

# Malformazioni congenite e acido folico

**Fabrizio Bianchi, Fabrizio Minichilli, Anna  
Pierini**

Istituto di Fisiologia Clinica del CNR - Pisa  
Sezione Epidemiologia e Ricerca Servizi Sanitari

*Workshop Annuale Network Italiano Promozione Acido Folico*

*Risultati e prospettive*

*Roma, 15 dicembre 2006*

# Partecipanti allo studio

## **Fabrizio Bianchi, Fabrizio Minichilli, Anna Pierini**

Reparto Epidemiologia e Ricerca sui Servizi Sanitari, Istituto Fisiologia Clinica CNR, Pisa;  
Registro Toscano Difetti Congeniti (RTDC)

## **Sebastiano Bianca**

Dipartimento di Pediatria, Ospedale Vittorio Emanuele II, Catania;  
Indagine Siciliana Malformazioni Congenite (ISMAC)

## **Elisa Calzolari**

Dipartimento Medicina Sperimentale e Diagnostica, Sezione Genetica Medica, Università di Ferrara;  
Registro delle Malformazioni Congenite Emilia Romagna (IMER)

## **Gioacchino Scarano**

UOC Genetica Medica, AO Rilievo Nazionale "Gaetano Rummo", Benevento; Registro  
Campano Difetti Congeniti (RCDC)

## **Romano Tenconi**

Genetica Clinica ed Epidemiologica, Università e AO di Padova;  
Registro delle Malformazioni Congenite Nord Est Italia (NEI)

## **Elvira Agazio, Paolo Salerno, Domenica Taruscio**

Dipartimento Biologia Cellulare e Neuroscienze, Centro Nazionale Malattie Rare, Istituto  
Superiore di Sanità, Roma

# Introduzione

- **L'acido folico è una vitamina idrosolubile del gruppo B che assume funzione coenzimatica nella sintesi degli acidi nucleici, nel metabolismo degli aminoacidi e nella formazione delle cellule del sangue e di alcuni costituenti del tessuto nervoso.**
- **La carenza di folati è uno dei deficit vitaminici più comuni e può essere conseguente a inadeguata introduzione, aumentato fabbisogno, alterato assorbimento e metabolismo o assunzione di farmaci antagonisti.**

# Introduzione

**A partire dagli anni '80 numerosi studi hanno dimostrato l'associazione tra assunzione di acido folico in periodo periconcezionale e riduzione della prevalenza di difetti del tubo neurale (*anencefalia, iniencefalia, craniorachischisi, spina bifida ed encefalocele*).**

MRC Vitamin Study Research Group. *The Lancet* 1991;338:131-137.

# Introduzione

Le prime evidenze relative alla possibilità di prevenire altre malformazioni sono state riportate negli anni '90.

Le malformazioni che potrebbero essere ridotte dopo supplementazione con acido folico sono:

*cardiopatie*

*difetti del setto interventricolare*

*tetralogia di Fallot*

*trasposizione completa dei grossi vasi,*

*labio e/o palatoschisi,*

*difetti del tratto urinario,*

*ipo-agenesie degli arti,*

*onfalocele*

*atresia anale.*

Bailey LB, Berry RJ. Review. *The American Journal of Clinical Nutrition* 2005;81(5):1213S-17S.

Botto LD, Mulinare J, Erickson JD. *American Journal of Epidemiology* 2000;151:878-884.

Shaw GM, O'Malley CD, Wasserman CR, Tolarova MM, Lammer EJ. *American Journal of Medical Genetics* 1995;59:536-545.

# Introduzione

**Sulla base di prove di efficacia ottenute in Paesi diversi dall'Italia si può affermare che la regolare supplementazione di acido folico iniziata prima del concepimento riduce il rischio di DTN del 50-70%.**

**Tale supplementazione potrebbe anche ridurre il rischio di altri difetti congeniti nel loro insieme (riduzione stimabile intorno al 10-20%) tra cui alcuni relativamente comuni come le cardiopatie congenite e le labio-palatoschisi.**

Botto LD, et al. The New England Journal of Medicine 1999;341(20):1509-1519.

Lumley J, et al. Cochrane Database Syst Rev.2001;(3):CD001056.

Oakley GP. Teratology 2002;66:44-54.

Wald NJ, et al. The Lancet 2001;358(9298):2069-2073. Erratum in: Lancet 359(9306):630, 2002.

Botto LD, et al. American Journal of Medical Genetics 2004;125:12-21.

Rapporti ISTISAN N°04/26, 2004. A cura di D. Taruscio.

*Workshop Network Italiano Promozione Acido Folico – Roma, 15 dicembre 2006*

# La rilevazione dei difetti congeniti

In Italia sono funzionanti 6 Registri dei Difetti Congeniti:

1. Nord-Est Italia (NEI)
2. Emilia-Romagna (IMER)
3. Toscana (RTDC-Registro Toscano Difetti Congeniti)
4. Campania (RCDC-Registro Campania Difetti Congeniti)
5. Sicilia (ISMAL)
6. Lombardia (in via di completamento)

**che coprono circa il 45 % dei nati del territorio italiano (circa 200.000 nascite/anno).**

# Materiali e metodi

**Periodo:** 1996-2002

**Denominatori:** 1.224.022 nati (vivi + morti)

**Oggetto di registrazione:**

1. Interruzioni Volontarie di Gravidanza a seguito di diagnosi prenatale di MC fino alla 24<sup>a</sup> settimana di età gestazionale (IVG) (escluse per il Registro ISMAC a causa della parziale disponibilità dei dati sul totale del periodo)
2. Morti Fetali (NM e AS) dalla 20<sup>o</sup> settimana di gestazione
3. Nati Vivi (NV) in cui la MC viene accertata alla nascita o in periodo postnatale



# Lista delle MC oggetto di studio

<b>MC</b>	<b>codici BPA-ICD9</b>	<b>codici ICD10</b>
Difetti tubo neurale	7400-7420	Q00, Q01, Q05
<i>Anencefalia</i>	7400.2-7400.4, 7401.1-7401.9	Q00
<i>Spina bifida</i>	7411.1-7419.9	Q05
<i>Encefalocele</i>	7420.11-7420.99	Q01
Malformazioni cardiovascolari	7450.0-7474.9	Q20-Q26
Schisi orofacciali	7490-7492	Q35-Q37
<i>Palatoschisi</i>	7490	Q35
<i>Labio +/- palatoschisi</i>	7491-7492	Q36-Q37
Difetti riduzione arti	7552-7554, 7556	Q71-Q73
Atresia/stenosi ano-rettale	7512.1-7512.4	Q42.0-Q42.3
Anomalie apparato urinario	7530-7539	Q60-Q64
Onfalocele	7567.0	Q79.2

# Materiali e metodi

## ANALISI STATISTICHE

- **analisi temporale (trend)**
- **analisi spazio-tempo (modelli log-lineari)**
- **Le differenze tra Registri, tra anni e l'interazione tra Registri e anni sono state analizzate mediante modelli lineari generalizzati, con distribuzione poissoniana della variabile dipendente, e testate mediante Statistica Rapporto di Verosimiglianza (SRV).**

## MC per tipo di evento

MC		NV	NM	AS	IVG	Totale
Anencefalia	n	28	15	1	204	248
	%	11,3	6,0	0,4	82,3	100,0
Spina bifida	n	162	2	1	199	364
	%	44,5	0,5	0,3	54,7	100,0
Encefalocele	n	26	2	0	61	89
	%	29,2	2,2	0,0	68,5	100,0
Difetti tubo neurale	n	254	19	2	464	739
	%	34,4	2,6	0,3	62,8	100,0
Malformazioni cardiovascolari	n	7.506	16	2	519	8.043
	%	93,3	0,2	0,0	6,5	100,0
Schisi orali	n	1.220	11	2	112	1.345
	%	90,7	0,8	0,1	8,3	100,0
Difetti riduzione arti	n	454	8	1	90	553
	%	82,1	1,4	0,2	16,3	100,0
Atresia/stenosi ano-rettale	n	303	4	0	45	352
	%	86,1	1,1	0,0	12,8	100,0
Anomalie apparato urinario	n	2.079	6	4	316	2.405
	%	86,4	0,2	0,2	13,1	100,0
Onfalocele	n	82	2	2	112	198
	%	41,4	1,0	1,0	56,6	100,0

NV: Nati Vivi; NM: Nati Morti; %NM/Totale nati: Natimortalità

## Totale registri: Prevalenza alla nascita ed eterogeneità

MC	Nati n.	Prevalenza x 10.000	IC 95%	Eterogeneità tra		
				Registri	anni	anni- Registri
Anencefalia	43	0,39	0,27 - 0,51	no	no	no
Spina bifida	164	1,48	1,26 - 1,71	no	no	no
Encefalocele	28	0,25	0,16 - 0,35	no	si	no
Difetti tubo neurale	273	2,23	1,97 - 2,49	si	si	no
<b>Malformazioni cardiovascolari</b>	<b>7.521</b>	<b>61,44</b>	<b>60,06 - 62,83</b>	<b>n.v.</b>	<b>n.v.</b>	<b>si</b>
Schisi orali	1.231	10,06	9,50 - 10,62	no	no	no
Difetti riduzione arti	462	3,77	3,43 - 4,12	no	no	no
Atresia/stenosi ano-rettale	307	2,51	2,23 - 2,79	no	no	no
<b>Anomalie apparato urinario</b>	<b>2.085</b>	<b>17,03</b>	<b>16,30 - 17,76</b>	<b>n.v.</b>	<b>n.v.</b>	<b>si</b>
Onfalocele	84	0,69	0,54 - 0,83	no	no	no

## Totale registri: Prevalenza ed eterogeneità nei casi totali (nati+IVG)

MC	nati n.	IVG n.	Totale n.	Prevalenza x 10.000	IC 95%	Eterogeneità tra		
						Registri	anni	anni- Registri
Anencefalia	43	204	247	2,23	1,95 - 2,51	si	no	no
Spina bifida	164	199	363	3,28	2,94 - 3,62	no	no	no
Encefalocele	28	61	89	0,80	0,64 - 0,97	no	no	no
Difetti tubo neurale	273	464	737	6,02	5,59 - 6,46	no	si	no
<b>Malformazioni cardiovascolari</b>	<b>7.521</b>	<b>519</b>	<b>8.040</b>	<b>65,69</b>	<b>64,25 - 67,12</b>	<b>n.v.</b>	<b>n.v.</b>	<b>si</b>
Schisi orali	1.231	112	1.343	10,97	10,39 - 11,56	si	no	no
Difetti riduzione arti	462	90	552	4,51	4,13 - 4,89	no	no	no
Atresia/stenosi ano-rettale	307	45	352	2,88	2,58 - 3,18	no	no	no
<b>Anomalie apparato urinario</b>	<b>2.085</b>	<b>316</b>	<b>2.401</b>	<b>19,62</b>	<b>18,83 - 20,40</b>	<b>n.v.</b>	<b>n.v.</b>	<b>si</b>
Onfalocele	84	112	196	1,60	1,38 - 1,83	no	no	no

IC 95%: Intervallo di Confidenza al 95%

## Condizione di omogeneità o eterogeneità delle MCR tra Registri o Registri-anni

<b>Eterogeneità sia nei nati che nel totale dei casi (nati+IVG)</b>	<i>Malformazioni cardiovascolari</i>	L'interazione anni-Registri è determinata dalla individuazione di un trend crescente ( $p < 0,001$ ) nel Registro NEI, accompagnato da trend decrescenti nei Registri RTDC e RCDC tra i casi totali; tra i soli nati, a questi trend decrescenti si aggiunge quello decrescente relativo al Registro IMER.
	<i>Anomalie apparato urinario</i>	L'eterogeneità anni-Registri è attribuibile, tra i nati, ai trend crescenti altamente significativi dei Registri NEI e ISMAC ( $p < 0,001$ ) e al trend decrescente ( $p < 0,001$ ) nel Registro IMER. Tra i casi totali si conferma l'eterogeneità anni-Registri ed il trend crescente del registro NEI.

## MC con omogeneità tra registri in assenza di interazione tra anni e registri

MC	alla nascita		nati + IVG	
	Prevalenza (Proporzione)		Prevalenza (Proporzione)	
Anencefalia	0,39	1:25.641		
Spina bifida	1,48	1:6.757	3,28	1:3.049
Encefalocele	0,25	1:40.000	0,80	1:12.500
Difetti tubo neurale			6,02	1:1.661
Schisi orali	10,06	1:994		
Difetti riduzione arti	3,77	1:2.653	4,51	1:2.119
Atresia/stenosi ano-rettale	2,51	1:3.984	2,88	1:3.448
Onfalocele	0,69	1:14.493	1,60	1:6.024

## Stime di impatto preventivo mediante supplementazione con AF in periodo periconcezionale

MC	Prevalenza nei nati e IVG per 10.000	RRR % (1)	casi attesi (2)	riduzione casi/anno (3)
Difetti tubo neurale	6,02	35	343	120
Malformazioni cardiovascolari	65,69	20	3.744	749
Schisi orali	10,97	25	625	156
Difetti riduzione arti	4,51	30	257	77
Atresia/stenosi ano-rettale	2,88	20	164	33
Anomalie apparato urinario	19,62	30	1.118	336
Onfalocele	1,60	20	91	18
<b>Totale</b>			<b>6.344</b>	<b>1.489</b>
<i>(1) RRR riduzione relativa del rischio; (2) casi attesi sulla base di 570.000 nascite/anno</i>				
<i>(3) casi evitabili sulla base della RRR</i>				



# Conclusioni

- La maggior parte delle MC considerate sono risultate omogenee tra i diversi registri e nel corso dei sette anni considerati.
- Le *malformazioni cardiovascolari e dell'apparato urinario*, complessivamente in aumento, hanno mostrato differenti andamenti nel tempo nei diversi registri, verosimilmente dovuti alla crescita differenziata della capacità diagnostica, che non hanno permesso di produrre stime stabili di livello nazionale.

# Conclusioni

- Per i *difetti del tubo neurale* l'eterogeneità tra registri per i soli nati scompare se si aggiungono le IVG; l'andamento decrescente, sia nei soli nati che nei casi totali, non è confermato per *anencefalia* e *spina bifida*.
- Questa tendenza, più evidente negli ultimi tre anni considerati, non sembra motivata da un incremento di uso di acido folico in periodo periconcezionale, in quanto riguarda ad oggi solo una modesta quota di tutte le gravidanze.
- Il Network Italiano sull'acido folico ha stimolato questo studio ed altre iniziative come corollari di una azione principale tesa a promuovere con urgenza una politica di effettiva prevenzione indirizzata a tutti coloro che hanno responsabilità ed interessi in materia: dai decisori, agli operatori del servizio sanitario, alle associazioni e ai singoli portatori di malattia.