Istituto Superiore di Sanita'
Prot 01/07/2010-0029140
Class: CNE.05 2

Istituto Superiore di Sanità

Roma, ...

VIALE REGINA ELENA, 299
00161 ROMA
TELEGRAMMI: ISTISAN ROMA
TELEFONO: 06 49901
TELEFAX: 06 49387118
http://www.iss.it

Prot. N. .....

Dott. F. Palumbo
Capo Del Dipartimento Qualità
Ministero della Salute
Via G. Ribotta, 5
00144 Roma

Risposta al N. ..... del .....

Allegati .....

OGGETTO: **Legge 244/07– indennizzo a favore dei soggetti affetti da sindrome da talidomide**

In riferimento alla Vs. richiesta riportata in oggetto si trasmette la risposta preparata sulla scorta di una verifica della letteratura scientifica disponibile e in seguito alla consultazione del Prof. Pierpaolo Mastroiacovo, Direttore del International Clearinghouse of Birth Defects , e del dott. Fabrizio Bianchi referente italiano per il network Europeo delle malformazioni EUROCAT.

Le riduzioni degli arti (Limb Reduction Defects) sono severe anomalie che si verificano con una frequenza variabile da 3 a 5 per 10.000 nati. A livello internazionale viene riportato un leggero incremento nel corso delle ultime decadi attribuibile ad un miglioramento del sistema di rilevazione delle malformazioni congenite.

Alcune LRD hanno origini genetiche, come manifestazione di geni sia dominanti che recessivi e origini da aberrazioni cromosomiche. Oltre questi fattori che spiegano gran parte della frequenza corrente è noto che altre esposizioni (in utero), compressioni vascolari e malattie materne possono causare difetti con riduzione degli arti. Tuttavia una quota rilevante (circa il 40% dei LRD non viene attribuita ad alcuna causa nota).

Attualmente il talidomide è stato l'unico farmaco che si è dimostrato in grado di indurre direttamente gravi LRD mentre altri farmaci come Warfarin e anticonvulsivanti possono causare ipoplasia digitale tramite una prolungata deprivazione vascolare o nutrizionale durante la gravidanza.

Sebbene sia clinicamente impossibile attribuire le malformazioni con certezza all'assunzione di talidomide e distinguerle da altre cause, va sottolineato che esistono alcune caratteristiche cliniche che potrebbero costituire elementi discriminanti per il giudizio in assenza di prove di effettiva assunzione del farmaco. Tale valutazione tuttavia dovrebbe prevedere l'esame dei casi e/o la loro documentazione clinica da esperti in teratologia / dismorfologia. Una soluzione surrogata, seppure poco raccomandabile, è fornire una linea guida per la definizione di "caso" alle commissioni medico-legali.

Le osservazioni, riportate nella letteratura internazionale, fatte dopo la segnalazione della pericolosità del talidomide, permettono di delineare alcune caratteristiche particolari della Sindrome Talidomidica dovute al danno embrionale che il talidomide induce in un arco di tempo molto ristretto e precoce della gravidanza. Esposizioni tra il 20 e il 22 giorno di gravidanza sono state associate a difetti dell'orecchio. Esposizioni tra il giorno 24 e il giorno 33 sono associate a difetti degli arti.

Mod. 2101 - ISS

La tipologia dei difetti riscontrati nella ST, soprattutto nei sopravvissuti è stata valutata da Smithells (Smithells, BMJ 1973, 3 Feb) che ha esaminato 154 bambini affetti da ST documentata, quasi tutti (90%) sopravvissuti al periodo neonatale e li ha classificati in 10 gruppi.
In 144 (94%) bambini esiste un difetto degli arti. Tra questi il difetto tipico della ST (amelia o focomelia) è presente in 103 casi (72%) (93 arti superiori e 10 arti inferiori). Nei rimanenti 31 casi è presente un difetto meno tipico che può essere definito come longitudinale preassiale , presente agli arti superiori, bilaterale.

Se non è possibile individuare con certezza quali siano i danni indotti da talidomide è possibile identificare le condizioni che sono probabilmente dovute ad alcune altre cause.
Una revisione delle evidenze pubblicata nel 1988 di quanto acquisito dopo la tragedia del talidomide (Teratology, 1988 38:241-251) riporta che le malformazioni tipo amputazione dell'arto (frequentemente indicate come Emimelia) non sono considerate attribuibili al talidomide, come pure le malformazioni gravi unilaterali degli arti superiori. Inoltre la presenza di familiarità per le stesse malformazioni suggerisce un'origine genetica piuttosto che da farmaco, come pure la presenza di malformazioni simili in figli di malformati..
Il danno dovuto al farmaco per gli arti superiori è sempre bilaterale (dovuto all'effetto teratogeno) anche se non perfettamente simmetrico. Inoltre la compromissione dello sviluppo degli arti è associata all'ipoplasia del cingolo scapolare o pelvico. Questo viene considerato rilevante, tenendo presente che nella maggior parte delle malformazioni degli arti da altre cause il cingolo pelvico è normale.
La citata revisione del 1988 conclude che non sono attribuibili a talidomide le seguenti malformazioni:

1. malformazioni tipo amputazione
2. malformazioni da sindrome da bande amniotiche (spesso classificati come trasversi)
3. LRD post-assiali
4. gravi LRD degli arti superiori che sono unilaterali
5. gravi LRD della porzione distale di un arto con porzione prossimale e cingolo completamente normali (spesso classificate come trasverse)
6. malformazioni che vengono trasmesse alla prole.

Le malformazioni terminali traverse non sono da considerarsi associate a talidomide, come pure tra le longitudinali le postassiali e le multiple che quindi non vengono considerate nella frequenza di base come potenziale malformazione attribuibile a talidomide.
Eventuali misclassificazioni riguardano una quota dell'insieme dei difetti noti come amelia, focomelia e difetti longitudinali preassiali che possono verificarsi nella ST ma anche in assenza di assunzione del farmaco.
Per valutare la frequenza di questi difetti va innanzitutto chiarito che pochi studi forniscono un dato preciso sull'amelia e sulla focomelia poiché sono difetti molto rari. L'amelia viene talora classificata tra i difetti trasversi, la focomelia (nelle sue forme più o meno gravi) tra i difetti intercalari. La quota di amelie tra i difetti traversi è del tutto trascurabile, la quota di focomelie tra i difetti intercalari può anche essere del 100% (dipende dalla precisione della descrizione disponibile e dai criteri di classificazione). Le dizioni utilizzate nel decreto ministeriale di emimelia e macromelia sono ambigue e non utilizzate da tempo.

Fatta questa premessa sulle osservazioni cliniche si può tentare di stimare quanto frequenti siano malformazioni compatibili con la sindrome talidomidica anche in assenza di esposizione e quindi valutare il rischio di falsi negativi per i nati negli anni dal 1959 al 1965, assumendo che effettivamente il farmaco sia stato disponibile sul mercato italiano in tutto questo arco di tempo..

In Italia non esiste un sistema di sorveglianza nazionale delle malformazioni, ma in alcune aree del Paese viene tenuta una registrazione sistematica che confluisce nel sistema europeo EUROCAT (tabelle statiche consultabili su http://www.eurocat-network.eu). A questo proposito è stato contattato il Dott. Bianchi. I dati disponibili da EUROCAT non contengono sufficienti informazioni per classificare le malformazioni osservate come rispondenti o meno a ST. Inoltre i registri che collaborano non sempre lo fanno su base continuativa ed è difficile effettuare stime precisi riferibili alla popolazione di tutti i

nati. Inoltre va considerato che i registri possono fornire dati di incidenza alla nascita mentre nel caso specifico, il quesito posto dal Ministero della Salute riguarda le stime di prevalenza all'età di circa 40 anni dei soggetti, che non sono disponibili in nessuna pubblicazione.

Una stima italiana dell'incidenza alla nascita delle malformazioni LRD è desumibile da una pubblicazione in letteratura (J. Med Genet 1990; 27:353-357) che riporta le osservazioni relative ad un registro di popolazione in Emilia-Romagna su 173.109 nascite consecutive (e quindi utilizzabile per calcolare frequenze sulla popolazione), su un periodo di 10 anni, relativamente recente e riporta le malformazioni degli arti LRD suddivise per tipologia.
La classificazione utilizzata è la seguente:

Table 1. Classification of LRD identified in the Emilia Romagna register (1978 to 1987).

Defect	Definition
Terminal transverse	Absence of the distal structures of the limb. The following types are considered: Ectrodactyly: total or partial absence of phalanges (aphalangia), digits (adactylia), or full hand (acheiria). Amelia: total absence of extremities. Hemimelia: total absence of forearm and hand or of foreleg and foot. Apodia: absence of foot.
Intercalary	Absence or severe hypoplasia of proximal (radius and ulna or tibia and fibula) part of the limb with hands and feet normal or malformed. The presence of distal skeletal structures differentiates intercalary defects from terminal transverse.
Longitudinal	Absence or severe hypoplasia of lateral part of the limb: Preaxial (thumb, first metacarpal, radius; or hallux, first metatarsal, tibia). Postaxial (fifth finger, fifth metacarpal, ulna; or fifth toe, fifth metatarsal, fibula).
Split hand/foot	Paraxial or axial longitudinal terminal deficiency of rays, usually associated with syndactyly. Two main anatomical varieties of typical split are: Lobster claw (absence of the central ray). Monodactyly (deficiency of radial rays with no clefts). Atypical split resembles typical split type 1.
Multiple	More than one type of limb reduction (eg FFU complex).

La distribuzione per tipologia delle malformazioni su classificate nella pubblicazione dell'Emilia-Romagna è la seguente:

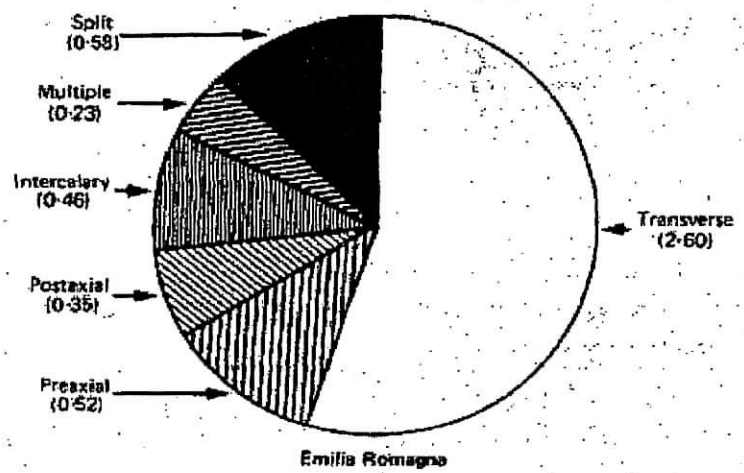

Figure 1 Rates of LRD per 10 000 births identified in the register (1978 to 1987).

Table 4 Distribution of types of LRD in 82 reported cases.

	Upper limb		Lower limb			
	Unilateral	Bilateral	Unilateral	Bilateral	Both	Total
Terminal transverse	29	2	5	2	7	45
Intercalary	2	0	4	0	2	8
Longitudinal preaxial	6	3	0	0	0	9
postaxial	1	0	2	3	0	6
Split	7	2	0	0	1	10
Multiple	0	1	0	1	2	4
Total	45	8	11	6	12	82

Escludendo le malformazioni trasverse, quelle longitudinali post-assiali, le multiple e quelle unilaterali la numerosità è estremamente esigua per effettuare una stima precisa.

Un dato più robusto di quello ottenibile dal singolo studio condotto in Emilia Romagna è stato fornito su richiesta dal Prof. Mastroiacovo che nell'ambito della Clearinghouse ha avuto la possibilità di esaminare la descrizione dettagliata di tutti i casi di difetti degli arti e classificare ognuno di essi in trasversi, longitudinali preassiali o postassiali, intercalari , multipli e non, classificabili in 17 registri di malformazioni che hanno fornito i dati dei nati in periodi variabili tra il 1978 e il 1992. Riprendendo questi dati e utilizzando i registri più affidabili si può stimare che i difetti di nostro interesse (intercalari e longitudinali preassiali) hanno una frequenza alla nascita rispettivamente dello 0,24 e 0,87 per 10.000 nati. Non è possibile avere una stima delle amelie, che essendo molte rare sono state classificate tra i difetti trasversi.

Va sottolineato che le due frequenze sopra riportate sono:

- del tutto simili a quelle osservate nell'IPIMC (intercalari 0,24 e preassiali 1,05), in parte tale similitudine può essere spiegata con il fatto che lo stesso specialista ha classificato sia i casi IPIMC che quelli internazionali,
- abbastanza simili a quelle pubblicate dal gruppo dell'Emilia-Romagna (intercalari 0,46 e preassiali 0,52) seppure con differenze attribuibili sia alla dimensione del campione che ai dettagli di descrizione disponibili e a criteri di classificazione.

Inoltre va sottolineato che una quota non ben precisabile, ma non trascurabile (30-40%) dei casi è associata ad altre malformazioni e gravata quindi da una mortalità neonatale o infantile non trascurabile. Si può stimare (in modo approssimativo) tale mortalità intorno al 25%. In altre parole se le due stime fornite possono essere una buona stima della "incidenza" , la prevalenza in età post-infantile e adulta va corretta, ridotta di circa un quarto. Quindi la stima migliore della prevalenza post-infantile potrebbe essere 0,18 per 10.000 per i difetti intercalari e 0,65 per 10.000 per i difetti preassiali.

Quanti soggetti, oggi adulti, possono presentare un difetto che potrebbe essere erroneamente attribuito alla talidomide?.

Ammettiamo che la definizione di caso sia "ampia" , "non corretta" ed "inclusiva dei difetti degli arti tipici e non" . La stima suggerita dal Prof. Mastroiacovo fornisce una prevalenza complessiva intorno a 0,83 per diecimila, ovvero se negli anni 60 sono nati circa 800.000 nati per ogni anno (da verificare nel dettaglio) considerato nel decreto, ci possiamo attendere circa 65 casi all'anno come frequenza di base a cui vanno aggiunti ovviamente i casi realmente dovuti alla talidomide.

Si tratta certo di una stima di massima per eccesso. L'utilizzo di una semplice linea guida nella disamina clinica potrebbe escludere un certo numero di casi (es.: quelli con difetti unilaterali; quelli che hanno avuto un figlio affetto, rarissimi; quelli con difetti chiaramente trasversi o postassiali). Una attenta valutazione dei casi da parte di esperti può identificare i casi che rispondono alla ST e con una ragionevole probabilità sono attribuibili alla talidomide.

IL DIRETTORE DEL CENTRO
(Dott.ssa Stefania Salmaso)