione per la corretta compilazione delle SDO, ancora da fare su questo tema così specifico, e di un’azione mirata a ottenere per il Registro regionale una maggiore omogeneità di segnalazione da parte delle fonti.

In questo studio, in base alla principale segnalazione emersa da precedenti risultati di letteratura (Cordier 2004⁷ e 2010⁸), è stata effettuata la completa revisione delle cartelle cliniche per le patologie urinarie. Per questa condizione i risultati presentano perciò un superiore livello di affidabilità, grazie ad una maggiore completezza di accertamento dei casi e di riproducibilità di codifica della diagnosi.

L’analisi dei dati ha riguardato inizialmente il confronto tra la prevalenza di malformazioni totali nelle aree in studio e quella nell’intero territorio delle province su cui insistono gli inceneritori, effettuato utilizzando i dati originali, prima dell’integrazione tra il Registro regionale e le SDO. Come già affermato nel par. 3.5 questa è infatti l’unica possibilità per effettuare un confronto interno-esterno. Non si osserva alcuna differenza significativa per entrambe le fonti utilizzate, a indicare una sostanziale omogeneità tra aree in studio e resto del territorio regionale.

L’analisi interna alle aree in studio sulla casistica (IMER-SDO sottoposte all’algoritmo) ha evidenziato un eccesso significativo delle **malformazioni totali** (269 casi) nel livello di esposizione più elevato (OR = 1,77; IC95%: 1,10-2,86), con trend al limite della significatività ($p=0,052$). Le malformazioni totali rappresentano la somma delle malformazioni a carico di apparati diversi, a diversa eziopatogenesi.

Le **malformazioni dell'apparato osteomuscolare e degli arti** (68 casi) presentano un eccesso significativo nel livello più elevato di esposizione (OR=3,66, IC 95% 1,49-8,97), con p del trend al limite della significatività (0,073).

Le malformazioni che costituiscono questo grande gruppo sono costituite per più di un quarto da "piede torto" (20 casi), in varismo o in valgismo, e per un altro quarto (15 casi) da polidattilia o da sindattilia. Si tratta di un gruppo eterogeneo di condizioni, raramente messe in relazione con esposizione ambientale^{18,19} a genesi idiopatica e multifattoriale, spesso associate ad altre condizioni patologiche, e in cui giocano un ruolo evidente fattori genetici o familiari.

Per quanto riguarda **l'apparato cardiovascolare** (106 casi), non si osservano eccessi significativi nel livello più elevato (OR=1,75, IC95% 0,77-3,93), né aumenti significativamente associati con i livelli di esposizione (p del trend=0,157), pur in presenza di eccessi non significativi in tutti i livelli di esposizione superiori al primo. Questo dato potrebbe essere interpretato come espressione di un modesto incremento di rischio per qualsiasi esposizione superiore a quella minima, ma potrebbe essere ascritto anche alla minore propensione alla notifica o a una minore correttezza compilatoria del sito (Reggio Emilia) che da solo costituisce la maggior parte del primo livello, assunto come riferimento.

Inoltre le malformazioni dell'apparato cardiovascolare rilevate sono costituite per la maggior parte da difetti del setto interventricolare (55 casi), del setto atriale (31 casi) e da pervietà del dotto arterioso oltre la 37ma settimana (17 casi). Anche per queste patologie esiste eterogeneità eziologiche con documentata eziologia genetica per alcune (es. alcuni DIV) e concorso di fattori genetici e ambientali per molti di queste.

L'apparato urinario, rappresentato da soli 24 casi ed approfondito nel presente lavoro perché segnalato in letteratura come possibilmente associato con l'esposizione a inceneritori, ha fornito risultati non significativi, sia in termini di stima puntuale sia di trend (p=0,168), ma presenta tuttavia nei maschi un addensamento di casi nei livelli più elevati di esposizione degno di segnalazione.

In questo studio non è stato possibile analizzare anche i casi di interruzione volontaria di gravidanza (IVG) connessi alla diagnosi di malformazioni fetali. Le uniche segnalazioni sono quelle disponibili presso il Registro regionale IMER tuttavia non utilizzabili per lo studio in quanto mancanti dei dati necessari per la georeferenziazione. L'esclusione delle IVG può avere un impatto notevole sul numero totale di malformazioni rilevate, soprattutto per le malformazioni gravi, maggiormente diagnosticate in epoca prenatale (del sistema nervoso, cromosomiche, degli organi interni e degli arti). Si stima che le malformazioni che portano ad una IVG rappresentano in media il 20-25% del totale dei malformati²⁰. Tale mancanza pesa sicuramente meno per le malformazioni dell'apparato urinario poiché difficilmente sono diagnosticate in epoca prenatale.

Date le fonti informative disponibili non è stato infine possibile correggere per alcuni fattori di rischio, legati alla madre, indicati dalla letteratura scientifica internazionale²¹, quali abitudine al fumo, presenza di malattie come epilessia e diabete, assunzione o meno di supplementi vitaminici o farmaci in gravidanza, assunzione di alcool, sovrappeso o obesità, e familiarità.

5. Conclusioni

Lo studio ha indagato la relazione tra le malformazioni congenite e la residenza della madre categorizzata in differenti livelli di esposizione ad inceneritore. La letteratura scientifica a tale proposito ha prodotto ad oggi un numero limitato di studi con risultati non concordi tra loro.

Lo studio qui presentato ha sperimentato, per l'individuazione dei nati malformati, l'integrazione tra due fonti: il Registro regionale IMER e le SDO, al fine di ottenere informazioni complete su tutti i nati con malformazioni diagnosticate nel primo anno di vita. Il metodo, basato sull'applicazione di un algoritmo sviluppato ad hoc e sulla verifica della documentazione clinica nei casi dubbi, è innovativo e necessita, per la sua ulteriore messa a punto, della verifica dei filtri utilizzati in base all'esperienza acquisita, dell'integrazione con informazioni derivanti da un eventuale intervento chirurgico e della formazione del personale responsabile della codifica per la corretta identificazione e definizione della malformazione nelle SDO.

I risultati ottenuti dallo studio presentano incertezze connesse ai limiti degli strumenti di rilevazione, non precedentemente integrati per studi ambientali e non specificamente costruiti per tali studi (SDO).

Con queste premesse occorre valutare con cautela i risultati dello studio, che hanno rilevato un eccesso di malformazioni complessive e di malformazioni dell'apparato osteomuscolare nel livello di esposizione maggiore, non accompagnato da un andamento crescente con i livelli di esposizione. Le prime sono il risultato di malformazioni di apparati diversi, a diversa eziopatogenesi, le seconde, pur limitate a un unico apparato, sono prevalentemente costituite da patologie per le quali non sono riportate in letteratura segnalazioni di associazione con esposizioni ambientali.

Le malformazioni dell'apparato urinario, già segnalate in letteratura come possibilmente associate all'esposizione agli inquinanti emessi dagli inceneritori, sono invece state oggetto di una revisione della documentazione clinica e, come tali, forniscono risultati dotati di maggiore solidità, benché connessi a una casistica limitata. I risultati dello studio evidenziano unicamente, nei maschi in cui tali malformazioni sono più frequenti, una prevalenza maggiore di casi nei livelli più alti di esposizione, mentre sulla totalità dei nati di entrambi i generi non si osservano eccessi significativi di rischio né andamenti crescenti con l'esposizione.

Lo studio non ha fornito elementi probanti per l'attribuzione di un nesso causale tra malformazioni ed esposizione a inceneritori e suggerisce analisi su casistiche più numerose per verificare i deboli segnali emersi.

Lo studio ha fornito preziose indicazioni dei percorsi da attivare per migliorare l'efficacia degli strumenti di rilevazione delle malformazioni, requisito fondamentale per consentire una sorveglianza e studi epidemiologici più avanzati.

Bibliografia

- ¹ Rushton L. Health hazards and waste management. *Br Med Bull.* 2003;68:183-97
- ² Franchini M, Rial M, Buiatti E, Bianchi F. Health effects of exposure to waste incinerator emissions: a review of epidemiological studies. *Ann Ist Super Sanita.* 2004;40(1):101-15.
- ³ Porta A, Milani S, Lazzarino AI, Perucci CA, Forastiere F. Systematic review of epidemiological studies on health effects associated with managements of solid waste. *Environ Health* 2009;8:60.
- ⁴ Dummer TJ, Dickinson HO, Parker L. Adverse pregnancy outcomes near landfill sites in Cumbria, northwest England, 1950-1993 *Arch Environ Health.* 2003 Nov;58(11):692-8.
- ⁵ Vinceti M, Malagoli C, Teggi S, Fabbi S, Goldoni C, De Girolamo G, Ferrari P, Astolfi G, Rivieri F, Bergomi M. Adverse pregnancy outcomes in a population exposed to the emissions of a municipal waste incinerator. *Sci Total Environ.* 2008 Dec 15;407(1):116-21.
- ⁶ Vinceti M, Malagoli C, Fabbi S, Rodolfi R, Garavelli L, Astolfi G, Rivieri F. Risk of congenital anomalies around a municipal solid waste incinerator: a GIS-based case-control study. *Int J Health Geogr.* 2009 Feb 10;8:8.
- ⁷ Cordier S, Chevrier C, Robert-Gnansia E, Lorente C, Brula P, Hours M. Risk of congenital anomalies in the vicinity of municipal solid waste incinerators. *Occup Environ Med.* 2004 Jan;61(1):8-15.
- ⁸ Cordier S, Lehébel A, Amar E, Anzivino-Viricel L, Hours M, Monfort C, Chevrier C, Chiron M, Robert-Gnansia E. Maternal residence near municipal waste incinerators and the risk of urinary tract birth defects. *Occup Environ Med.* 2010 Jul;67(7):493-9.
- ⁹ Vrijheid M, Loane M, Dolk H. Chemical environmental & occupational exposures. In: EUROCAT Special Report. The environmental causes of congenital anomalies: a review of the literature. 2003 [online] <http://www.eurocat-network.eu/PREVENTIONAndRISKFACTORS/RiskFactorsReview>
- ¹⁰ Cresswell PA, Scott JE, Pattenden S, Vrijheid M. Risk of congenital anomalies near the Byker waste combustion plant. *J Public Health Med.* 2003 Sep;25(3):237-42.
- ¹¹ Tango T, Fujita T, Tanihata T, Minowa M, Doi Y, Kato N, Kunikane S, Uchiyama I, Tanaka M, Uehata T. Risk of adverse reproductive outcomes associated with proximity to municipal solid waste incinerators with high dioxin emission levels in Japan. *J Epidemiol.* 2004 May;14(3):83-93.
- ¹² Reis MF, Miguel JP, Sampaio C, Aguiar P, Melim JM, Pöpke O. Determinants of dioxins and furans in blood of non-occupationally exposed populations living near Portuguese solid waste incinerators. *Chemosphere.* 2007 Apr;67(9):S224-30.
- ¹³ Reis MF, Sampaio C, Aguiar P, Maurício Melim J, Pereira Miguel J, Pöpke O. Biomonitoring of PCDD/Fs in populations living near portuguese solid waste incinerators: levels in human milk. *Chemosphere.* 2007 Apr;67(9):S231-7.
- ¹⁴ Reis MF, Sampaio C, Brantes A, Aniceto P, Melim M, Cardoso L, Gabriel C, Simão F, Miguel JP. Human exposure to heavy metals in the vicinity of Portuguese solid waste incinerators--Part 1: biomonitoring of Pb, Cd and Hg in blood of the general population. *Int J Hyg Environ Health.* 2007 May;210(3-4):439-46.
- ¹⁵ Reis MF, Sampaio C, Brantes A, Aniceto P, Melim M, Cardoso L, Gabriel C, Simão F, Segurado S, Miguel JP. Human exposure to heavy metals in the vicinity of Portuguese solid waste incinerators--Part 2: biomonitoring of lead in maternal and umbilical cord blood. *Int J Hyg Environ Health.* 2007 May;210(3-4):447-54.
- ¹⁶ Reis MF, Sampaio C, Brantes A, Aniceto P, Melim M, Cardoso L, Gabriel C, Simão F, Miguel JP. Human exposure to heavy metals in the vicinity of Portuguese solid waste incinerators--Part 3: biomonitoring of Pb in blood of children under the age of 6 years. *Int J Hyg Environ Health.* 2007 May;210(3-4):455-9.
- ¹⁷ <http://www.cerc.co.uk/environmental-software/ADMS-Urban-model.html>
- ¹⁸ Dobbs MB, Gurnett CA. Update on clubfoot: etiology and treatment. *Clin Orthop Relat Res* 2009; 467: 1146-1153.
- ¹⁹ Dobbs MB, Gurnett CA. Genetics of clubfoot. *J Pediatr Orthop B* 2011; [epub ahead of print]
- ²⁰ EUROCAT. European Surveillance of Congenital Anomalies. <http://www.eurocat-network.eu/>
- ²¹ EUROCAT. European Surveillance of Congenital Anomalies. <http://www.eurocat-network.eu/preventionandriskfactors/riskfactorsreview>