

## Ricerche statistiche e genetiche sulle Malformazioni congenite

II: Considerazioni sulla frequenza delle malformazioni congenite osservate presso l'Istituto Ospitaliero Provinciale per la Maternità di Milano tra 85976 nati dal 1942 al 1962

**Pier Emilio Beolchini**

In questi ultimi anni l'interesse dell'opinione pubblica è stato più volte richiamato sul problema di un possibile aumento della frequenza delle malformazioni congenite sia in rapporto ad un aumento delle mutazioni conseguente al fall-out radioattivo degli esperimenti atomici, sia più recentemente per la possibile azione teratogena di diverse sostanze medicamentose tra cui in primo piano la talidomide. Mi è parso quindi interessante prendere in esame i casi di malformazioni congenite rilevati tra i nati presso l'Istituto Ospitaliero Provinciale per la Maternità di Milano (IOPM) dall'1/1/1942 al 31/12/1962 per controllare:

- 1) se nel corso del periodo considerato, ed in particolare negli ultimi anni, si sia verificato un aumento nella frequenza complessiva delle malformazioni congenite;
- 2) se nello stesso periodo si siano verificate significative variazioni nella frequenza delle singole malformazioni.

### **Materiale**

Tra gli 85976 nati presso l'IOPM nel periodo considerato si sono rilevati complessivamente 1185 neonati con una o più malformazioni congenite, con una frequenza di 13,8 ogni mille nati.

Come malformazione congenita si è intesa in questa casistica ogni anomalia macroscopica attribuibile a difetti dello sviluppo, presente alla nascita e rilevabile entro i primi sei-sette giorni di vita, cioè prima della dimissione dal reparto neonati dell'IOPM.

Questa precisazione del limite di tempo di osservazione sembra indispensabile, dato che numerose malformazioni non sono diagnosticabili nei primi giorni di vita e si rendono manifeste solo in periodi successivi; da una indagine condotta da

McKeown e Record (1960), che hanno tenuto sotto controllo per cinque anni consecutivi una popolazione di nati, risulta infatti che la frequenza dei malformati, che alla nascita era di 17,3<sup>o</sup>/100, alla fine del periodo di osservazione era invece di 23,0<sup>o</sup>/100.

Sono esclusi dalla casistica i tumori congeniti, per le difficoltà di classificazione connesse col fatto che, per i casi dei primi quinquenni, è registrato frequentemente solo il dato macroscopico, in assenza di precisi reperti anatomopatologici.

### Frequenza complessiva delle malformazioni congenite

Per valutare se nel corso del periodo considerato si siano verificate variazioni nella frequenza delle malformazioni congenite, il materiale è stato considerato suddiviso in quattro periodi consecutivi: un primo periodo di sei anni (1942-1947)<sup>1</sup> e tre successivi quinquenni 1948-1952, 1953-1957 e 1958-1962.

Tab. 1. Frequenza delle malformazioni congenite nei diversi quinquenni

Quinquenni	Numero dei nati	Neonati con malformazioni (numero complessivo)		Neonati con malformazioni interne		Neonati con malformazioni esterne ed interne		Neonati con malformazioni esterne	
		N.	%	N.	%	N.	%	N.	%
1942-1947	18720	263	14,1	5	0,3	3	0,2	255	13,6
1948-1952	16476	210	12,8	8	0,5	3	0,2	199	12,1
1953-1957	19815	254	12,8	12	0,6	5	0,3	237	11,9
1958-1962	30965	458	14,8	28	0,9	31	1,0	399	12,9
Totali (1942-1962)	85976	1185	13,8						

$$\chi^2 = 5,070; \text{ g.d.l.} = 3; 0,20 > P > 0,10$$

Come appare dai dati riportati nella tabella 1, le frequenze osservate nei diversi quinquenni presentano tra loro limitate differenze che, apparentemente, dipendono unicamente dall'aumento dei casi con malformazioni interne (rilevabili solo autopticamente) la cui incidenza passa dallo 0,3<sup>o</sup>/100 del periodo 1942-1947 allo 0,9<sup>o</sup>/100 nell'ultimo quinquennio.<sup>2</sup> Infatti, quando si considerino solo le malformazioni esterne e quelle interne associate ad anomalie esterne, le variazioni della frequenza appaiono ancora più limitate, da un minimo di 12,2<sup>o</sup>/100 ad un massimo di 13,9<sup>o</sup>/100. Comunque il confronto tra le frequenze complessive osservate nei singoli quinquenni, condotto

<sup>1</sup> Nel prosieguo dell'esposizione, per brevità, questo primo periodo di sei anni verrà denominato anch'esso quinquennio.

<sup>2</sup> Fino al 1957 l'accertamento autoptico veniva praticato solo quando sembrava indispensabile per stabilire le cause di morte o quando il caso presentava particolare interesse scientifico; dal 1958 invece tale accertamento è divenuto sistematico.

applicando il metodo del  $\chi^2$ , non evidenzia eterogeneità tra i diversi campioni (0,20 > P > 0,10).

Analoghe considerazioni, per quanto riguarda il maggior grado di accertamento diagnostico, valgono in particolare per le frequenze rilevate negli ultimi due anni che, pur risultando alquanto superiori a quella osservata nel complesso degli anni precedenti,<sup>3</sup> non differiscono però significativamente da essa.

### Frequenza delle singole malformazioni

Nella tabella 2 è illustrata la distribuzione dei casi osservati nei diversi quinquenni secondo le malformazioni presentate; i neonati con malformazioni multiple sono stati classificati secondo la malformazione « principale », intendendosi come tale quella apparentemente più disvitale.

Questo criterio di classificazione può sembrare piuttosto arbitrario, perchè presuppone quasi un rapporto di dipendenza delle malformazioni « minori » da quelle più gravi, mentre in realtà diverse considerazioni (in primo luogo le frequenze, molto superiori a quelle attese per puro caso, con cui diverse malformazioni risultano associate tra loro) portano piuttosto a pensare che vuoi le malformazioni « principali », vuoi quelle associate siano egualmente espressione di un momento eziologico comune.

Tuttavia questo sistema di classificazione si dimostra idoneo allo scopo di studiare eventuali variazioni della frequenza delle singole malformazioni nei diversi quinquenni, dato che è stato applicato uniformemente per tutto il materiale considerato.

Allo scopo di poter osservare la frequenza delle diverse associazioni si sono comunque tabulate anche le malformazioni associate a quelle considerate come « principali » (vedi tabella 3).

Prima di procedere ai confronti tra le frequenze osservate nei diversi quinquenni si deve però notare che, come appare dai dati della tabella 1, la frequenza dei casi con malformazioni esterne ed interne associate, che fino al 1957 risultava di 0,2-0,3‰, è passata nell'ultimo quinquennio all'1,0‰.

Indubbiamente questa differenza rispecchia il diverso grado di accertamento diagnostico esistente prima e dopo il 1958 (autopsia sistematica) per cui fino a tale anno, nei casi che presentavano malformazioni esterne ed interne associate, un certo numero di anomalie interne veniva probabilmente misconosciuto, mentre i casi venivano classificati secondo la malformazione esterna.

E poichè, come già si è rilevato, a causa dell'insufficiente accertamento nei primi quinquenni è risultato anche un deficit dei casi con sole malformazioni interne, ne consegue che, per le malformazioni rilevabili solo autopticamente, i confronti tra le frequenze osservate anteriormente e successivamente al 1958 risulterebbero vi-

---

<sup>3</sup> anno 1961: 112 casi su 6909 nati = 16,2‰ ( $\chi^2 = 3,066$ ; g.d.l. = 1; 0,10 > P > 0,05)  
anno 1962: 107 casi su 6684 nati = 16,0‰ ( $\chi^2 = 2,466$ ; g.d.l. = 1; 0,20 > P > 0,10).

**Tab. 2. Distribuzione dei casi osservati nei diversi quinquenni secondo le malformazioni presentate (malformazioni « principali »)**

Malformazioni	1942-1947		1948-1952		1953-1957		1958-1962		Totali (1942-1962)		
	N.	%o	N.	%o	N.	%o	N.	%o	N.	%o	
Mongoloidismo	47(7)	2,52	29(1)	1,78	15(3)	0,77	40(8)	1,29	131(19)	1,52	
Malformazioni del sistema nervoso centrale	{ Anencefalia	10(2)	0,54	10(2)	0,61	13(3)	0,65	18(4)	0,58	51(11)	0,59
	{ Idrocefalia	11(4)	0,58	7(2)	0,42	4(2)	0,20	19(5)	0,61	41(13)	0,48
	{ Rachischisi e/o cranioschisi	13(1)	0,69	19(5)	1,15	18(3)	0,90	13(6)	0,42	63(15)	0,74
	{ Rachischisi con idrocefalia	3	0,16	5	0,30	4	0,20	8	0,26	20	0,23
	{ Totale	37	1,97	41	2,48	39	1,95	58	1,87	175	2,04
Labbro leporino	7	0,37	4	0,24	13	0,66	12	0,39	36	0,42	
Palatoschisi	6(1)	0,32	9(1)	0,55	7	0,35	17(2)	0,55	39(4)	0,45	
Labbro leporino con palatoschisi	6	0,32	5	0,30	4	0,20	13(1)	0,42	28(1)	0,32	
Onfalocele	8(1)	0,42	4	0,24	8(2)	0,40	8(4)	0,26	28(7)	0,32	
Ipospadi	{ grave	2	0,11	3	0,18	4	0,20	4	0,13	13	0,15
	{ lieve	34	1,84	35	2,13	48	2,43	63	2,03	180	2,09
Malformazioni scheletro arti	{ Dismelic	2	0,10	3(1)	0,18	3(1)	0,15	15(3)	0,48	23(5)	0,26
	{ ipo-, poli-, sindattilia	13(1)	0,69	17	1,03	21	1,06	36	1,16	87(1)	1,01
Piede torto	{ unilaterale	44	2,35	18	1,10	35	1,78	62	2,01	159	1,86
	{ bilaterale	37	1,99	12	0,75	26	1,32	46	1,49	121	1,41
Malformazioni cardiovascolari	3	0,16	5(1)	0,30	13(3)	0,65	21(6)	0,67	42(10)	0,49	
Ernia diaframmatica	1	0,05	3(1)	0,18	—	—	9(1)	0,29	13(2)	0,15	
Malformazioni renali	1	0,05	2	0,12	—	—	12(8)	0,39	15(8)	0,17	
Atresia anale o rettale	—	—	1	0,06	3	0,15	7(1)	0,23	11(1)	0,13	
Atresia esofagea	—	—	1	0,06	—	—	6	0,19	7	0,08	
Estrofia vescicale	1	0,05	2	0,12	—	—	1	0,03	4	0,05	
Malformazioni genitali esterni (esclusa ipospadia)	3	0,16	—	—	5	0,25	4	0,13	12	0,14	
Microcefalia	3(2)	0,16	1	0,06	—	—	1	0,03	5	0,06	
Microtia/antotia	3(1)	0,16	3	0,18	3	0,15	4	0,13	13	0,15	
Microgenia/agnatocefalia	—	—	2	0,12	—	—	1	0,03	3	0,03	
Acondroplasia	3(1)	0,16	5(1)	0,30	—	—	2(1)	0,06	10	0,12	
Osteogenesi imperfetta	—	—	—	—	1	0,05	3	0,10	4	0,05	
Contratture e lussazioni congenite (escluso piede torto)	2	0,11	3	0,18	5	0,25	7	0,23	17	0,20	
Altre	—	—	2	0,12	1	0,05	6(1)	0,20	9	0,11	
<b>Totali</b>	<b>263</b>	<b>14,06</b>	<b>210</b>	<b>12,75</b>	<b>254</b>	<b>12,82</b>	<b>458</b>	<b>14,79</b>	<b>1185</b>	<b>13,78</b>	

N.B. I numeri tra parentesi indicano il numero dei neonati con una o più altre malformazioni associate a quella « principale ».

Tab. 3. Malformazioni osservate in associazione a quelle « principali »

Malformazioni « principali »	Malformazioni associate																				
	Idrocefalia	Rachischisi	Labbro leporino	Palatoschisi	Labbro leporino con palatosch.	Onfalocele	Ipospadi	Dismelie	Ipo-, Poli-, Sindattilia	Picde torto	Malfor. cardiovascolari	Ernia diaframmatica	Malfor. renali	Atresia anale o rettale	Atresia esofagea	Estrofia vescicale	Malfor. genitali esterni	Anotia	Microgenia	Contratture e lussazioni cong.	Microftalmia/anoftalmia
Mongoloidismo	—	1	—	1	—	1	1	—	2	2	10	—	—	2	—	—	1	—	—	—	—
Anencefalia	—	6	—	2	—	—	1	—	—	1	1	—	2	—	—	—	—	—	—	—	—
Idrocefalia	//	//	—	2	1	—	1	2	2	6	1	2	1	—	—	—	—	—	—	1	2
Rachischisi e/o cranioschisi	20	//	—	—	3	—	1	—	4	9	—	1	2	1	—	1	—	1	—	1	—
Palatoschisi	—	—	//	//	//	—	—	—	1	—	—	—	—	—	—	—	—	—	3	—	—
Labbro leporino con palatoschisi	—	—	//	//	//	—	—	—	1	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Onfalocele	—	—	1	—	1	//	—	3	1	2	—	—	1	—	—	—	—	—	—	—	1
Dismelie	—	—	—	1	1	—	1	//	7	1	1	—	1	—	—	—	1	—	—	—	—
Ipo-, poli-, sindattilia	—	—	—	—	—	—	—	//	//	1	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Malformazioni cardiovascolari	—	—	—	1	1	2	—	1	1	1	//	—	4	2	1	—	2	—	—	2	—
Ernia diaframmatica	—	1	—	—	1	—	—	—	—	—	—	//	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Malformazioni renali	—	—	—	—	1	2	—	2	1	1	—	—	//	4	2	—	1	—	—	1	—
Atresia anale o rettale	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	//	—	—	1	—	—	—	—
Microcefalia	—	—	—	—	—	—	—	—	2	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Anotia	—	—	—	—	—	—	—	—	—	1	—	—	—	—	—	—	—	//	—	—	—
Acondroplasia	2	—	—	—	—	—	—	—	2	—	—	—	—	1	—	—	—	—	—	—	—
Altre	—	—	—	—	1	—	—	—	—	—	1	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Totale	22	8	1	7	10	5	5	8	16	25	14	3	11	10	3	1	6	1	3	5	3

ziati. Per queste ragioni, pur riportando i dati relativi alle malformazioni interne nelle tabelle 2 e 3, non si è proceduto ad una loro elaborazione statistica e si è provveduto a confrontare le frequenze osservate nei diversi quinquenni limitatamente alle malformazioni rilevabili direttamente ad un esame esterno, che hanno presentato le stesse possibilità di accertamento in tutto il periodo 1942-1962.

Tali confronti (i cui risultati sono illustrati nella tabella 4) sono stati condotti con il metodo del  $\chi^2$ , considerando per ciascun quinquennio due classi di soggetti:

1) *malformati* = numero dei neonati con la malformazione in esame, indicato nella tabella 2;

2) *non malformati* = numero dei neonati che non presentavano la malformazione allo studio, ottenuto sottraendo dal numero complessivo dei nati nel quinquennio quello indicato nella tabella 2.

**Tab. 4. Risultati dei confronti tra le frequenze che le diverse malformazioni hanno presentato nei quattro quinquenni**

Malformazione	$\chi^2$	g. d. l.	P
Mongoloidismo	21,391	3	P > 0,001
Anencefalia	0,248	3	P > 0,90
Idrocefalia	4,893	3	0,20 > P > 0,10
Rachischisi e/o cranioschisi	9,289	3	0,05 > P > 0,02
Malformazioni sistema nervoso centrale (totale)	2,321	3	0,70 > P > 0,50
Labbro leporino e/o palatoschisi	8,367	9	0,50 > P > 0,30
Onfalocele	1,784	3	0,80 > P > 0,70
Ipospadi	1,619	3	0,70 > P > 0,50
Dismelie	8,520	2	0,02 > P > 0,01
Poli-, ipo-, sindattilia	2,673	3	0,50 > P > 0,30
Piede torto	18,207	6	0,01 > P > 0,001

Fanno eccezione i confronti relativi ai casi di labbro leporino e/o palatoschisi ed a quelli di piede torto dato che, esistendo più varietà della malformazione, si sono considerate rispettivamente quattro e tre classi di soggetti.

Considerando i dati riportati nella tabella 4, si rileva che per i casi di labbro leporino e/o palatoschisi, di onfalocele e di ipospadia non si è dimostrata eterogeneità tra le frequenze osservate nei diversi quinquenni.

Analogo comportamento mostrano sia le malformazioni del sistema nervoso centrale considerate complessivamente, sia i casi di anencefalia e di idrocefalia, mentre si è rilevata una modica eterogeneità (0,05 > P > 0,02) tra le frequenze dei casi di rachischisi e/o cranioschisi.

Per i soggetti mongoloidi ed i neonati con piede torto si è invece dimostrata una

significativa eterogeneità tra le frequenze osservate nei diversi quinquenni, come provano i valori di  $P$  altamente significativi.

Una significativa eterogeneità si è pure rilevata tra le frequenze delle dismelie, mentre i casi di polidattilia, ipodattilia e sindattilia non presentano significative differenze di incidenza nei diversi quinquenni.

Per le restanti malformazioni esterne, che come appare dai dati della tabella 2 si presentano con minore frequenza, non è stato possibile procedere ad una elaborazione statistica per il numero dei casi troppo limitato.

### Discussione

A complemento dei dati ricavati dai confronti dianzi illustrati, è sembrato interessante considerare più in particolare le malformazioni per le quali, tra le frequenze osservate nei diversi quinquenni, si è dimostrata l'esistenza di una significativa eterogeneità.

I soggetti *mongoloidi*, come appare dai dati della tabella 2, hanno presentato un notevole aumento nel periodo 1942-1947 ed una relativa diminuzione nel quinquennio 1953-1957. Particolarmente rilevante appare la maggior incidenza osservata nel primo periodo, infatti mentre confrontando le frequenze del II, III e IV quinquennio le differenze osservate risultano limitatamente significative ( $\chi^2 = 7,289$ ; g.d.l. = 2;  $0,05 > P > 0,02$ ), quando invece si pongano a confronto I, II e IV quinquennio si rileva ancora una significativa eterogeneità ( $\chi^2 = 9,930$ ; g.d.l. = 2;  $0,01 > P > 0,001$ ).

Dato che la frequenza dei casi di mongolismo risulta correlata con l'età materna (notevole aumento della frequenza tra i nati da madri oltre i 35 anni — Penrose, 1933, 1954, 1955; Bleyer, 1938; Oester, 1953; Ingalls, 1954; Beolchini e coll. 1962) è sembrato interessante controllare se le madri del periodo 1942-1947 (corrispondente in gran parte al periodo bellico) presentassero eventualmente una distribuzione per età diversa da quella delle madri dei quinquenni successivi.

A questo scopo si è usufruito di un campione stratificato casuale, corrispondente al 5% circa delle gestanti che hanno partorito presso l'IOPM dal 1942 al 1957, raccolto per una precedente ricerca (Beolchini, 1959).

Tab. 5. Confronto tra le distribuzioni per età dei tre campioni delle madri ricoverate presso l'IOPM nel periodo 1942-1957

Classi di età materna		1942-1947	1948-1952	1953-1957	Totali
fino a 34 anni	{ N. osservato	754	719	895	1368
	{ N. atteso	780,2	737,9	849,9	
35 anni ed oltre	{ N. osservato	186	170	129	485
	{ N. atteso	159,8	151,1	174,1	
Totali		940	889	1024	2853
$\chi^2 = 22,186$		g.d.l. = 2		$P < 0,001$	

Come appare dai dati riportati nella tabella 5, tra i campioni delle madri dei tre quinquenni si è rilevata l'esistenza di una significativa eterogeneità ( $P < 0,001$ ), per la presenza di un eccesso di madri di 35 anni ed oltre nel periodo 1942-1947. Posto che i tre campioni siano realmente rappresentativi della totalità delle madri dei rispettivi quinquenni, si dovrebbe quindi ammettere che l'eterogeneità rilevata tra le frequenze dei casi di mongolismo sia in relazione con la diversa distribuzione per età delle madri dei tre quinquenni.

Considerando (vedi tabella 2) la distribuzione dei casi di *rachischisi e/o cranioschisi* nei diversi periodi, appare evidente la notevole differenza esistente tra le frequenze del II e del IV quinquennio, che risultano l'una notevolmente superiore e l'altra di molto inferiore alla frequenza media osservata nel periodo 1942-1962. L'eterogeneità dimostrata tra le frequenze di questa malformazione ( $0,05 > P > 0,02$ )<sup>4</sup> sembra dipendere proprio dalla esistenza di questa differenza, infatti quando il II o il IV quinquennio vengano posti separatamente a confronto con il I ed il III<sup>5</sup> non è più dimostrabile eterogeneità.

I dati sulle malformazioni del sistema nervoso centrale illustrati nella tabella 2 sembrano permettere, accanto ai rilievi statistici, anche alcune altre considerazioni.

Il rilevante numero di casi in cui la rachischisi e l'idrocefalia si presentano associate<sup>6</sup> farebbe pensare alla possibile esistenza di un fattore eziologico comune alle due malformazioni, dato che è difficile pensare che due distinti fattori possano agire congiuntamente con una frequenza così superiore a quella attesa.

D'altro canto il fatto che, come appare dai dati riportati nella tabella 2, le frequenze dei soggetti con rachischisi e di quelli con idrocefalia appaiono nell'ambito di ciascun quinquennio quasi complementari, come se esistesse cioè un equilibrio tra le frequenze delle due malformazioni, porterebbe anch'esso a pensare all'esistenza di un agente eziologico comune « bivalente », che potrebbe determinare a volte la rachischisi ed a volte l'idrocefalia.

Il numero troppo limitato dei casi non permette ovviamente di trarre alcuna conclusione da queste argomentazioni; a questo proposito sembra però interessante l'osservazione di Malcovati e coll. (1961) che hanno potuto rilevare due famiglie (raccolte tra i casi dell'IOPM) nelle quali un neonato con idrocefalo associato a rachischisi era in una preceduto e nell'altra seguito da un soggetto che presentava solo idrocefalia.

<sup>4</sup> Non è più dimostrabile eterogeneità quando nel confronto si considerino anche i 20 casi di rachischisi con idrocefalia ( $\chi^2 = 7,546$ ; g.d.l. = 3;  $0,10 > P > 0,05$ ).

<sup>5</sup> confronto I-II-III quinquennio:  $\chi^2 = 1,966$ ; g.d.l. = 2;  $0,50 > P > 0,30$

confronto I-III-IV quinquennio:  $\chi^2 = 4,638$ ; g.d.l. = 2;  $0,10 > P > 0,05$ .

<sup>6</sup> Venti casi associati tra 85976 nati, corrispondenti a circa 1 caso ogni 4300 nati, mentre in base alle frequenze che la rachischisi e l'idrocefalia presentano nel materiale dell'IOPM tale associazione si dovrebbe osservare solo in 1 caso ogni 1.380.000 nati. A questo proposito si può ricordare che McKeown e Record (1960) hanno osservato che nel loro materiale questa associazione presentava una frequenza circa 160 volte superiore a quella attesa.



Dato il notevole interesse rivolto in questi ultimi anni alle *dismelie* sembra opportuno esaminare più in particolare questa categoria di malformazioni.

Oltre ai casi principali già considerati, come appare dai dati della tabella 3 altri 8 ne sono stati osservati in associazione ad altre malformazioni: 1 nel I quinquennio, 1 nel III quinquennio e 6 nell'ultimo periodo.

Riunendo questi ultimi casi a quelli già considerati nella tabella 2, l'eterogeneità tra i vari quinquenni risulta ancora più evidente ( $\chi^2 = 13,460$ ; g.d.l. = 3;  $0,01 > P > 0,001$ ), infatti la frequenza complessiva di queste malformazioni, che nei primi tre quinquenni era di circa 0,2‰, è aumentata nell'ultimo periodo fino a circa 0,7‰.

Dall'insieme dei dati pubblicati in questi ultimi anni sui rapporti tra *dismelie* e talidomide<sup>7</sup> si rileva come una possibile eziologia talidomica possa essere presa in considerazione solo per il 20-40% dei casi, per cui le cause dell'aumento della frequenza di queste malformazioni verificatosi negli ultimi anni non sono ancora completamente chiarite.

Una situazione analoga è rilevabile anche nel materiale dell'IOPM; infatti, anche eliminando dai casi osservati nell'ultimo quinquennio quelli (complessivamente 5) per i quali in base all'indagine condotta da Baldrighi (1963), potrebbe

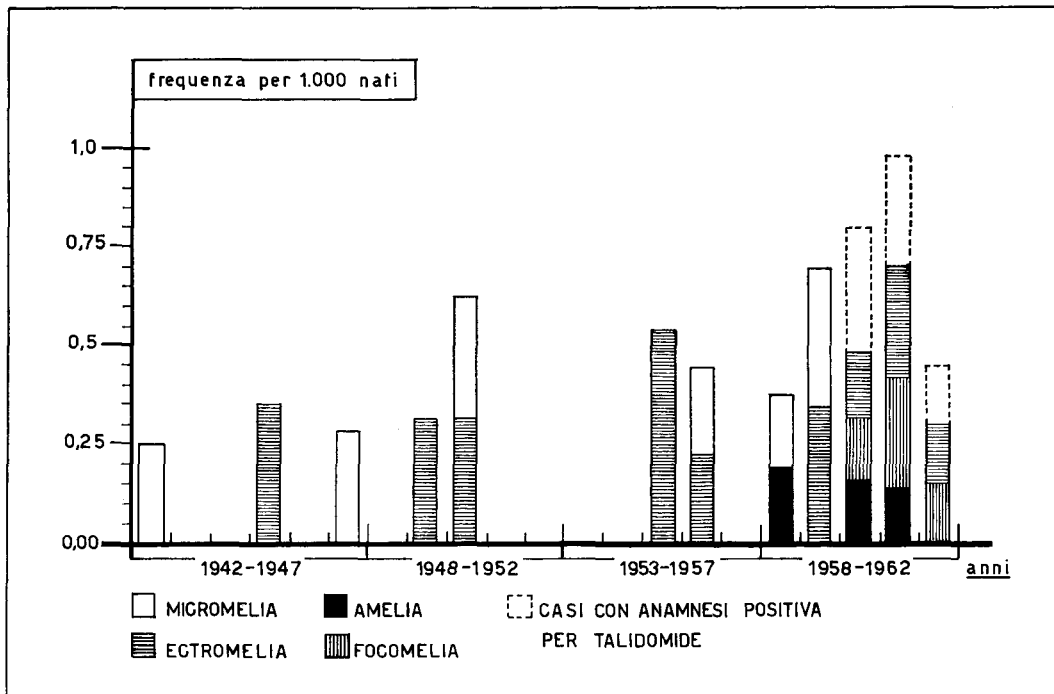


Fig. 1. Frequenza delle *dismelie* osservate nei singoli anni

<sup>7</sup> Per una completa rassegna sul problema dell'embriopatia talidomidica si veda Torricelli, 1963.

ammetersi una eziologia talidomidica, la frequenza in tale periodo resta più che doppia di quelle precedenti (0,5‰ contro 0,2‰), è cioè ancora rilevabile un eccesso di dismelie, anche se non si raggiungono più i limiti della significatività ( $\chi^2 = 7,410$ ; g.d.l. = 3;  $0,10 > P > 0,05$ ).

A questo proposito, considerando il grafico della figura 1 in cui sono rappresentate le frequenze delle dismelie osservate nei singoli anni, si rileva come, eliminati i casi da talidomide, la maggior frequenza complessiva dell'ultimo quinquennio sia determinata, più che dall'esistenza di frequenze particolarmente elevate in alcuni anni, dal perdurare lungo tutto il quinquennio di frequenze analoghe a quelle osservate in precedenza solo saltuariamente.

Degna di rilievo l'assenza di un contemporaneo aumento nella frequenza dei casi di polidattilia, ipodattilia e sindattilia, sia considerando il loro numero complessivo, che le loro frequenze relative (tabella 6).

**Tab. 6. Frequenza relativa dei casi di polidattilia, ipodattilia e sindattilia nei diversi quinquenni**

Malformazione	1942-1947		1948-1952		1953-1957		1958-1962	
	N.	%	N.	%	N.	%	N.	%
Polidattilia	7	41,2	10	47,6	13	56,5	26	62,0
Ipodattilia	3	17,6	5	23,6	2	8,7	8	19,0
Sindattilia	7	41,2	6	28,5	8	34,8	8	19,0
Totali	17	100,0	21	100,0	23	100,0	42	100,0
$\chi^2 = 2,923$	g.d.l. = 2		0,30 > P > 0,20					

N.B. Per il confronto i dati relativi ai primi tre quinquenni sono stati raggruppati a formare un unico campione 1942-1957.

A lato di questi dati è poi interessante rilevare come pressochè costante in tutto il periodo preso in esame (0,1-0,2‰) sia rimasta la frequenza della microtia e dell'anozia, malformazioni che, secondo quanto segnalato da diversi AA. (Lenz, 1962; Smithells, 1962; Pliess, 1962; Pfeiffer e Kosenow, 1962), figurerebbero frequentemente nel quadro sintomatologico dell'embriopatia talidomidica.

Considerando infine i neonati con *piè de torto*, dai dati della tabella 2 risulta evidente l'opposto comportamento delle frequenze osservate nei due primi periodi: relativo eccesso di casi nel I, frequenza molto limitata nel II.

Particolarmente rilevante appare il deficit che si osserva nel II quinquennio, infatti mentre limitando il confronto al I, III e IV periodo non è più dimostrabile eterogeneità ( $\chi^2 = 4,571$ ; g.d.l. = 4;  $0,50 > P > 0,30$ ), persiste invece una modica eterogeneità nel confronto tra II, III e IV quinquennio ( $\chi^2 = 10,358$ ; g.d.l. = 4;  $0,05 > P > 0,02$ ).

La limitata frequenza dei casi di piede torto, sia unilaterale che bilaterale, che si è osservata nel periodo 1948-1952 è di difficile interpretazione.

Da un esame più approfondito del materiale si rileva però che in questo periodo appare particolarmente limitata la frequenza dei casi di valgismo (uni- o bilaterale) e ciò porterebbe a pensare che, trattandosi di una anomalia quantitativa oltre che qualitativa, possa aver influito sul numero dei soggetti registrati una notevole severità di giudizio dei Sanitari di quel periodo, in modo che sarebbero stati considerati come malformati solo i casi in cui il valgismo superava determinati limiti o per esempio richiedeva trattamento ortopedico.

Come già si è accennato non si è proceduto ad una elaborazione statistica dei dati inerenti alle malformazioni rilevabili solo autopticamente perchè i relativi confronti, che risulterebbero viziati per il diverso grado di accertamento diagnostico, porterebbero a conclusioni errate.

Considerando ad esempio le malformazioni cardiovascolari (vedi tabella 2), i risultati del confronto statistico ( $\chi^2 = 8,731$ ; g.d.l. = 3;  $0,05 > P > 0,02$ ) sembrerebbero indicare l'esistenza di una eterogeneità tra le frequenze osservate nei quattro quinquenni. Quando invece il confronto venga limitato agli ultimi due quinquenni (come si può dedurre dai dati della tabella 1 nel periodo 1953-1957 i riscontri autoptici anche se non sistematici sono stati numerosi) tra le frequenze osservate non è più dimostrabile eterogeneità ( $\chi^2 = 0,009$ ; g.d.l. = 1;  $P > 0,90$ ).

Analoghe considerazioni valgono indubbiamente anche per la maggiore incidenza che nell'ultimo quinquennio mostrano i casi di ernia diaframmatica, di malformazioni renali, di atresia anale o rettale ed esofagea; per le atresie dell'apparato digerente si deve in particolare considerare che negli ultimi anni è stato possibile eseguire in sede diversi accertamenti che prima richiedevano il trasferimento dei neonati in altri Istituti, con conseguente possibile mancato rilievo di alcuni casi.

### Conclusioni

Dall'insieme dei dati raccolti sembra quindi di poter concludere che:

- 1) nel periodo 1942-1962, ed in particolare negli ultimi anni, la frequenza complessiva delle malformazioni congenite (nei limiti precisati inizialmente) non ha presentato significative variazioni;
- 2) le frequenze dei casi di labbro leporino e/o palatoschisi, di onfalocele, di ipospadia e di ipodattilia, polidattilia e sindattilia non hanno mostrato significative differenze nei diversi quinquenni; pure uniforme è apparsa la frequenza complessiva delle malformazioni del sistema nervoso centrale, anche se una modica eterogeneità è stata dimostrata per i casi di rachischisi;
- 3) le frequenze dei soggetti mongoloidi, dismelici o con piede torto hanno invece presentato significative variazioni nell'ambito del periodo considerato. La maggiore incidenza dei soggetti mongoloidi nel I quinquennio sembrerebbe in rapporto con un eccesso di madri di 35 anni ed oltre tra le gestanti che hanno parto-

rito presso l'IOPM in quel periodo. Per quanto riguarda il significativo aumento di frequenza delle dismelie osservato nell'ultimo quinquennio, si è rilevato che esso rimane parzialmente evidente anche dopo aver eliminato i casi probabilmente da talidomide;

- 4) infine, per le malformazioni cardiovascolari, le ernie diaframmatiche, le malformazioni renali e le atresie dell'apparato digerente, le maggiori incidenze osservate nell'ultimo quinquennio sono probabilmente solo apparenti, in rapporto con un maggior grado di accertamento diagnostico (autoptico).

### Riassunto

Tra gli 85976 nati presso l'Istituto Ospitaliero Provinciale per la Maternità di Milano dall'1/1/1942 al 31/12/1962 si sono osservati 1185 neonati con una o più malformazioni congenite, con una frequenza di 13,80/100.

Considerando il materiale suddiviso in un primo periodo di sei anni ed in tre successivi quinquenni, si sono confrontate le frequenze dei soggetti con malformazioni osservate nei diversi periodi, e dall'insieme dei dati raccolti sembra di poter concludere che:

1) nel periodo 1942-1962, ed in particolare negli ultimi anni, la frequenza complessiva delle malformazioni congenite non ha presentato significative variazioni;

2) abbastanza uniforme si è mantenuta la frequenza dei casi di labbro leporino e/o palatoschisi, di onfalocoele, di ipospadia e di polidattilia, ipodattilia e sindattilia. Analogamente si sono comportate nel complesso le malformazioni del Sistema nervoso centrale, anche se una modica eterogeneità è stata rilevata tra le frequenze dei casi di rachischisi osservate nei diversi periodi;

3) per quanto riguarda i soggetti mongoloidi, dismelici o con piede torto si è invece dimostrata l'esistenza di una significativa eterogeneità tra le frequenze osservate nei diversi quinquenni.

### Bibliografia

- BALDRIGHI M.: Indagini sull'assunzione di farmaci a possibile azione teratogena nelle madri di bambini dismelici. *In* Torricelli, 1963.
- BEOLCHINI P. E.: Ricerche statistiche e genetiche sulle malformazioni congenite. I - Età dei genitori e malformazioni congenite. *A.Ge.Me.Ge.*, 8, 493, 1959.
- BENCINI-BARIATTI A., MORGANTI G.: Indagini genetico-statistiche sulle fratrie di 432 soggetti mongoloidi. *A.Ge.Me.Ge.*, 11, 430, 1962.
- BLEYER A.: Role of advanced maternal age in causing mongolism. Study of 2822 cases. *Am. J. Dis. Child.*, 55, 79, 1938.
- INGALLS T. H.: Parental age and characteristics of the offspring. The problem of mongolism. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 57, 551, 1954.
- LENZ W.: Lettera all'Editore, *Lancet*, I, 45, 1962.
- McKEOWN T., RECORD R. G.: Malformations in a population observed for five years after birth. *In* « Congenital malformations », Ed. J. & A. Churchill, Londra, 1960.
- MALCOVATI P., BEOLCHINI P. E., BIGNAMI P.: Ricerche statistiche e genetiche sull'idrocefalo congenito. *In* Vol. 3,

- p. 1353, « Proceedings of the Second International Congress of Human Genetics, Rome, 1961. Ed. Istituto Mendel, Roma, 1963-1964.
- OESTER J.: Mongolism. Danish Science Press, Copenhagen, 1953.
- PENROSE L. S.: Relative effects of paternal and maternal age in mongolism. *J. Genet.*, 27, 219, 1933.
- Parental age and characteristics of the offspring. Mongolism and maternal age. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 57, 494, 1954.
- Parental age and mutation. *Lancet*, II, 312, 1955.
- PFEIFFER R. A., KOSENOW W.: Lettera all'Editore, *Lancet*, I, 45, 1962.
- PLIESS G.: Lettera all'Editore. *Lancet*, I, 1128, 1962.
- SMITHELLS R. W.: Thalidomide and malformations in Liverpool. *Lancet*, I, 1270, 1962.
- TORRICELLI C.: Embriopatia talidomidica. *Infanzia*, Fasc. 48, 49, 50, 1963.

### SUMMARY

Among the 85,976 children born at the « Istituto Ospitaliero Provinciale per la Maternità di Milano » from January 1st 1942 through December 31st 1962, 1185 newborn infants have been observed with one or more congenital malformations, i. e. with a frequency of 13,8<sup>o</sup>/<sub>100</sub>. Distribution of this material in a first period of six years and in three subsequent quinquennia, and comparison of the frequencies of the subjects with malformations observed in the various periods allow us to draw the following conclusions:

1) in the period 1942-1962, especially in the latest years, the total frequency of congenital malformations has not exhibited significant variations;

2) the frequency of harelip and/or cleft-palate, omphalocele, hypospadias, polydactily, hypodactily and syndactily appears rather uniform. The same applies, as a whole, to CNS malformations, though a certain heterogeneity has been found in the frequencies of rachischisis observed in the various periods;

3) as for mongoloid, dysmyelitic and club-foot subjects a significant heterogeneity of the frequencies observed in the various quinquennia has been demonstrated.

### RÉSUMÉ

Parmi les 85.976 enfants nés auprès de l'« Istituto Ospitaliero Provinciale per la Maternità di Milano » du 1<sup>er</sup> Janvier 1942 au 31 Décembre 1962, l'on a observé 1185 nouveaux-nés avec une ou plusieurs malformations congénitales, avec une fréquence, donc, de 13,8<sup>o</sup>/<sub>100</sub>. Après avoir divisé ce matériel dans une première période de six années et dans trois autres de cinq années, l'on a comparé les fréquences des sujets avec malformations observées dans les diverses périodes; l'ensemble des données semble permettre de tirer les conclusions suivantes:

1) dans la période 1942-1962, surtout dans les dernières années, la fréquence totale des malformations congénitales n'a pas présenté de variations significatives;

2) la fréquence des cas de bec-de-lièvre et/ou fente palatine, omphalocèle, hypospadias, polydactylie et syndactylie paraît suffisamment uniforme. En général, ceci s'applique aussi aux malformations du système nerveux central, quoique une légère hétérogénéité ait été remarquée parmi les fréquences des cas de spina bifida observées dans les diverses périodes;

3) en ce qui concerne les sujets mongoloïdes, dysmyéliques ou avec pied-bot, l'on a par contre démontré l'existence d'une significative hétérogénéité des fréquences observées dans les diverses périodes.

### ZUSAMMENFASSUNG

Unter den vom 1.1.1942 bis 31.12.1962 in der Provinzgeburtsklinik von Mailand geborenen 85.976 Kindern wurden 1.185 — d.h. 13,9% — Neugeborene mit einer oder mehreren angeborenen Missbildungen beobachtet.

Das Material wurde in vier Perioden eingeteilt, die erste von sechs und die weiteren drei zu je fünf Jahren. Aus einem Vergleich der Häufigkeit von Kindern mit Missbildungen in den verschiedenen Perioden schien folgendes hervorzugehen:

1) Die Gesamthäufigkeit der angeborenen Missbildungen hat in der Zeit von 1942 bis 1962 und insbesondere in den letzten Jahren, keine wesentlichen Veränderungen erfahren;

2) Die Häufigkeit der Fälle blieb fast gleich bei folgenden Missbildungen: Hasenscharte und oder Gaumenspalte, Nabeldruch, Hypospadie und Polydaktilie, Hypodaktilie und Syndaktilie. Ebenso war das Verhalten insgesamt der Missbildungen des Nervensystems, wenn auch bei dem Vorkommen der Fälle von Rhachischisis eine mässige Heterogenität zu beobachten war;

3) Für die Fälle von Mongoloidismus, Dymelie oder Klumpfuss zeigte es sich hingegen, dass die in den verschiedenen Fünfjahresperioden beobachteten Frequenzen eine bedeutende Heterogenität aufweisen.