

L'ACIDO FOLICO PREVIENE I DIFETTI DEL TUBO NEURALE

DANTE BARONCIANI

Unità Operativa di Patologia Neonatale, Ospedale di Lecco

FOLIC ACID AND PREVENTION OF NEURAL TUBE DEFECT (M&B 10, 657-659, 1998)

Key words

Folic acid, Neural tube defects, Congenital hearth defects, Cleft palat

Summary

Neural tube defects are rarer in Italy (0.5/1000) than in other countries as China or UK (6/1000). However, it has been calculated that the administration of folic acid, together with vitamins megadoses, in the periconceptional period would prevent 270 cases/year of neural tube defects and 540 cases/year of truncal congenital hearth defects. Folic acid should be started well before conception, to reach effective blood levels during the first months of pregnancy. Paediatricians and obstetricians should be engaged in a campaign for implementing the peri-conceptional use of folic acid.

Trent'anni fa M. Rosenheim, celebre scienziato inglese, presidente della Commissione Consultiva per la ricerca medica dell'OMS, sosteneva che «Se per i prossimi vent'anni non si facesse più ricerche, se ci fosse cioè una pausa nella ricerca, l'applicazione di ciò che è già noto, di ciò che è già stato scoperto, produrrebbe un diffuso miglioramento della salute nel mondo». Era evidentemente un paradosso che, lungi dal voler mettere un freno alla ricerca scientifica, richiamava l'attenzione sul fatto che alcune scoperte scientifiche rischiano di divenire affascinanti pubblicazioni piuttosto che influenzare significativamente la tutela della salute degli individui. L'asserzione di M. Rosenheim mi è tornata alla mente osservando quanto sta accadendo riguardo al possibile ruolo che l'acido folico può avere nella prevenzione di alcune malformazioni.

Il caso di cui ci occupiamo inizia nei primi anni Ottanta con la comparsa, su prestigiose riviste mediche, di due studi che segnalano l'efficacia della somministrazione, in epoca periconcezionale, di acido folico per prevenire i difetti del tubo neurale in figli di donne che precedentemente avevano partorito dei bambini affetti da tale patologia (gravidezze a rischio). I due studi presentano molti limiti metodologici e vengono letti allora, giustamente, con molta cautela. Negli anni successivi tuttavia diversi studi caso-controllo e di coorte supportano (con una sola eccezione) i risultati

delle prime segnalazioni ed evidenziano una riduzione significativa dei difetti nella popolazione sottoposta a trattamento. A dieci anni di distanza dai primi lavori, nei primi anni Novanta, due studi clinici controllati randomizzati evidenziano l'efficacia della terapia:

□ con 4 mg di acido folico un mese prima del concepimento e nel primo trimestre di gravidanza, nel caso di gravidanze a rischio (MRC Vitamin Study);

□ con 0,8 mg di acido folico (associato a multivitaminico), in epoca periconcezionale, nelle donne in gravidanza con anamnesi negativa rispetto ai difetti del tubo neurale (Czeizel).

L'effetto protettivo evidenziato nel primo studio è dell'ordine dell'85%, mentre il secondo studio viene interrotto per ragioni etiche, non registrandosi alcun caso nelle donne sottoposte a trattamento. Da allora altri studi sono stati pubblicati e una recente revisione nell'ambito della Cochrane Association evidenzia che la somministrazione periconcezionale di folati riduce significativamente l'incidenza di difetti del tubo neurale; si calcola, infatti, un odds ratio (OR) uguale a 0.28 (95% IC 0.15-0.53), il che significa che per ogni 100 casi che si verificano nella popolazione non trattata se ne rilevano solo 28 nelle donne che assumono regolarmente la supplementazione di acido folico. L'OR è pari a 0.13 (95% IC 0.03-0.65) nella popolazione generale, e uguale a 0.32 (95% IC 0.16-0.64) nel gruppo di donne che avevano avuto una precedente gravidanza con feto affetto.

I POLIVITAMINICI PREVENGONO LE MALFORMAZIONI CARDIACHE

Dal 1995 sono comparsi studi di popolazione caso-controllo sulla possibile azione preventiva che l'acido folico (associato in questo caso a multivitaminico) potrebbe avere nei confronti dei difetti cardiaci cono-troncali. Questi studi sono più controversi per quanto riguarda l'efficacia, anche se alcuni di essi, quali quello di Shaw (OR aggiustato 0.53; 95% IC 0.34-0.85) e quello di Botto (OR 0.57; 95% IC 0.33-1.00), sembrano indicarne la validità. Altri studi suggeriscono un possibile ruolo di prevenzione verso altre anomalie congenite, come i difetti in riduzione degli arti e la labio-palatoschisi.

Per comprendere il peso che l'insieme di questi studi possono avere nella nostra realtà è necessario fornire alcuni dati sulla frequenza e la gravità di queste patologie in Italia.

I difetti del tubo neurale hanno un'incidenza che mostra ampie variazioni nei diversi Paesi (fino al 6.4% nati vivi in Irlanda o al 13% in Cina), con valori più elevati nei gruppi di popolazione svantaggiata ed elevato rischio di ricorrenza nella stessa famiglia. In Italia l'incidenza tra i nati vivi è dello 0.5%; si rileva un trend in diminuzione nel dopoguerra che è solo in parte attribuibile alla diagnosi prenatale (α -fetoproteina e screening con ultrasuoni). Quest'ultima ha una sensibilità in Italia attorno a valori del 50% (dal 66% per l'anencefalia al 43% per la spina bifida), ed è frequentemente associata a interruzione della gravidanza (vista l'incompatibilità con la vita dell'anencefalia e la frequente gravità, in termini di sequele, della spina bifida), per cui si può stimare un'incidenza fetale attorno all'1% (l'anencefalia contribuisce per circa il 50% dei casi, la spina bifida per il 40% e l'encefalocele per il restante 10%). Nell'85% dei casi i difetti del tubo neurale sono associati a una predisposizione genetica determinata da un'interazione tra diversi geni e fattori ambientali (eredità multifattoriale poligenica). Tra questi ultimi vanno citati la povertà (che determina un certo tipo di alimentazione); l'esposizione a fonti di calore (quali febbre, sauna...), malattie quali l'epilessia e il diabete e terapie come quella antiepilettica con acido valproico.

Per quanto riguarda i difetti cardiaci cono-troncali, che derivano da un'anomala settazione aortico-polmonare, bisogna ricordare che essi comprendono,

tra gli altri, la tetralogia di Fallot, la trasposizione delle grosse arterie, il tronco arterioso comune, il ventricolo destro a doppia uscita; per un'incidenza complessiva attorno all'1% dei nati vivi. In questo caso la possibilità di diagnosi prenatale risulta assai inferiore ai dati dei difetti del tubo neurale, e la sensibilità risulta attorno a valori del 5%. Non si ha quindi quella differenza significativa, precedentemente sottolineata, tra incidenza nei prodotti del concepimento e incidenza tra i nati vivi.

Una politica di prevenzione primaria ha effetto non solo sui nati vivi ma sull'insieme della popolazione concepita e quindi, per quanto riguarda il nostro Paese, si possono calcolare, secondo Mastroiacovo, i seguenti dati:

□ per quanto riguarda i difetti del tubo neurale è necessario trattare in epoca periconcezionale circa 2000 donne per prevenire un caso. Se la politica di prevenzione riguardasse tutte le gravidanze, si potrebbe stimare la nascita, ogni anno, di circa 270 bambini sani che, in assenza di prevenzione, sarebbero affetti da difetto del tubo neurale;

□ per quanto riguarda le altre anomalie congenite, sensibili all'acido folico e multivitaminico, sarebbe necessario trattare, in epoca periconcezionale, circa 1000 donne per prevenire un caso. Se la politica di prevenzione riguardasse tutte le gravidanze, si potrebbe stimare la nascita, ogni anno, di circa 540 bambini sani che, in assenza di prevenzione, sarebbero affetti da difetto del tubo neurale.

Non fa parte del mio bagaglio culturale stimare quali siano in termini monetari i costi delle sofferenze, per il bambino e la famiglia, di una patologia quale la spina bifida; eviterò quindi di fornire prove sull'utilità economica di una politica di prevenzione.

COME MAI?

Se questa è la possibilità di intervento, rimangono una serie di problemi che necessitano di approfondimenti.

Vi è innanzi tutto da rilevare che i meccanismi con cui l'acido folico e i multivitaminici determinano l'effetto protettivo non sono del tutto chiari. Negli ultimi anni una serie di dati sembrano suggerire un difetto nel metabolismo dell'omocisteina quale possibile fattore causale per i difetti del tubo neurale, e in particolare si analizza la ridotta attività dell'enzima 5.10 metilen-te-

traidrofolato, che risulta termolabile per un difetto genetico, o il difetto di cistationina α -sintasi. I dubbi sui meccanismi di azione non possono tuttavia determinare la decisione di non fare nulla.

Il che fa parte dalla constatazione che, in assenza di una sintesi endogena di folati, questi ultimi vengono introdotti nell'organismo con gli alimenti (asparagi, spinaci, carote, frutta, fegato, uova, latte ...) per complessivi circa 2 mg/die. Negli alimenti la maggior parte dei folati è sotto forma di poliglutamato, e questo ne determina un ridotto assorbimento (assai inferiore alla forma monoglutamica che caratterizza i prodotti farmaceutici), che è ulteriormente ridotto dalla cottura (che ne distrugge oltre l'80%). Questo significa che l'apporto con gli alimenti è insufficiente, e un recente studio evidenzia che solo una donna su quattro presenta livelli di folato intraeritrocitario più elevato di 400 mg/ml (livello presunto efficace per la prevenzione del difetto del tubo neurale). È quindi necessario un apporto esogeno, attraverso integratori, o la fortificazione degli alimenti. Non vi sono dati incontrovertibili sulla quantità minima di acido folico che determini l'effetto protettivo, né tantomeno sulla validità delle politiche di fortificazione degli alimenti con acido folico. Alcuni lavori sembrano suggerire che anche dosaggi inferiori agli 0.4 mg nella popolazione generale (e 4 mg nelle gravidanze a rischio) potrebbero risultare sufficienti; tuttavia allo stato attuale questi dosaggi sono quelli raccomandati a livello internazionale.

La ragione per la quale la somministrazione dei folati debba iniziare prima del concepimento è legata all'embriologia che caratterizza le anomalie congenite prese in esame. Per quanto riguarda i difetti del tubo neurale la neurulazione primaria (da placca neurale a tubo neurale primario) si verifica tra i 17 e 30 giorni dopo il concepimento, mentre per quanto riguarda le anomalie cono-troncali i cinque segmenti del tubo endocardico subiscono trasformazioni di struttura e posizione tra i 21 e 50 giorni dopo il concepimento. Ciò significa che, per ottenere livelli ematici significativi, è necessario che la supplementazione inizi un mese (meglio due) prima del concepimento, e si protragga nei primi due mesi di gravidanza.

La somministrazione di folati sembra associata a un lieve, ma significativo incremento dei concepimenti (OR 1.12; 95% IC 1.03-1.22), mentre non si rileva-

no effetti collaterali salvo una tendenza, che non raggiunge il livello di significatività statistica, di gravidanze multiple. D'altra parte vi è da rilevare l'ampio utilizzo dell'acido folico nel secondo trimestre di gravidanza per correggere l'anemia, con dosaggi assai più elevati (attorno a 5 mg/die) senza alcun significativo effetto collaterale.

È IN ITALIA?

Ritornando all'asserzione di Rosenheim vi è da chiedersi perché le evidenze fin qui riportate non abbiano determinato alcun cambiamento significativo nella prassi quotidiana.

Alcuni elementi della nostra realtà sono evidenti:

□ non vi è alcun documento ufficiale (spero di essere smentito!) delle numerose società scientifiche italiane, che sono sorte in questi anni nell'ambito materno-infantile, che inviti i propri aderenti all'utilizzo dell'acido folico. Una valutazione, probabilmente ottimistica, di Mastroiacovo stima un 13% di donne che assumerebbero acido folico in epoca periconcezionale (ho il timore che una parte di queste lo assuma solo in gravidanza);

□ a fronte di una documentata inefficacia di una politica di screening delle malformazioni, va aumentando in modo esponenziale il numero di ecografie che sono effettuate in gravidanza. È da sottolineare, oltre al problema dell'efficacia, come tale screening non abbia alcun valore preventivo (salvo forse che per le modalità del parto) ma si esaurisca in un'informazione (non sempre completa e corretta) alla donna per garantirle un'eventuale decisione sulla interruzione di gravidanza. Le sopracitate società scientifiche non pongono alcun freno all'espansione delle indagini ecografiche. Non vi è alcun organismo che si premuri di fare i conti su quanto costi al sistema questo screening e quanto costerebbe la prevenzione con acido folico;

□ non esiste in Italia alcun prodotto in commercio che sia facilmente utilizzabile per la profilassi con acido folico e multivitaminici. La maggior parte degli integratori si presenta sotto formulazioni che o sono inadeguate come dosaggio, o determinano problemi di compliance (il prodotto migliore richiede la somministrazione di tre compresse al giorno) o non prevede l'associazione con multivitaminico. I costi variano dal-

le 20.000 alle 40.000 al mese e risultano eccessivi se comparati a livello internazionale, per prodotti simili. Non vi è alcun orientamento delle case farmaceutiche a chiedere la registrazione di nuovi prodotti (possibilmente da inserire in fascia A).

IMPICCIARSI DEGLI AFFARI DEGLI ALTRI (DEGLI ALTRI?)

A fronte di queste considerazioni qualcuno si potrà chiedere perché le stesse sono svolte su una rivista pediatrica. La prima risposta potrebbe essere provocatoria e richiamare che la rivista è *Medico e Bambino*, e che la sua storia è sinonimo di "impicciarsi anche di fatti altrui", se questo è nell'interesse del bambino.

Una risposta più pacata nasce dalla considerazione che solo una parte delle donne è vista dal ginecologo prima della gravidanza (circa il 50%) mentre circa il 70-80% dei nati ha fratelli... che sovente hanno un pediatra. Abbiamo quindi un possibile ruolo "prima della gravidanza". Possiamo fare del counselling genetico, chiarendo con la donna i fattori legati agli esiti negativi di precedenti concepimenti o la positività di un'anamnesi familiare, possiamo occuparci delle infezioni connatali indicando la necessità di indagini preconcezionali (rosolia, toxoplasmosi e varicella), possiamo iniziare ad occuparci dei cambiamenti che un nuovo figlio comporta (rispetto al precedente e alle esperienze non condivise), possiamo aiutarla a comprendere la differenza tra medicina predittiva e preventiva... possiamo indicarle la necessità di smettere di fumare e quella di assumere acido folico.

Impostare una campagna nazionale di promozione dell'acido folico dovrebbe essere preciso compito delle autorità sanitarie e delle società scientifiche. A noi operatori tocca il compito di spingere in tal senso e di garantire, in caso di successo, che la stessa venga svolta con intelligenza.

Sapere che l'acido folico e i multivitaminici riducono la probabilità di malformazioni significa ricordarsi che una parte delle donne che assumerà l'acido folico potrà comunque partorire un bambino affetto e che la mancata assunzione (per diversi motivi) dell'acido folico non deve tradursi in un senso di colpa per la donna e i genitori. Il nostro compito non è facile, ma questo può essere uno stimolo.

Bibliografia

- Baronciani D, Scaglia C, Corchia C, Torcetta F, Mastroiacovo P: Ultrasonography in pregnancy and fetal abnormalities: screening or diagnostic test? IPIMC 1986-1990 Register data. *Pren Diagn* 15, 1101-8, 1995.
- Botto LD, Khoury MJ, Mulinare J, Erickson JD: Periconceptual multivitamin use and occurrence of conotruncal heart defects: results from a population based, case-control study. *Pediatrics* 98, 911-7, 1996.
- Czeizel AE, Dudas I: Prevention of the first occurrence of neural tube defects by periconceptual vitamin supplementation. *N Engl J Med* 327, 1832-5, 1992.
- Lumley J, Watson L, Watson M, Bower C: Periconceptual supplementation with folate and/or multivitamins to prevent neural tube defects (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 4, 1998. Oxford: Update Software
- Mastroiacovo P, Botto LD, Zampino G: La prevenzione primaria delle anomalie congenite. *Prospettive in Pediatria* 106, 119-127, 1997.
- MRC Vitamin Study Research Group: Prevention of neural tube defects: results of the Medical Research Council on Vitamin Study. *Lancet* 338, 131-7, 1991.
- Oakley GP: Eat right and take a multivitamin. *N Engl J Med* 338, 1060-1, 1998.
- Rosenberg IH: Folic acid and neural tube defects-time for action. *N Engl J Med* 327, 1873-7, 1992.
- Rosenheim M: Health in the world of tomorrow. *Lancet* 2, 821-2, 1968.
- Shaw GM, O'Malley CD, Wasserman CR, Tolarova MM, Lammer EJ: Maternal periconceptual use of multivitamins and reduced risk for conotruncal heart defects and limb deficiencies among offspring. *Am J Med Gen* 59, 536-45, 1995.
- Wald NJ, Bower C: Folic acid and the prevention of neural tube defects. A population strategy is needed. *BMJ* 310, 1019-20, 1995.