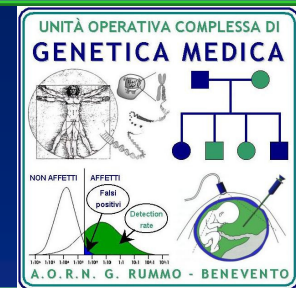




A.O.R.N. "GAETANO RUMMO" – BENEVENTO
Dipartimento Materno - Infantile
Unità Operativa Complessa di Genetica Medica



REGISTRO CAMPANO DEI DIFETTI CONGENITI

Prevenzione dei Difetti Congeniti

Esperienza nel Sannio

Network Italiano Promozione Acido Folico

Roma 15 dicembre 2006

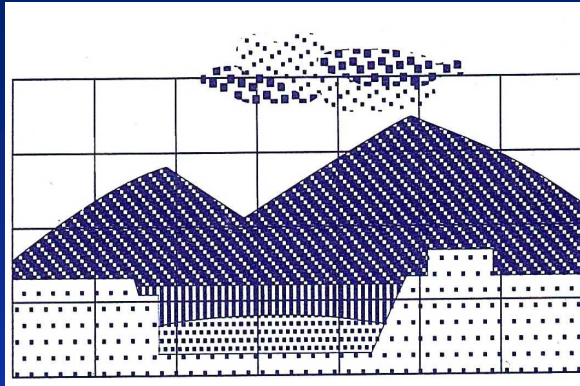
Registro Campano

Attivazione 1991

Formalizzazione 1994

Delibera G.R. n. 2254
8/4/1994





REGISTRO CAMPANO DEI DIFETTI CONGENITI

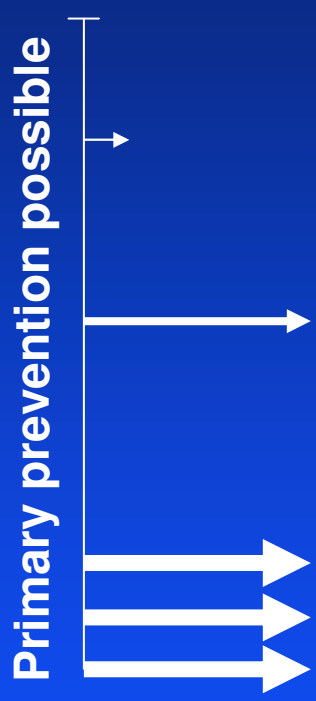
Registro Campano Difetti Congeniti 2004

Nati vivi 60.781
 Nati morti 125
 Totale nati 60.906
 Top 288

Birth Defects	Number of cases			Rates*10,000
	LB	SB	ToP	Total rate
Anencephaly	1	1	18	3,27
Spina bifida	4	0	19	3,76
Encephalocele	0	0	2	0,33
Transposition of great vessels	2	0	3	0,82
Tetralogy of Fallot	8	0	7	2,45
Hypoplastic left heart syndrome	1	0	13	2,29
Coarctation of aorta	4	1	0	0,82
Choanal atresia, bilateral	1	0	0	0,16
Cleft palate without cleft lip	17	1	2	3,27
Cleft lip with or without cleft palate	29	1	10	6,54
Oesophageal atresia / stenosis with or without fistula	7	0	2	1,47
Anorectal atresia / stenosis	8	0	6	2,29
Hypospadias*	29	0	1	4,90
Renal agenesis	5	0	9	2,29
Cystic kidney	3	0	10	2,12
Polydactyly, preaxial	6	0	0	0,98
Total Limb reduction defects (include unspecified)	19	0	6	4,09
Diaphragmatic hernia	5	0	2	1,14
Omphalocele	4	0	9	2,12
Gastroschisis	0	0	1	0,16
Trisomy 13	1	0	5	0,98
Trisomy 18	1	1	11	2,12
Down syndrome, all ages (include age unknown)	29	0	64	15,20

La prevenzione primaria delle malformazioni

Causes of Malformations



Primary prevention possible

	Estimated %
Chromosomal Abnormality	8 %
Monogenic Abnormality	5 %
Polygenic – Multifactorial - Low folic acid intake - Maternal conditions (e.g.:obesity) - Smoking, drugs, hyperthermia	? %
Non-genetic monofactorial -Maternal conditions (e.g.: PKU) -Infections (e.g.: rubella) -Drugs (e.g.: retinoids)	1-5 %
Unknown	? %

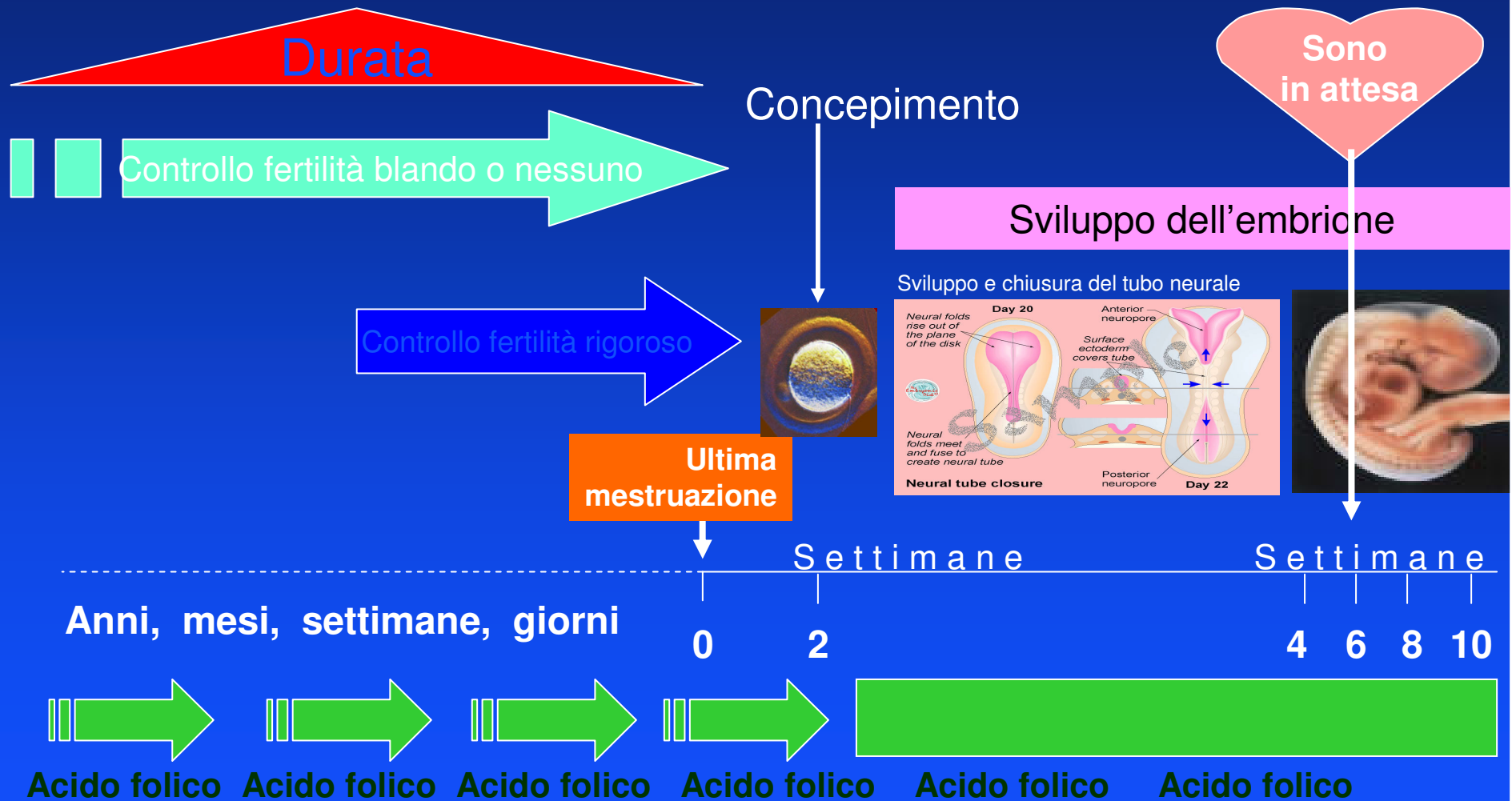
Data from various sources, including

Epstein CJ, Erickson RP, Wynshaw-Boris A (eds) Inborn Errors of Development. Oxford Univ Press. 2004.

**Prevenzione primaria delle
malformazioni con vitamina B9
(acido folico) nel periodo peri-
concezionale**

Il periodo peri-concezionale

Definizione Periodo pre-concezionale + Periodo embrionale

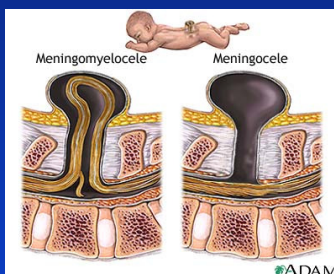


Le prove di efficacia

che indicano la possibilità di prevenire alcune malformazioni congenite attraverso un incremento di acido folico (+/- altre vitamine) nel periodo peri - concezionale

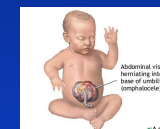
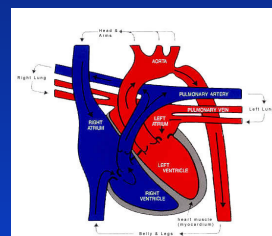
Prove di efficacia

Difetti Tubo Neurale



- Trial clinici randomizzati
 - ◆ Ricorrenza ed occorrenza
- Studi di coorte tra cui uno di intervento su comunità
 - ◆ Ricorrenza ed occorrenza
- Studi pre – post fortificazione alimenti su popolazione
- Studi caso controllo

Altre malformazioni

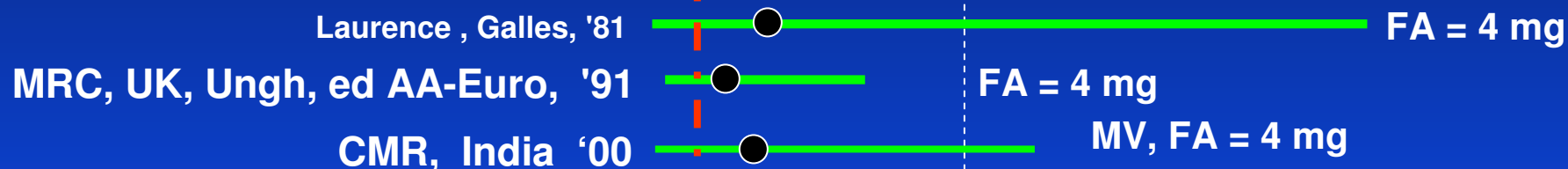


- Trial clinico randomizzato
- Studio di coorte sulla ricorrenza
- Studi caso controllo

DTN : Ricorrenza

Studi randomizzati e di coorte con controlli
Intervento : acido folico (con o senza altre vitamine)
nel periodo peri-concezionale

Studi randomizzati



Studi di coorte con controlli



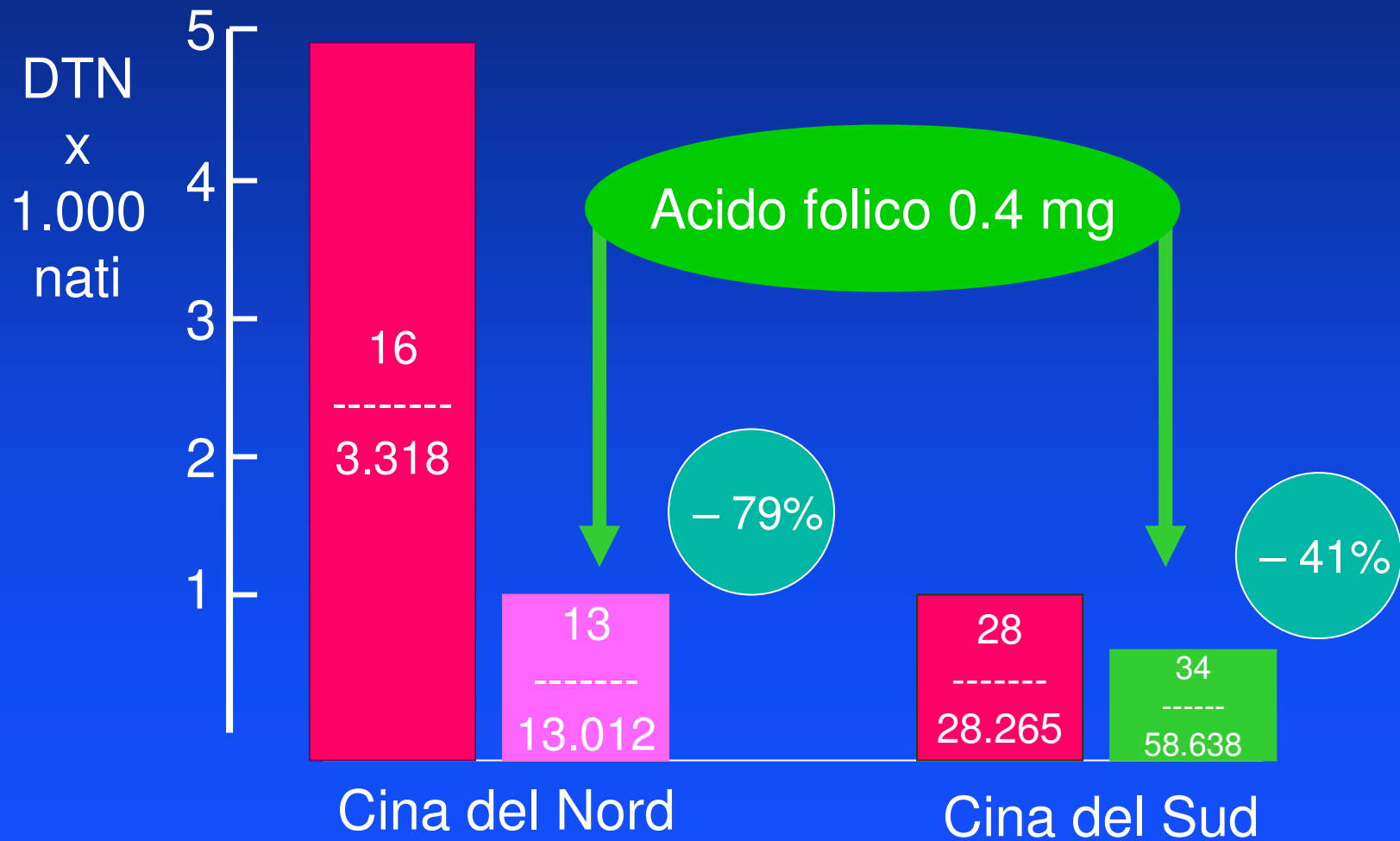
Riduzione
stimata
75-80%

0 0.5 1 1.5 2 2.5
Rischio Relativo Stimato e Intervallo di confidenza al 95%

DTN : Occorrenza

Studio di intervento su comunità

Berry JR et al.: NEJM 1999; 341:1485



Conclusioni

- La riduzione del rischio per difetti tubo neurale è chiara
- La riduzione del rischio per tutti i difetti congeniti è stata dimostrata in un RCT e in uno studio caso-controllo
- La riduzione del rischio per alcuni difetti congeniti, in particolare :
 - ◆ Labiopalatoschisi
 - ◆ Palatoschisi
 - ◆ Cardiopatie congenite (in particolare VSD, TGV, Fallot)
 - ◆ Omfalocele
 - ◆ Difetti renali
 - ◆ Ipo-aplasie artiè stata suggerita da vari studi

E' quindi urgente implementare la seguente raccomandazione

Raccomandazione

Network Italiano Promozione Acido Folico



Si raccomanda che tutte le donne che programmano la gravidanza, o che non ne escludono attivamente la possibilità, assumano regolarmente almeno 0,4 mg al giorno di vitamina B9 (acido folico) per ridurre il rischio di difetti congeniti. E' fondamentale che l'assunzione inizi almeno un mese prima del concepimento e continui per tutto il primo trimestre di gravidanza.

Consulenza pre - concezionale

Che fare ?

- Identificazione coppie a rischio di malattie genetiche ed invio alla consulenza genetica
- Prescrizione supplementazione Vitamina B9
- Counseling sistemico per alimentazione e peso corporeo, fumo, alcol, droghe
- Anticipazioni su uso razionale dei farmaci
- Controllo mirato per malattie croniche (es.: diabete, epilessia, PKU)
- Vaccinazioni (rosolia, varicella, influenza) e controllo suscettibilità infezioni fetali e perinatali
- Esposizioni lavorative nocive



ilcounseling
pre-concezionale:
come promuovere
la salute
riproduttiva

19 maggio 2006

BENEVENTO
Seminario Arcivescovile
Viale degli Atlantici

Come fare ?

Gioacchino Scarano

A.O.R.N. "GAETANO RUMMO" – BENEVENTO

Dipartimento Materno – Infantile

U.O.C. di Genetica Medica

Decalogo pre-concezionale

1. Parla con il tuo medico di fiducia dei tuoi progetti di maternità appena possibile e chiedigli di fornirti tutte le informazioni utili per ridurre il rischio di avere bambini con malattie genetiche o malformazioni congenite e per promuovere globalmente la salute del tuo bambino
2. Prendi almeno 0,4 mg al giorno di acido folico (vitamina B9) fin da ora, ben prima di rimanere incinta. Il farmaco viene fornito gratuitamente dal Sistema Sanitario Nazionale.
3. Elimina il fumo, e qualsiasi sostanza stupefacente e non eccedere con le bevande alcoliche (da eliminare poi, in gravidanza)
4. Scegli di seguire un'alimentazione corretta, ricca di frutta e verdura e povera di grassi. Controlla il tuo peso corporeo, e se inferiore o superiore alla norma consulta il tuo medico di fiducia.
5. Verifica con il tuo medico di fiducia di essere già stata vaccinata o di aver contratto la rosolia e la varicella. In caso contrario, chiedi di farti vaccinare subito.

Decalogo pre-concezionale

6. Verifica che nella tua famiglia o in quella del tuo partner non ci siano casi di malattie genetiche o congenite come ad esempio : emofilia, talassemia, distrofia muscolare, sordità grave, malattie con ritardo mentale, malformazioni congenite. Se ci sono, o ci sono stati dei casi in passato, rivolgiti al tuo medico di fiducia per indirizzarti ad un servizio di genetica medica.
7. Se soffri di una malattia per la quale devi prendere continuamente delle medicine, ad esempio se soffri di diabete, ipertensione, malattie della tiroide o di epilessia, oppure ti è stata diagnosticata una fenilchetonuria in epoca infantile, rivolgiti al tuo medico di fiducia per valutare come affrontare una eventuale gravidanza.
8. Effettua regolarmente il Pap test e la mammografia, e valuta l'opportunità di eseguire un test per l'HIV (AIDS), o per altre infezioni trasmesse sessualmente, parlane con il tuo medico di fiducia.
9. Fatti spiegare dal tuo medico di fiducia come possono influire sulla gravidanza le infezioni da toxoplasmosi e citomegalovirus, e chiedigli se è necessario fare un test di laboratorio per vedere se sei protetta contro queste infezioni.
10. Se prendi regolarmente dei farmaci, anche senza il parere o la prescrizione del tuo medico, se hai iniziato da poco tempo una terapia farmacologica, o se sei abituata a prendere dei farmaci saltuariamente, parlane con il tuo medico di fiducia.

Chek list

Visita generale: età, peso, altezza, BMI

Stili di vita: fumo, lavoro, etc,

Precedenti gravidanze

Malattie croniche: epilessia, diabete, tiroide, ipertensione, malattie reumatiche (lupus)

Malattie infettive: varicella, rosolia, toxoplasmosi, CMV

Farmaci

Malattie genetiche: consanguineità, fibrosi cistica, talassemia, etc

Esami di laboratorio: gruppo sanguigno etc

Corredo informativo alla Chek-list

30 foglietti informativi:

1. Periodo concezionale
2. Consanguineità
3. Epilessia
4. Diabete mellito
5. Fumo
6. Alcool
7. Malattie infettive: toxo, CMV, varicella, rosolia
8. Malattie genetiche: fibrosi cistica, talassemia, distrofia muscolare, sindrome di Down
9. Diagnosi Prenatale
10. Acido folico

Bevande alcoliche: birra, vino e liquori

Perché preoccuparsi delle bevande alcoliche ?

L'abuso di alcool è pericoloso sempre, lo diventa ancor di più quando si programma la gravidanza e durante la gravidanza stessa. L'alcol, infatti, danneggia lo sviluppo del feto, soprattutto nelle prime fasi dello sviluppo dell'embrione, quando ancora non la donna non sa di essere rimasta incinta.

Con quale meccanismo l'alcol può danneggiare il feto?

L'alcol attraversa la placenta e la sua concentrazione nell'embrione e nel feto è simile a quella materna. Il tessuto cerebrale dell'embrione e del feto è molto sensibile al danno da alcol nel corso della gravidanza. Quindi l'assunzione giornaliera o comunque non occasionale anche di 1-2 bicchieri al giorno può essere pericolosa.

Quali sono gli effetti dell'abuso di bevande alcoliche ?

Un consumo eccessivo di bevande alcoliche in gravidanza aumenta il rischio di aborto spontaneo, mortalità alla nascita, ritardo di crescita intrauterina e probabilmente di deficit intellettivi. Oltre a questi effetti dannosi, la relazione con una specifica malattia del feto, la sindrome feto-alcolica, è stata riconosciuta da tempo: ritardo di crescita intrauterina, interessamento del sistema nervoso e un particolare aspetto del viso caratterizzato da anomalie craniofacciali sono i segni tipici di questa malattia. Possono essere presenti difetti del cuore, dell'apparato genitourinario e labio-palatoschisi. Questa sindrome è stata osservata nelle alcoliste o nelle forti bevitrici.

Come si può misurare la quantità di alcol che beviamo ?

La risposta è relativamente semplice : poiché una lattina da 330 ml di birra, un bicchiere da 125 ml di vino, un bicchierino da bar da 40 ml di un superalcolico contengono all'incirca la stessa quantità di alcol, pari a circa 12 grammi di etanolo puro, la quantità di alcol introdotto si può misurare in unità alcoliche o "bicchieri" o "drink". Ad esempio 2 bicchieri di vino, 1 birra e 1 bicchierino di superalcolico equivalgono a 4 unità alcoliche. Si considera moderato l'uso di 2 "bicchieri" al giorno, eccessivo 4-6.

Il consumo moderato di alcol che effetti dannosi può avere?

Gli effetti di un moderato consumo di alcool sono meno chiari: non tutti i risultati degli studi infatti mostrano un aumento del rischio di aborto spontaneo e basso peso alla nascita. Data la sensibilità del sistema nervoso centrale all'alcol andrebbero considerati anche modesti deficit intellettivi, cosa non facile da studiare.

Qual è la quantità di alcool al di sopra della quale aumentano i rischi di danni al feto?

Le quantità minime di alcool responsabili di un danno al feto non sono ben stabilite. Probabilmente esiste una soglia individuale, diversa per ogni persona. La possibile soglia di rischio non deve in ogni caso superare i due bicchieri al giorno, compresi ovviamente quelli consumati durante i pasti.

... allora che fare?

Se desideri una gravidanza elimina o modera il consumo di bevande alcoliche, non più di un bicchiere di vino al giorno. Fallo fin da ora, e insieme al tuo partner... perché quantità eccessive di alcool possono interferire negativamente sulla fertilità maschile.

Conclusioni

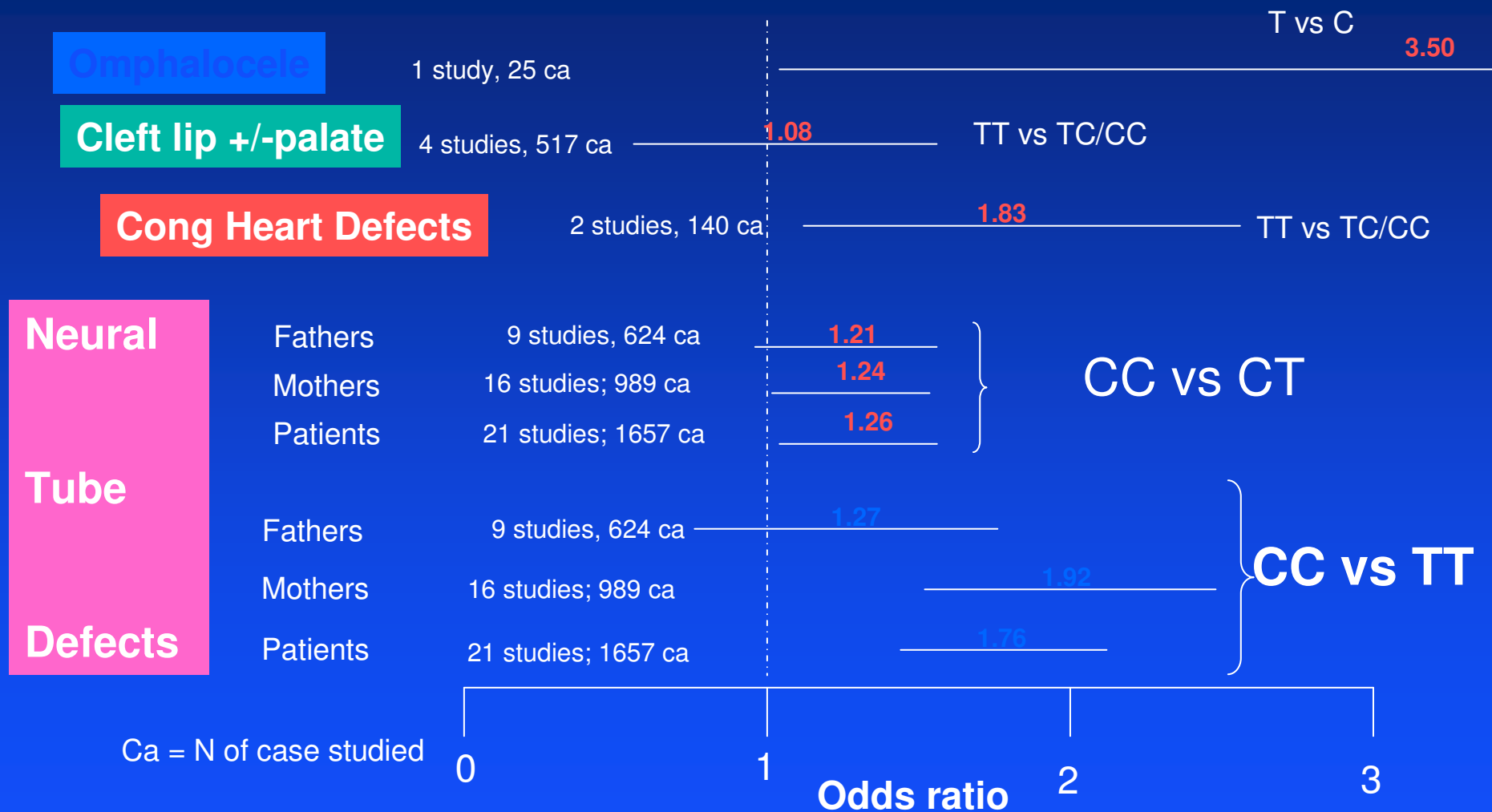
- La **Consulenza preconcezionale** è una misura importante per la tutela della gravidanza perché consente di:
 - Individuare per tempo il rischio
 - Effettuare le indagini utili a valutarne l'entità
 - Conoscere la malattia e le sue implicazioni
 - Attivare le misure di prevenzione possibili
 - Effettuare le indagini prenatali utili

... grazie





MTHFR C677T SNP and CMs



Vollset SE and Botto LD in MTHFR polymorphisms and Disease Ueland PM and Rozen R Eds. Eureka, 2004.

Gene-environment interaction oral clefts and maternal smoking

Lammer EJ et al .
2004

NAT1 1095 AA vs CC 4.2 (1.2-18.0)

NAT1 1088 AA vs TT 3.9 (1.1-17.2)

Lammer EJ et al .
2005

GSTT1 homo-null vs normal = 2.9 (1.2-7.2)

GSTM1 homo-null vs normal = 6.8 (0.8-57.0)

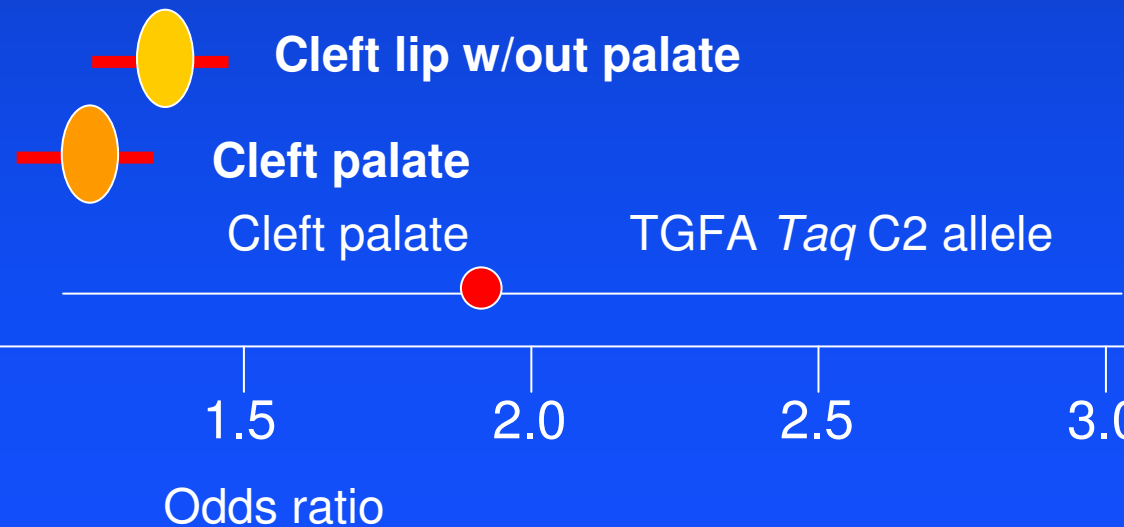
GSTT1 homo-null + GSTM1 homo-null vs normal = 6.3 (1.3-42.0)

van Rooij, 2001

GSTT1 homo-null mother + child = 4.9 (0.7-11.6)

Little J et al, 2004
Meta-analysis

Zeiger et al, 2005
Meta-analysis



Problemi

- Disinformazione su possibili misure di prevenzione
- Diseguaglianze nell'accesso alla diagnosi prenatale

Other health effects

Wald DS et al
Homocysteine and CVD:
Evidence on
causality from a meta-analysis

BMJ 325:1202, Nov 2002

... lowering Hcy by 3 $\mu\text{mol/L}$
from current level would reduce
the risk of

- IHD by 16%
- Deep vein thrombosis by 25%
- Stroke by 24%

Olshan AF et al. Epidemiology 2002; 13:575-80
Preston-Martin S et al. Int J Cancer 1998; 11:17-22
Bunin GR et al. 1993; NEJM 329:536-41

Use of multivitamin or folic acid
during pregnancy
decrease the risk of
neuroblastoma,
and brain tumors

Malformation risk associated to maternal smoking

