



Registro dei Tumori del Veneto - Registro regionale di mortalità - Registro regionale dialisi e trapianto  
 Registro Nord Est Italia delle malformazioni congenite - Registro regionale dei casi di mesotelioma asbesto correlati  
 Registro Regionale per la Patologia Cardio-Cerebro-Vascolare

## EPI Epidemiologia Programmazione Informazione

# N. 4

novembre 2014

*Il bollettino del Sistema Epidemiologico Regionale e dei Registri di Patologia*



Comitato Scientifico: Mario Saugo, Ugo Fedeli, Francesco Avossa, Angelo Paolo Dei Tos, Stefano Guzzinati, Francesco Antonucci, Enzo Merler, Maurizio Clementi, Gaetano Thiene  
 c/o SER Sistema Epidemiologico Regionale - Passaggio Luigi Gaudenzio, 1 - 35131 Padova - Telefono: 049 8778252 - Fax: 049 8778235 E-mail: [ser@regione.veneto.it](mailto:ser@regione.veneto.it)

### In questo numero

**Registro di Patologia Cardio-Cerebro-Vascolare: è tempo di Medicina Molecolare**

**Mortalità improvvisa giovanile ( $\leq 40$  anni): dati del Registro di Patologia Cardio-Cerebro-Vascolare della Regione Veneto**

**Prevenzione delle malformazioni congenite con Acido Folico: esperienza del Servizio di Informazione Teratologica di Padova**

**I pazienti guariti da tumore**

**Attivazione delle Cure Domiciliari e riospedalizzazione precoce negli uomini e nelle donne ultra65enni dimessi per scompenso cardiaco in situazione di disabilità**

La presente pubblicazione ha carattere scientifico e informativo ed è diffusa all'interno del Servizio Socio Sanitario Regionale. Non è una testata editoriale

### REGISTRO DI PATOLOGIA CARDIO-CEREBRO-VASCOLARE: È TEMPO DI MEDICINA MOLECOLARE

Istituito nel 2000 per la necessità di avere nella Regione Veneto anche un controllo epidemiologico di morbilità e mortalità delle malattie cardio-cerebro-vascolari, in base ai programmi del Ministero della Salute, il Registro ha concentrato inizialmente il suo interesse sul fenomeno della morte improvvisa nei giovani e negli atleti (vedi articolo in questo numero del SER), con un percorso che è andato ben oltre l'accertamento della causa di morte attraverso la tradizionale autopsia, mirando alla radice del problema in termini di eziologia, spesso eredo-famigliare, e al meccanismo del decesso.

L'autopsia è stata intesa soprattutto come strumento di identificazione di malattie geneticamente determinate a rischio di morte improvvisa. Trattasi di una ereditarietà mendeliana per lo più autosomica dominante, con il 50% dei parenti di I grado potenzialmente portatori della mutazione patogena, nei quali mettere in atto misure preventive (stile di vita, farmaci antiaritmici o perfino defibrillatori impiantabili) per scongiurare un eventuale arresto cardiaco irreversibile. Si conferma il valore dell'antico aforisma "Mors gaudet succurrere vitae" che appare all'ingresso del Teatro Anatomico di Fabrizio d'Acquapendente.

Un ruolo fondamentale gioca l'ECG nella visita per l'idoneità allo sport, in grado di sospettare molte malattie

a rischio e imporre la necessità di approfondimenti diagnostici, compresi quelli genetici, per raggiungere la diagnosi definitiva.

Grazie alla conoscenza delle malattie a rischio, nonché ai criteri diagnostici elaborati ad hoc, la morte improvvisa negli atleti è diminuita del 90%, un grande risultato del modello italiano di screening per l'idoneità allo sport.

Purtroppo la maggioranza dei giovani e della popolazione in generale è sedentaria e non ha altrettanta occasione di screening come gli atleti, cosicché l'incidenza della morte improvvisa è rimasta inalterata, spesso con arresto cardiaco quale prima e ultima manifestazione della malattia occulta. Si impone un approccio di prevenzione secondaria, con l'impiego di defibrillatori semiautomatici esterni da disseminare nei luoghi pubblici (stadi, grandi magazzini, scuole, palestre per sport non agonistici) e, perché no, nei condomini e nelle abitazioni. Il 50% circa delle morti improvvise avviene infatti a casa.

Alla morte improvvisa giovanile, il Registro ha aggiunto successivamente altre tematiche di interesse su scala regionale (i tumori cardiaci, le protesi valvolari cardiache, il trapianto cardiaco, le cardiopatie congenite, le cardiomiopatie con biopsia endomiocardica). L'U.O.C. di Patologia cardiovascolare, unica nel Veneto, è punto di riferimento per queste patologie, sia per diagnosi in prima battuta che come "second opinion" e sta istituendo registri specifici.

Ai compiti del Registro si è aggiunto recentemente quello di operare come Centro di Riferimento Regionale per la morte improvvisa in culla e inaspettata del feto, come attuazione della legge 2006/31, che obbliga l'effettuazione dell'autopsia in questi decessi assai prematuri. Trattandosi potenzialmente di malattie trasmissibili, vuoi genetiche vuoi infettive, si impone per la definizione eziologica l'impiego anche di tecniche molecolari.

L'Azienda Ospedaliera di Padova ha recentemente avviato un programma di impiego di test genetici diagnostici nei soggetti deceduti e nei famigliari di I grado, quando indicato, con onere a carico del Sistema Sanitario Nazionale.

La Medicina, che diventa sempre più molecolare, non dimentica però il valore dell'autopsia e del metodo morgagnano di correlazione anatomo-clinica, che rimane la "stella polare" dell'approccio di studio interdisciplinare e traslazionale.

Il Direttore UOC Patologia Cardiovascolare, Azienda Ospedaliera di Padova [gaetano.thiene@unipd.it](mailto:gaetano.thiene@unipd.it)

## MORTALITÀ IMPROVVISA GIOVANILE (≤40 ANNI): DATI DEL REGISTRO DI PATOLOGIA CARDIO-CEREBRO-VASCOLARE DELLA REGIONE VENETO

La morte improvvisa (MI) è quel decesso che avviene entro un'ora dall'esordio dei sintomi in soggetti sani o il cui stato di malattia non faceva presagire un esito così repentino. Particolarmente rilevante per l'impatto familiare e sui mass-media è il fenomeno della MI in età giovanile (≤40 anni).

L'UOC di Patologia Cardiovascolare dell'Azienda Ospedaliera di Padova ha avuto l'opportunità di raccogliere in maniera prospettica un'ampia casistica di MI in età giovanile nella Regione Veneto e conseguentemente di studiarne le cause e le basi strutturali e molecolari, con la collaborazione di tutti gli anatomo-patologi e i medici legali che eseguono il riscontro autoptico nel territorio.

Anche sulla base di questi risultati, è stato istituito con DGR n. 4811 nel 1999 il Registro di Patologia Cardio-Cerebro-Vascolare, con lo scopo di approfondire l'epidemiologia e le cause di mortalità per malattie cardiovascolari nella Regione Veneto.

Dagli anni '80 al 2013 sono state studiate 695 MI giovanili consecutive, sottoposte ad indagine autoptica, istologica e, quando necessario, molecolare ("autopsia molecolare"), sulla base di un protocollo di studio standardizzato. Il range di età della popolazione è compreso tra 1 e 40 anni, con una età media di  $25,6 \pm 9,4$  anni. Per quanto riguarda il sesso, 489 erano maschi (70%, M) e 206 femmine (30%, F), confermando una più alta incidenza della MI nel sesso maschile.

Riportiamo qui di seguito i dati sugli aspetti epidemiologici ed eziologici della MI nei giovani.

### Incidenza di morte improvvisa giovanile

Secondo i dati più recenti risalenti al 2006, calcolati su una popolazione complessiva di 1.386.650 giovani della Regione Veneto, l'incidenza di MI è di 0,87/100.000/anno nel giovane non atleta e risulta addirittura inferiore nell'atleta (0,43/100.000/anno), grazie all'introduzione della legge che rende obbligatorio in Italia lo screening per idoneità agonistica, comprendente l'ECG a 12 derivazioni (vedi Corrado et al, JAMA 2006;296:1593-601), che ha permesso l'identificazione precoce delle malattie a rischio.

### Meccanismo di morte improvvisa

La MI viene classificata come cardiovascolare dopo aver escluso cause di morte extracardiache (respiratorie o cerebrali), che rappresentano circa il 6% nella nostra esperienza. Tra le cause "non cardiovascolari" è da considerare l'arresto cardiorespiratorio in corso di crisi acuta di asma bronchiale (17 casi, 2%) o per rottura di un aneurisma cerebrale ed emorragie cerebrali (26 casi, 4%). Nella nostra casistica, 652 MI (94%) sono risultate cardiovascolari (MIC).

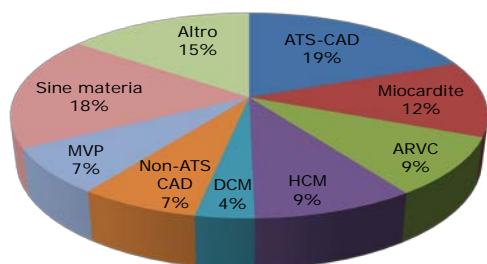
Il meccanismo fisiopatologico di MIC può essere meccanico (tamponamento cardiaco da rottura spontanea dell'aorta o tromboembolia polmonare) o più frequentemente aritmico, per l'insorgenza improvvisa di tachicardia o fibrillazione ventricolare. Nella nostra esperienza, la MIC era meccanica nel 6% dei casi (38/652), mentre nella maggior parte (94%, 614/652) era aritmica.

Le cause meccaniche includono malattie dell'aorta [3%, n. 21, età media  $26,5 \pm 8,15$ , 5 F (24%) e 16 M (76%)] con dissezione e tamponamento cardiaco, embolia polmonare [2%, 12 casi, età media  $29 \pm 9,15$ , 10 F (83%) e 2 M (17%)] e shock emorragico [1%, 5 casi, età media  $25,4 \pm 9,7$ , 2 F (40%) e 3 M (60%)].

### Cause di morte improvvisa cardiovascolare aritmica

Nella maggior parte dei giovani che muoiono improvvisamente si riscontra una malattia cardiaca quale substrato per l'insorgenza di tachicardia o fibrillazione ventricolare. Qualsiasi struttura cardiaca (aorta, arterie coronarie, miocardio, valvole, sistema di conduzione) può essere sede di patologia. Tuttavia, una tempesta aritmica può insorgere anche in assenza di un substrato morfologico riconoscibile (cosiddetta «mors sine materia»); in tali circostanze, il difetto è puramente funzionale, molto probabilmente a carico dei canali ionici. Nella nostra casistica, la MIC è stata attribuita a una alterazione strutturale cardiaca certa in 535 casi (82%), mentre rimaneva inspiegata anche dopo attenta indagine morfologica in 117 (18%) (Figura 1). Analizziamo ora nel dettaglio le malattie a rischio di MIC nel giovane

**Figura 1:** Cause di morte improvvisa cardiovascolare in 652 casi consecutivi ( $\leq 40$  anni) (ATS-CAD: coronaropatia aterosclerotica; ARVC: cardiomiopatia aritmogena del ventricolo destro; HCM: cardiomiopatia ipertrofica; DCM: cardiomiopatia dilatativa; Non-ATS CAD: coronaropatia non aterosclerotica; MVP: prolasso della valvola mitrale).



### Malattie delle arterie coronarie

Possono essere di natura congenita (anomalie congenite di origine e decorso delle arterie coronarie) oppure acquisite (dissezione, arterite, embolia e soprattutto aterosclerosi coronarica precoce). In quest'ultimo caso, esistono fattori di rischio predisponenti (familiarità, fumo, obesità, ipertensione).

La patologia coronarica in generale costituiva il 26% (170 casi) delle cause di MIC giovanile, anche se i tipici aspetti di occlusione coronarica trombotica recente e/o infarto miocardico erano reperti non frequenti.

Dei 652 casi complessivi di MIC, 125 (19%; 73,5% tra le cause coronariche) presentavano un'aterosclerosi precoce. Questa rappresenterebbe quindi la causa più frequente di MIC anche in età giovanile, soprattutto al di sopra dei 30 anni [età media  $32 \pm 5,3$  anni, range 18-40 anni, 112 M (90%) e 13 F (10%)]. In genere, la patologia aterosclerotica nel giovane colpisce un singolo vaso, prevalentemente il tratto prossimale del ramo discendente anteriore della coronaria sinistra. Solo il 30% è precipitato da una trombosi occlusiva da rottura di placca aterosclerotica o da erosione endoteliale. Nel 70% dei casi più probabilmente un vasospasmo causa un'occlusione totale o subtotale delle arterie coronarie, con transitorio soprasslivellamento del tratto ST, seguito da fibrillazione ventricolare al momento della ripercussione.

Le anomalie congenite delle arterie coronarie sono difetti congeniti di origine e/o decorso a rischio di MIC. In particolare l'origine di un'arteria coronaria dal seno di Valsalva sbagliato, ad esempio l'arteria coronaria destra dal seno di Valsalva sinistro o viceversa, in cui il vaso anomalo decorre tra aorta e arteria polmonare e spesso mostra un tratto intramurale aortico.

Nella nostra casistica 30 erano i casi di MIC (4,6% del totale, 17,6% tra le cause coronariche) da anomalie congenite delle arterie coronarie [età media  $20,7 \pm 9,5$  anni, range 7-40 anni, 22 M (73%) e 8 F (27%)].

In 15 casi la MIC era dovuta a patologia acquisita non aterosclerotica: dissezione coronarica spontanea [9 F e 1 M], arterite [1 F e 3 M] ed embolia coronarica [1 F].

### Miocardite

La miocardite è un'infezione del miocardio fortemente aritmogena, abitualmente dovuta ad infezioni virali, che spiega un 12% circa dei casi di MIC giovanile nella nostra casistica [78 casi, età media  $22 \pm 10,16$  anni, range 1-38 anni, 29 F (37%) e 49 M (63%)]. Lo sforzo fisico può precipitare la MI, per cui durante un attacco febbrile bisognerebbe astenersi dall'attività sportiva. L'impiego di indagini molecolari post-mortem ha permesso di identificare un'eziologia virale in 2/3 dei casi, in particolare l'enterovirus (coxsackie virus), che rappresenta il principale agente infettivo cardiotropo dopo un episodio influenzale.

### Cardiomiopatie

Sono generalmente malattie trasmissibili eredo-familiari, dovute a difetti di geni che codificano proteine fondamentali per la struttura e la funzione dei cardiomiociti. Rendono conto complessivamente del 22% (144 casi) delle MIC giovanili.

La cardiomiopatia ipertrofica [61 casi, 9,3% del totale, 42,3% delle cardiomiopatie; età media  $22,5 \pm 9,22$  anni, range 1-40 anni, 13 F (21%) e 48 M (79%)] è caratterizzata da un'ipertrofia simmetrica o asimmetrica del ventricolo sinistro, dovuta a difetti genetici delle proteine contrattili (malattie del sarcomero). Sotto sforzo, può dar luogo all'insorgenza di tachiaritmie, fibrillazione ventricolare e MIC.

La cardiomiopatia aritmogena del ventricolo destro [60 casi, 9,2% del totale, 41,6% delle cardiomiopatie; età media  $26,4 \pm 6,81$  anni, range 15-40 anni, 5 F (8%) e 55 M (92%)], è una malattia a carico prevalentemente del ventricolo destro, individuata come causa di MIC giovanile in Veneto già negli anni '80. Il miocardio va incontro a progressiva necrosi e sostituzione da parte di tessuto fibro-adiposo. L'alterazione scatena aritmie, anche fatali, soprattutto sotto sforzo. Può essere diffusa o localizzata. Una forma prevalentemente sinistra, con interessamento della regione subepicardica infero-laterale del ventricolo sinistro, è sempre più frequentemente diagnosticata. La malattia è dovuta a difetti dei geni che codificano proteine delle giunzioni meccaniche intercellulari (malattie dei desmosomi).

La cardiomiopatia dilatativa rendeva conto del 3,4% (22 casi) delle MIC nei giovani [15,3% delle cardiomiopatie, età media  $21,8 \pm 12,58$  anni, range 1-38 anni, 6 F (27%) e 16 M (73%)].

Infine abbiamo avuto un caso di distrofia muscolare.

### Malattie delle valvole cardiache

Rendono conto del 9% (56 casi) delle MIC giovanili. A parte la valvola aortica bicuspidale con associata aortopatia a rischio di dissezione, due patologie valvolari che possono portare a MIC aritmica sono la stenosi aortica e il prolasso della valvola mitrale.

La stenosi aortica porta a progressiva ipertrofia ventricolare sinistra, ischemia miocardica e fibrosi sostitutiva, che rappresenta un substrato aritmogeno. È una condizione rara che rende conto di circa l'1% delle MIC nella nostra esperienza.

Molto più frequente è il prolasso della valvola mitrale, osservato in circa il 7% delle MIC giovanili [47 casi, 84% delle valvulopatie, età media  $31,3 \pm 7,28$  anni, range 14-40 anni, 27 F (57%) e 20 M (43%)]. Il prolasso della valvola mitrale, inteso come ispessimento da degenerazione mixoide e ridondanza dei lembi della valvola mitrale, può associarsi ad aritmie cardiache, anche minacciose per la vita. La fonte delle aritmie sembra essere una concomitante fibrosi del miocardio ventricolare sinistro.

### Altre cause strutturali

Il 5% delle MIC giovanili è imputabile ad anomalie del tessuto di conduzione e il 2% a cardiopatie congenite, particolarmente quelle operate.

### Morte improvvisa cardiovascolare sine materia

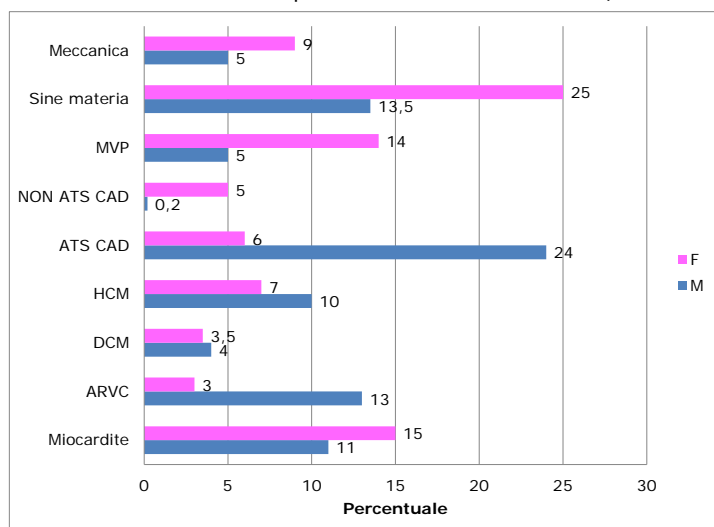
Circa il 18% delle MIC rimangono inspiegate perché il cuore non presenta alterazioni strutturali evidenti ("mors sine materia") [117 casi, età media  $23,5 \pm 9,65$  anni, 51 F (44%) e 66 M (56%)], nonostante un approfondito esame macroscopico e microscopico. La causa di tali decessi è da imputare con ogni probabilità a disordini elettrici cardiaci primitivi da mutazioni dei canali ionici che aprono e chiudono i flussi di sodio, potassio e calcio attraverso le

membrane dei cardiomiociti (canalopatie), quali le sindromi del QT lungo e del QT corto, la sindrome di Brugada e la tachicardia ventricolare polimorfa catecolaminergica. Solo l'impiego di indagini molecolari di screening permette di identificare i portatori del gene malattia.

### Cause di morte improvvisa cardiovascolare correlate al sesso

La miocardite, la cardiomiopatia ipertrofica e la dilatativa rappresentano una proporzione di MIC simile nei maschi e nelle femmine (11%, 10% e 3% vs. 14%, 6% e 3%, rispettivamente). L'aterosclerosi coronarica (23% vs. 6%) e la cardiomiopatia aritmogena del ventricolo destro (11% vs. 2,4%) sono molto più frequenti nel sesso maschile. Al contrario, la dissezione spontanea delle arterie coronarie (4% vs. 0.2%), il prolasso della valvola mitrale (13% vs. 4%), cause meccaniche (9% vs. 5%) e MIC sine materia (25% vs. 13.5%) sono più caratteristiche del sesso femminile (Figura 2). Il 12% delle MIC nelle donne avviene in gravidanza o nel periodo peripartum.

**Figura 2:** Cause di morte improvvisa cardiovascolare in relazione al sesso (%) in 652 casi consecutivi ( $\leq 40$  anni). (ARVC: cardiomiopatia aritmogena del ventricolo destro; DCM: cardiomiopatia dilatativa; HCM: cardiomiopatia ipertrofica; ATS-CAD: coronaropatia aterosclerotica; Non-ATS CAD: coronaropatia non aterosclerotica; MVP: prolasso della valvola mitrale).



### Cause di morte improvvisa cardiovascolare correlate all'età

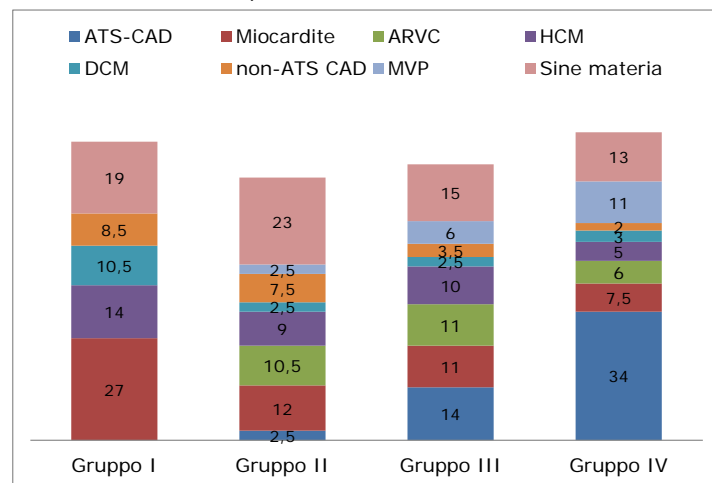
Per analizzare la distribuzione in base all'età delle varie cause di MIC, abbiamo suddiviso la nostra popolazione in quattro gruppi: gruppo I  $\leq 10$  anni (7%), gruppo II 11-20 (21,5%), gruppo III 21-30 (36%), e gruppo IV 31-40 (35,5%) (Figura 3). Nel gruppo I, la miocardite era la causa principale (27%), seguita dalla cardiomiopatia ipertrofica (14%), cardiomiopatia dilatativa (10,5%) e patologia coronarica non aterosclerotica (8,5%). Nei gruppi II e III le cause principali erano la miocardite (12% e 11%, rispettivamente), la cardiomiopatia aritmogena del ventricolo destro (10,5% e 11), la cardiomiopatia ipertrofica (9% e 10%), seguite dalla patologia coronarica non aterosclerotica (7,5% e 3,5%) e dal prolasso della valvola mitrale (2,5% e 6%). Da notare che l'aterosclerosi coronarica rendeva conto del 14% nel gruppo III e del 34% nel gruppo IV, solo del 2,5% nel gruppo II, mentre non era mai presente nel gruppo I.

### Morte improvvisa cardiovascolare in atleti

Nella nostra casistica di MI, 76 erano atleti (11%) [età media  $24,8 \pm 7,3$  anni, 6 F (8%) e 70 M (92%)]. La cardiomiopatia aritmogena rimane la prima causa di morte (23%), seguita da aterosclerosi coronarica (19%) e

anomalie congenite delle coronarie (16%). La cardiomiopatia ipertrofica si conferma come una causa rara nella nostra esperienza (5%).

**Figura 3:** Cause di morte improvvisa cardiovascolare in relazione all'età (%) in 652 casi consecutivi ( $\leq 40$  anni). (ATS-CAD: coronaropatia aterosclerotica; ARVC: cardiomiopatia aritmogena del ventricolo destro; HCM: cardiomiopatia ipertrofica; DCM: cardiomiopatia dilatativa; Non-ATS CAD: coronaropatia non aterosclerotica; MVP: prolasso della valvola mitrale).



### Conclusioni

L'incidenza di MIC è diminuita grazie al miglioramento nella diagnosi e cura delle malattie cardiovascolari. Per poter mettere in atto misure preventive, sia attraverso una modificazione dello stile di vita che con la terapia farmacologica o interventistica, è imperativa l'identificazione del soggetto a rischio mediante diagnosi precoce.

Mentre la diagnosi attraverso l'ECG delle cardiomiopatie e delle malattie dei canali ionici ha portato ad una drastica riduzione della MIC negli atleti legata a queste malattie, i dati più recenti indicano che la prevenzione della MIC giovanile di età dovrebbe ora focalizzarsi su una stretta e precoce sorveglianza della patologia aterosclerotica. L'esistenza di fattori di rischio (familiarità per cardiopatia ischemica, fumo, obesità, ipertensione) deve indurre ad approfondimenti diagnostici (es. profilo lipidico del sangue) e, in casi selezionati, allo studio dell'albero coronarico tramite tecniche di imaging.

Altre condizioni patologiche a rischio di MIC non possono essere diagnosticate all'ECG (anomalie congenite delle coronarie, valvola aortica bicuspidale, prolasso della valvola mitrale, cardiomiopatia aritmogena a dominanza sinistra). Solo l'impiego di tecniche di imaging come l'ecocardiografia, la tomografia computerizzata e la risonanza magnetica potrebbero permettere l'identificazione di malattie occulte, aumentando il successo della prevenzione della MIC.

Complessivamente, circa il 40% dei casi la MIC nei giovani è dovuta a malattie eredo-familiari (cardiomiopatie e malattie dei canali ionici). Una volta sospettata la malattia, si impone l'analisi genetica alla ricerca della mutazione patogena, nonché lo screening nei parenti di primo grado per l'identificazione di eventuali portatori della stessa mutazione. A tal fine è stato attivato un Laboratorio di Genetica, autorizzato dalla Regione Veneto, per lo studio dei probandi con cardiomiopatie aritmiche eredo-familiari e dei loro familiari presso l'UOC di Patologia Cardiovascolare.

### Per informazioni:

Stefania Rizzo, Cristina Basso, Gaetano Thiene; UOC Patologia Cardiovascolare, Azienda Ospedaliera di Padova [pat.cardiovascolare@sanita.padova.it](mailto:pat.cardiovascolare@sanita.padova.it)

# PREVENZIONE DELLE MALFORMAZIONI CONGENITE CON ACIDO FOLICO: ESPERIENZA DEL SERVIZIO DI INFORMAZIONE TERATOLOGICA DI PADOVA

## Introduzione

La carenza di acido folico nelle prime fasi della gravidanza si associa ad un maggior rischio di malformazioni congenite, in particolare difetti del tubo neurale. Tale vitamina è infatti essenziale per lo sviluppo dei tessuti embrionali, che si stanno differenziando e sono caratterizzati da elevato indice di proliferazione. Da alcuni anni è in corso in Italia una campagna di sensibilizzazione sull'importanza della supplementazione di acido folico in gravidanza nella prevenzione di difetti congeniti.

## Materiali E Metodi

È stata condotta una analisi del database del Servizio di Informazione Teratologica (SIT) di Padova al fine di valutare la frequenza e l'epoca di assunzione di acido folico da parte delle donne che hanno richiesto in gravidanza una consulenza presso tale Servizio.

Tutte le donne sono state ricontattate successivamente alla data presunta del parto per ottenere, oltre alle informazioni sull'esito della gravidanza, dati sull'assunzione di acido folico in gravidanza e nel periodo preconcezionale.

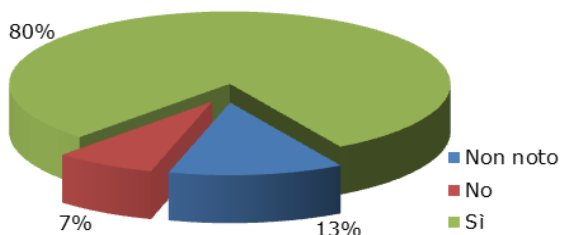
Sono state incluse nello studio le gravidanze con epoca dell'ultima mestruazione datata tra il 1° gennaio 2007 ed il 31 dicembre 2012. Per l'analisi dei dati, il campione è stato inoltre suddiviso in due sottogruppi in base all'assunzione o meno di farmaci antiepilettici (AED).

## Risultati e discussione

Il campione in esame è composto da 2.473 donne a cui è stata fornita una consulenza teratologica e di cui è disponibile il follow-up; 174 donne (7%) hanno richiesto la consulenza teratologica per assunzione di farmaci antiepilettici.

L'87% ha risposto ai quesiti inerenti l'assunzione di acido folico in gravidanza (l'80% e il 7% delle donne ha dichiarato, rispettivamente, di aver assunto o meno tale vitamina) (Figura 1).

Figura 1: Assunzione di Acido Folico



La maggior parte delle donne ha assunto acido folico durante la gravidanza, con un lieve incremento dal 2007 al 2012 (da 87,1% a 94,8%), senza differenze significative tra il gruppo di donne che hanno assunto farmaci antiepilettici ed il gruppo di donne non esposte a tali farmaci (Figura 2).

La supplementazione è stata assunta prima del concepimento in misura significativamente superiore da donne in terapia antiepilettica (22,8% vs 11,7%;  $p=0,001$ ); dal 2008 la percentuale di donne che hanno assunto acido folico prima del concepimento nel gruppo di donne esposte ad AED si è mantenuta costante e circa il doppio rispetto a quella osservata nel gruppo di donne non esposte ad AED (Figura 3 e 4).

Figura 2: Percentuale di donne (esposte e non esposte ad AED) che hanno assunto Acido Folico, per anno

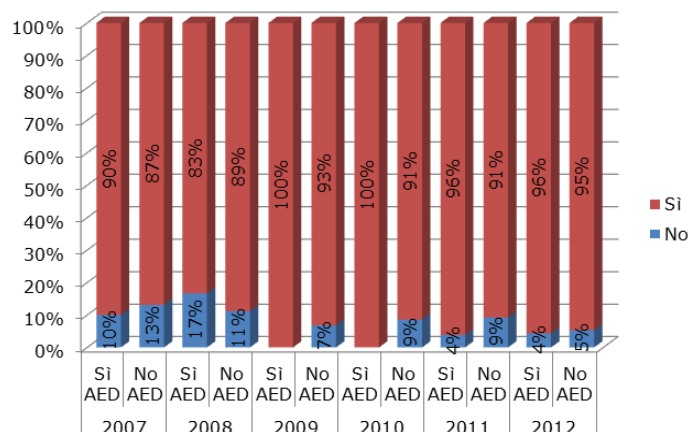


Figura 3: Percentuale di donne che hanno assunto Acido Folico già in epoca preconcezionale

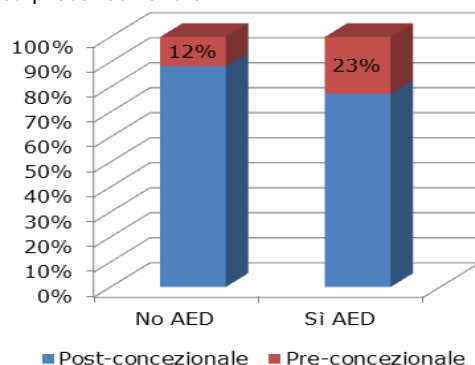
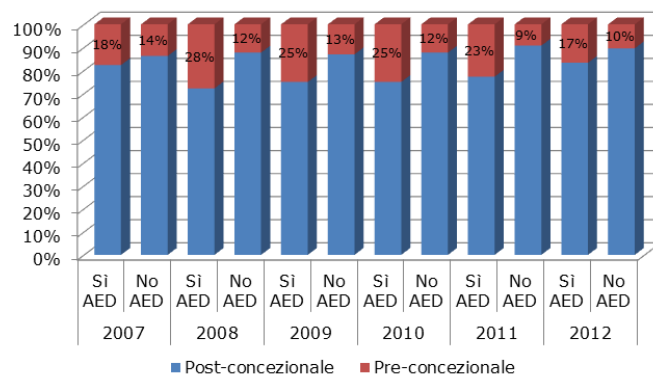


Figura 4: Percentuale di donne (esposte e non esposte ad AED) che hanno assunto Acido Folico già in epoca preconcezionale, per anno



Da questa analisi emerge che la percentuale di donne che assume la supplementazione con acido folico prima del concepimento è ancora ridotta, anche in una popolazione selezionata e sensibilizzata come quella in studio. L'importanza di tale supplementazione non sembra essere stata adeguatamente recepita dalle pazienti affette da patologie croniche che richiedono la terapia con farmaci antiepilettici, molti dei quali interferiscono con il metabolismo dei folati aumentando il rischio di difetti del tubo neurale ed altre malformazioni congenite in caso di assunzione in gravidanza.

Le cause di tale risultato, nonostante la campagna promozionale indirizzata ai medici ed al pubblico in generale, possono essere una elevata percentuale di gravidanze non programmate, la scarsa compliance delle donne nell'assunzione (che spesso è a lungo termine) della supplementazione e la mancanza di una consulenza preconcezionale.

## Bibliografia

- Youngblood ME, Williamson R, Bell KN et al. 2012 Update on global prevention of folic acid-preventable spina bifida and anencephaly.

- Cassina M, Dilaghi A, Di Gianantonio E et al. Pregnancy outcome in women exposed to antiepileptic drugs: teratogenic role of maternal epilepsy and its pharmacologic treatment. *Reprod Toxicol.* 2013;39:50-7.
- Harden CL, Pennell PB, Koppel BS et al. Management issues for women with epilepsy--focus on pregnancy (an evidence-based review): III. Vitamin K, folic acid, blood levels, and breast-feeding: Report of the Quality Standards Subcommittee and Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Epilepsia* 2009;50:1247-55.
- Aguglia U, Barboni G, Battino D et al. Italian consensus conference on epilepsy and pregnancy, labor and puerperium. *Epilepsia* 2009;50 Suppl 1:7-23.

#### Per informazioni:

Cassina Matteo, Donà Marta, Braggion Marco, Di Gianantonio Elena, Clementi Maurizio; Servizio di Informazione Teratologica, UOC Genetica Clinica ed Epidemiologica, Dipartimento di Salute della Donna e del Bambino, Università di Padova  
[maurizio.clementi@sanita.padova.it](mailto:maurizio.clementi@sanita.padova.it)

## I PAZIENTI GUARITI DA TUMORE

L'obiettivo di questo lavoro è fornire informazioni sulle dimensioni del fenomeno e rispondere alle domande: "Quante sono le persone viventi che hanno avuto una diagnosi di tumore?" e "Quali sono le caratteristiche di questa popolazione?"

Questi quesiti sono importanti perché le persone che riportano questa esperienza sono sempre più numerose e perché i problemi socio-assistenziali che ne derivano investono l'intera società nel suo complesso. Infatti, l'allungamento dell'aspettativa di vita ha come effetto l'aumento della quota di anziani nella popolazione generale. Inoltre il miglioramento dei trattamenti e la diagnosi precoce produce un aumento della sopravvivenza. Come conseguenza si registra un incremento generale del numero dei sopravvissuti e dei costi associati, con importanti implicazioni per decisori e amministratori.

In Europa (507 milioni di abitanti) si stima che nel 2012 circa l'1,4% della popolazione abbia avuto un tumore da meno di 5 anni, il che corrisponde a circa 7,2 milioni di persone (1).

I dati pubblicati da AIRtum (2) mostrano che in Italia nel 2010 oltre il 4% della popolazione complessiva (circa 2,5 milioni di persone) ha avuto una diagnosi di tumore nel corso della vita; di questi il 44% sono di sesso maschile, i tre quarti sono persone con più di 60 anni di età, con una prevalenza leggermente più alta al Centro-Nord rispetto alle regioni del Sud. Le sedi più frequenti sono il tumore della mammella, del colon retto, della prostata e della vescica. Si stima che nel 2015 le persone in Italia vive dopo una diagnosi di tumore saranno circa 3 milioni, di cui 281.000 in Veneto.

I pazienti che hanno avuto in passato una diagnosi di tumore rappresentano una popolazione eterogenea, con bisogni sanitari differenti in funzione della distanza dalla diagnosi, dell'età e del tipo di tumore. Rispetto al tempo trascorso dalla diagnosi, vanno distinte le persone con tumore diagnosticato recentemente (fase iniziale), quelle con tumore in fase avanzata (fase finale) e quelle in follow-up attivo (lungo-sopravvissuti). Anche all'interno della categoria dei lungo-sopravvissuti i bisogni sanitari sono differenti a seconda che la diagnosi sia avvenuta da 1-2 anni, 2-5 anni, oltre 5 anni. Spesso la qualità di vita di questi pazienti non è buona a causa di recidive, comorbidità, effetti avversi delle terapie, problematiche della sfera psichica, familiare e sociale. Tuttavia una parte

di essi si può ritenere a tutti gli effetti clinicamente guarita.

Il rischio di morire per tumore diminuisce al passare del tempo dalla diagnosi per tutte le sedi, anche se per alcuni tumori (es.: vescica, mielomi, leucemie croniche) e per gli anziani esso rimane più alto rispetto alla popolazione generale.

Tornando ai dati dell'AirTum (3), quindi, va evidenziato che gli italiani che hanno avuto una diagnosi di tumore da oltre 5 anni sono oltre 1.500.000, pari al 2,6% della popolazione totale. La maggior parte di questi pazienti sono liberi da malattia e da trattamenti antitumorali. L'1,6% dell'intera popolazione (circa 800.000 persone, il 34% di tutti i pazienti) è viva da più di 10 anni dalla diagnosi. In particolare, due terzi (66%) delle pazienti con tumore della mammella ha avuto la diagnosi oltre 5 anni prima. Percentuali analoghe sono state osservate per i pazienti con tumori di stomaco, vescica, testa e collo, linfomi non-Hodgkin, corpo dell'utero, rene, ovaio, tiroide e melanoma. Percentuali superiori al 70% si sono registrate per i tumori della cervice uterina, linfomi di Hodgkin e testicolo.

Le curve di sopravvivenza dopo un certo numero di anni si appiattiscono. Questo significa che, al passare del tempo, i pazienti con tumore raggiungono la stessa attesa di vita della popolazione generale. Ad esempio, per il tumore del colon retto quasi la metà dei pazienti che si ammalano non morirà per il tumore. Questa percentuale viene detta frazione di guariti ("cure fraction"). Purtroppo, non è possibile distinguere alla diagnosi quali pazienti guariranno.

Dal punto di vista epidemiologico è anche possibile considerare già guariti ("cured") i pazienti quando la differenza di sopravvivenza rispetto alla popolazione generale diventa ' clinicamente irrilevante '. Questo si verifica quando, dato che si è sopravvissuti un certo numero di anni, la probabilità di morire per il tumore nei successivi 5 anni tende ad annullarsi o, convenzionalmente, è minore del 5%. Per il tumore del colon retto questa condizione si verifica dopo 7-8 anni dalla diagnosi, per la prostata dopo 15 anni, per la mammella oltre i 17 anni (tabella 1).

**Tabella 1:** Pool AIRTUM: Anni necessari alla guarigione nei 3 tumori più frequenti per classi d'età alla diagnosi

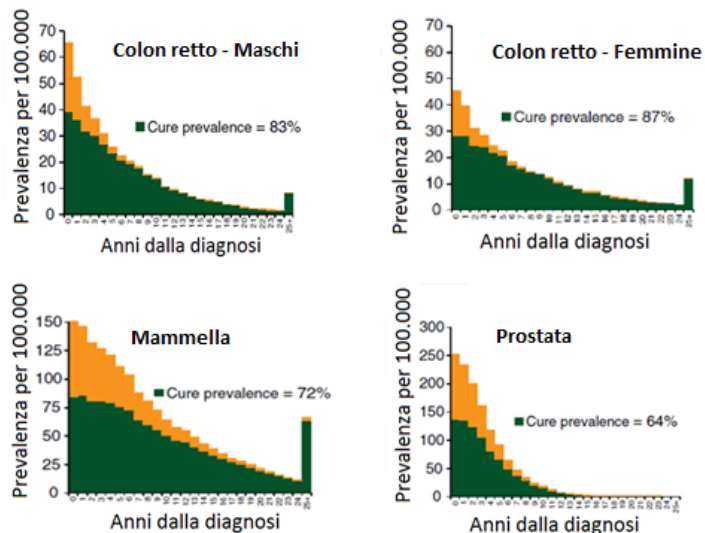
Sede	Classi d'età			
	15-44	45-54	55-64	65-74
Colon retto maschi	7	8	8	8
Colon retto femmine	7	7	7	7
Prostata	15	15	15	15
Mammella	>25	17	19	17

I pazienti già guariti rappresentano quindi la proporzione dei prevalenti la cui diagnosi dista un numero di anni superiore a quello così definito (tabella 2). Un altro indicatore di cura utilizzato è la prevalenza dei guariti ("cure prevalence"), definito come la proporzione di persone che non moriranno a causa della malattia tra i casi prevalenti (tabella 2, figure 1-4).

**Tabella 2:** Pool AIRTUM: Percentuale di pazienti già guariti e di quelli che non moriranno a causa della malattia (cure prevalence)

Sede	Cured (%)	Cured prevalence (%)
Colon retto maschi	30%	83%
Colon retto femmine	40%	87%
Prostata	0%	64%
Mammella	12%	72%

**Figura 1:** Pool AIRTUM: Prevalenza dei guariti per anni dalla diagnosi per tumore: l'area verde rappresenta i casi prevalenti che non moriranno del tumore



Uno studio recente (3) ha mostrato che oltre un quarto (27%) dei pazienti oncologici che vivevano in Italia nella prima decade degli anni 2000 hanno raggiunto un tasso di mortalità simile a quello della popolazione generale e che quasi i tre quarti di essi non moriranno a causa del loro tumore. Il tempo necessario alla guarigione è molto variabile tra i diversi tipi di tumore e varia da 1 anno per la tiroide nelle femmine a oltre i 25 anni per le malattie del sistema emolinfopoietico.

### Conclusioni

Fino a pochi anni fa il tumore veniva definito "il male incurabile" e alcuni lo considerano tale ancora oggi. I dati epidemiologici evidenziano invece che dopo la diagnosi di molti tumori si può vivere a lungo. Il tema della 'curabilità/guaribilità' dei tumori rimane tuttavia molto difficile, in primo luogo perché la malattia può recidivare dopo molti anni di assenza di sintomi dopo il trattamento iniziale. Inoltre, non esiste una definizione condivisa di paziente oncologico guarito. Nonostante questo, l'aumento del numero di persone vive anche dopo molti anni da una diagnosi di tumore suggerisce la necessità di una definizione quantitativa del concetto di guarigione dal tumore, sia dal punto di vista del paziente ("quanti anni ci vorranno prima che io possa considerarmi guarito?"), sia in una prospettiva di popolazione (scomparsa dell'eccesso di rischio di morire per il tumore rispetto alla popolazione generale).

La disponibilità di stime affidabili e accurate sui lungo sopravvissuti e sugli indicatori di cura può essere utile infine anche per i medici, per migliorare e standardizzare il follow-up dei pazienti e per guidare i pazienti nelle loro scelte di vita e per sostenerli nelle loro richieste di riabilitazione.

### Bibliografia

1. GLOBOCAN 2012, <http://globocan.iarc.fr/>
2. I numeri del cancro in Italia 2013. AIOM-AIRTUM. Intermedia editore.
3. Dal Maso L, Guzzinati S, Buzzoni C et al. Long-term survival, prevalence, and cure of cancer: A population-based estimation for 818,902 Italian patients and 26 cancer types. *Ann Oncol.* 2014.

### Per informazioni:

Registro Tumori del Veneto [stefano.guzzinati@ioveneto.it](mailto:stefano.guzzinati@ioveneto.it)

## ATTIVAZIONE DELLE CURE DOMICILIARI E RIOSPEDALIZZAZIONE PRECOCE NEGLI UOMINI E NELLE DONNE ULTRA65ENNI DIMESSI PER SCOMPENSO CARDIACO IN SITUAZIONE DI DISABILITÀ

Le Cure Domiciliari (CD) sono una delle componenti delle dimissioni protette, particolarmente rilevante per pazienti che hanno problemi di accesso ambulatoriale, specialmente nei casi in cui sia richiesta una stretta continuità terapeutica ed assistenziale, com'è nel caso dello scompenso cardiaco.

Per verificare il possibile impatto di una attivazione tempestiva (entro 2 giorni dalla dimissione) delle CD sono state identificate per gli anni 2011-2012 le dimissioni per scompenso cardiaco (ICD9-CM 428.XX, 402.X1, 404.X1, 404.X3, 785.50, 785.51, 518.4 in diagnosi principale) per i soggetti ultra65enni dimessi vivi al proprio domicilio, per i quali è stata rilevata una condizione di disabilità al momento della dimissione (indice di Barthel < 50). L'accesso domiciliare effettuato dal medico generalista o dell'infermiere è stato individuato tramite il flusso informativo regionale delle CD. Ulteriori informazioni sulla comorbidità sono state tratte dalla Schede di Dimissione Ospedaliera dei 3 anni precedenti, mentre l'anagrafe regionale assistiti ha consentito di individuare i pazienti che erano prossimi al decesso (morte avvenuta entro 3 mesi dalla dimissione per il ricovero indice).

Gli outcome considerati sono stati:

il tempo alla riospedalizzazione per ricovero medico ordinario a 30 giorni (modello di Cox).

il numero di giorni di riospedalizzazione per ricovero medico ordinario nei 30 giorni successivi alla dimissione indice (regressione di Poisson).

Si è quindi indagato sia se i pazienti presi in carico tempestivamente in CD hanno avuto meno ricoveri, sia se hanno passato meno giorni in ospedale nei 30 giorni successivi al ricovero indice per scompenso cardiaco, parità delle condizioni clinico-assistenziali che sono state tracciate nei flussi di dati sanitari correnti.

### Risultati

Tra le 5.094 persone affette da scompenso cardiaco e di età superiore ai 65 anni dimessi vivi al proprio domicilio in condizione di disabilità, i due terzi dei pazienti sono donne e 6 su 10 hanno più di 85 anni d'età; circa la metà ha avuto almeno un ricovero nell'anno precedente. L'11,9% ha avuto un ricovero indice della durata di più di 20 giorni. Il 6,3% aveva avuto un ricovero per BPCO ed il 10,2% un ricovero per cardiopatia ischemica acuta e/o rivascolarizzazione nei 3 anni precedenti. Complessivamente 933 pazienti (18,3%) hanno avuto un nuovo ricovero medico ordinario entro un mese dalla dimissione, per un totale di 10.584 giorni di ospedale, mentre 1094 (21,4%) sono morti nei 3 mesi successivi. Soltanto 753 persone (14,8%) hanno ricevuto un accesso di CD da parte di un medico generalista o di un infermiere nei due giorni successivi (Tabella 1). I pazienti che hanno avuto un accesso in CD nei 2 giorni successivi alla dimissione indice hanno un elevato carico di comorbidità, una maggiore durata del ricovero indice e sono più prossimi al decesso; essi presentano un rischio grezzo di riospedalizzazione del 16% più alto.

I fattori di rischio significativamente associati al rischio di riospedalizzazione acuta ordinaria a 30 giorni (dati non presentati) risultano essere il sesso maschile, l'età inferiore a 75 anni, l'effettuazione di 1 o più ricoveri

nell'anno precedente, la durata del ricovero indice superiore a 20 giorni, una ospedalizzazione nei 3 anni precedenti per BPCO, per cardiopatia ischemica acuta o rivascolarizzazione e la prossimità al decesso. Nell'analisi multivariata l'età inferiore a 74 anni, l'aver effettuato uno o più ricoveri nell'anno precedente e la prossimità al decesso risultano essere fattori di rischio indipendenti per la riospedalizzazione precoce, mentre l'accesso precoce di CD è associato ad un HR di 1,00; (CI 95% 0,83-1,19).

**Tabella 1:** Dimessi a domicilio per scompenso cardiaco di età ≥65 anni, in condizione di disabilità al momento della dimissione, senza e con accesso di Cure Domiciliari (CD) entro 2 giorni dalla dimissione. Regione Veneto, anni 2011-2012.

		Accesso di CD	
		No (N=4.341)	Si (N=753)
Sesso	Maschi	33,1%	33,3%
	Femmine	66,9%	66,7%
Età alla diagnosi	65 – 74	8,1%	6,5%
	75 – 84	32,7%	33,1%
	85+	59,2%	60,4%
N° ricoveri nell'anno precedente*	Nessuno	54,1%	45,7%
	Uno	27,4%	27,0%
	Due e più	18,6%	27,4%
Degenza (giorni)*	0 - 10	54,4%	44,8%
	11-19	34,1%	40,4%
	>20	11,4%	14,9%
Prossimità al decesso*	Vivo a 90ggi	79,6%	72,5%
	Deceduto a 30 gg .	9,7%	14,5%
	Deceduto a 31-60 gg	6,2%	8,0%
	Deceduto a 61-90 gg	4,4%	5,1%
Ospedalizzazione pregressa per BPCO*	No	94,2%	91,0%
	Si	5,8%	9,0%
Ospedalizzazione pregressa per IMA e/o rivascolarizzazione	No	90,0%	88,6%
	Si	10,0%	11,4%
Riospedalizzazione entro 30 gg	No	82,0%	80,0%
	Si	18,0%	20,0%

\* p<0,001

Nella prima parte della tabella 2 è stato stratificato per sesso ed età il rischio di ospedalizzazione acuta ordinaria a 30 giorni nei pazienti che hanno/non hanno avuto un accesso in CD entro 2 giorni dalla dimissione, a parità degli altri fattori considerati nella tabella 1. In nessun sottogruppo di sesso ed età si osserva una riduzione significativa del rischio di riospedalizzazione nei pazienti che sono stati precocemente presi in carico dalle CD. Nei maschi l'effetto è tendenzialmente protettivo e decresce con l'età; nelle femmine l'effetto mostra pure una tendenziale associazione con l'età, con un tendenziale aumento del rischio nelle donne sopra i 75 anni. Nella seconda parte della tabella 2 si è confrontato con un modello di Poisson il numero di giorni di ricovero ordinario acuto avvenuti entro i 30 giorni successivi alla dimissione nei pazienti che hanno/non hanno avuto un accesso in CD entro 2 giorni dalla dimissione. Nuovamente si rileva una associazione con l'età in entrambi i sessi, che va nel senso di una riduzione dell'efficacia della presa in carico precoce in CD nelle persone più anziane. Il rischio di passare più giorni in ospedale entro i 30 gg. successivi alla dimissione per il ricovero indice è significativamente ridotto nei maschi che hanno avuto una presa in carico precoce in CD, mentre nelle femmine è significativamente aumentato al di sopra dei 75 anni.

**Tabella 2:** Tempo aggiustato alla riospedalizzazione e rischio aggiustato di durata della riospedalizzazione acuta ordinaria nei 30 gg. successivi alla dimissione per scompenso cardiaco di pazienti con ≥65 anni in condizione di disabilità: pazienti con accesso di CD entro 2 gg. vs. pazienti senza accesso di CD entro 2 gg. stratificato per sesso ed età. Regione Veneto, anni 2011-2012.

		Tempo alla riospedalizzazione*		Rischio di durata della riospedalizzazione**	
		Maschi	Femmine	Maschi	Femmina
Classi d'età	65-74	n = 237	n = 162	n = 237	n = 162
		HR = 0,49 (0,17 - 1,42)	HR = 0,48 (0,14 - 1,60)	RR = 0,53 (0,37 - 0,75)	RR = 1,10 (0,84 - 1,44)
	75-84	n = 675	n = 994	n = 675	n = 994
		HR = 0,79 (0,50 - 1,25)	HR = 1,12 (0,74 - 1,69)	RR = 0,71 (0,60 - 0,83)	RR = 1,30 (1,15 - 1,48)
	85+	n = 776	n = 2.250	n = 776	n = 2.250
		HR = 0,83 (0,52 - 1,33)	HR = 1,26 (0,97 - 1,63)	RR = 0,79 (0,67 - 0,93)	RR = 1,51 (1,40 - 1,64)

\* Modelli di Cox e \*\* modelli di Poisson aggiustati per numero di ricoveri nell'anno precedente, durata del ricovero indice, prossimità al decesso (2 livelli), ospedalizzazione pregressa per BPCO e per cardiopatia ischemica acuta o rivascolarizzazione

### Discussione e conclusioni

La presa in carico in CD entro 2 giorni riguarda una quota molto piccola (14,8%) di pazienti dimessi per scompenso cardiaco e disabili al momento della dimissione, che ne potrebbero certamente beneficiare.

In questa analisi è stato considerato come fattore di rischio anche la prossimità alla morte, in considerazione del fatto che lo scadimento delle condizioni generali e l'insorgenza di sintomi stressanti e di problemi clinici difficili da gestire a domicilio influiscono fortemente sul rischio di ricovero.

Complessivamente i dati indicano un tendenziale beneficio per i maschi al di sotto dei 75 anni, ma non per le femmine al di sopra degli 85 anni. I dati clinici ed assistenziali disponibili nell'ambito del presente studio non consentono di spiegare la discrepanza rilevate tra i due sessi, rispetto alla possibile efficacia della tempestività dell'attivazione delle CD. Vi è un trend evidente a sfavore delle donne e dei malati più anziani. Secondo i dati del Censimento ISTAT 2011 in Veneto vivono a casa in famiglie unipersonali (cioè senza coniuge, figli o altri conviventi) il 43,3% delle femmine ed il 13,8% dei maschi di 75-84 anni. Inoltre, le donne hanno mediamente pensioni di un terzo più basse.

In conclusione, la presa in carico in CD entro 2 gg. dopo dimissione per scompenso cardiaco in ultra65enni disabili al momento della dimissione può avere un effetto protettivo nei maschi. Nelle donne anziane questo effetto non si osserva, probabilmente in dipendenza da fattori socio-assistenziali.

### Bibliografia

- Jencks SF, Williams MV, Coleman EA. Rehospitalizations among patients in the Medicare Fee-for-Service Program. N Engl J Med. 2009;360:1418-28.
- ISTAT. 14° Censimento generale della popolazione e delle abitazioni, 2001. In <http://dawinci.istat.it/MD/>
- Rapporto INPS-ISTAT sulle pensioni in Italia nel 2012. Roma, 2014

### Per informazioni:

Sistema Epidemiologico Regionale  
[nicola.gennaro@regione.veneto.it](mailto:nicola.gennaro@regione.veneto.it)