

# L'assunzione periconcezionale di acido folico

RENATA BORTOLUS

Ginecologa, ULSS 6 di Vicenza

*L'assunzione periconcezionale sistematica di acido folico è una delle grandi innovazioni culturali che nessuno contrasta o disconosce. Malgrado questo, la sua diffusione, come è già accaduto per la posizione supina nella prevenzione della SIDS, stenta a diventare una realtà concreta, e questo perché deve entrare nella cultura di massa. Il pediatra arriva alla fine del processo informativo (molto a valle del concepimento), ma fa parte dei "producers" della cultura di massa.*

## CHE COS'È L'ACIDO FOLICO?

L'acido folico appartiene al gruppo delle vitamine B. I folati sono presenti in un'ampia varietà di alimenti. Le fonti più ricche sono rappresentate dal fegato, dalle verdure a foglia larga verde scuro (spinaci, cime di rapa, lattuga), dai fagioli, dal germe di grano e dal lievito. Altre fonti sono il tuorlo d'uovo, le barbabietole, il succo d'arancia e il pane integrale. Solo la metà circa dei folati ingeriti viene assorbita, e la maggior parte di quelli presenti negli alimenti è instabile. Le verdure fresche in foglia, conservate a temperatura ambiente, possono perdere fino al 70% del loro contenuto di folati in tre giorni. Perdite considerevoli si verificano anche per diluizione nell'acqua di cottura (fino al 95%) e per esposizione al calore. Alcune abitudini alimentari ormai diffuse, quali l'assunzione sempre crescente di cibi congelati e la cottura, contribuiscono quindi alla riduzione del contenuto di acido folico nei cibi.

## COME AGISCE?

I folati agiscono come cofattori di enzimi coinvolti nella sintesi del DNA e RNA e, insieme alla vitamina B12, sono coinvolti nella donazione di gruppi metilici nel ciclo della metilazione. L'acido

## THE PREVENTIVE EFFICACY OF THE PERICONCEPTIONAL USE OF FOLIC ACID

(*Medico e Bambino* 2003;22:645-650)

### Key words

Folic acid, Neural tube defects, Prevention

### Summary

*The preventive efficacy of the periconceptional use of folic acid is well established for neural tube defects. Similar but lower protective effects have been suggested for other congenital malformations such as orofacial clefts and some heart defects. This supports the recommendation that all women planning or at risk of pregnancy take a daily multivitamin supplement containing folic acid, beginning one month before conception and continuing through the first trimester for prevention of neural tube defects and other congenital malformations. Despite this consistent evidence, in Italy no folate strategy of supplementation before conception or food fortification has been developed. Recently an intervention project started also in Italy, in order to evaluate the efficacy of a national preventive campaign on parents' behaviour.*

folico assume funzione coenzimatica dopo essere stato ridotto ad acido tetraidrofolico, che è la forma attiva di folato nell'organismo. L'acido tetraidrofolico agisce come coenzima in numerose reazioni metaboliche essenziali, svolgendo un ruolo importante nel metabolismo degli aminoacidi e nella sintesi degli acidi nucleici, nonché nella formazione delle cellule del sangue e di alcuni costituenti del tessuto nervoso. Da esso originano i coenzimi folici, che sono fra loro interconvertibili e che costituiscono quindi un fattore chiave in almeno due processi biologici importanti: la biosintesi delle basi puriniche e pirimidiniche e il ciclo della metilazione. In carenza di folati può dun-

que verificarsi un accumulo di omocisteina per mancanza diretta o indiretta di metiltetraidrofolato.

## L'ACIDO FOLICO NELLA PREVENZIONE DEI DIFETTI DEL TUBO NEURALE

Le evidenze più forti riguardano questo gruppo di malformazioni congenite, in particolare anencefalia e spina bifida. I più convincenti trial clinici controllati randomizzati, comparsi nella letteratura internazionale già nei primi anni Novanta, sostengono da tempo per tutte le donne che pianificano, o a rischio di gravidanza, l'assunzione periconcezionale di acido folico<sup>1,3</sup>. Osser-

vando solo l'ultimo studio di intervento su un'intera coorte di popolazione, condotto in due zone della Cina, nel Nord con incidenza di base elevata (6,5 per mille) e nel Sud con incidenza di base bassa (0,8 per mille), si può osservare che la riduzione del rischio varia, più elevata, dell'85% al Nord, più bassa, del 40% al Sud<sup>4</sup>. Poiché in Italia l'incidenza di base (considerando anche le interruzioni volontarie di gravidanza) si aggira attorno allo 0,7-1,0 per mille, è ipotizzabile una riduzione del 30-40% del rischio di difetti del tubo neurale (DTN) grazie all'assunzione periconcezionale di acido folico.

**E NELLA PREVENZIONE DI ALTRE MALFORMAZIONI?**

Per quanto riguarda le altre malformazioni le evidenze sono meno consistenti e l'effetto probabilmente più debole. Già il trial ungherese aveva segnalato una riduzione globale di varie malformazioni<sup>2</sup>. Questa evidenza è comparsa successivamente in letteratura nel corso degli anni Novanta e si è definita con maggior precisione e consolidata nel tempo. Negli anni più recenti una serie di studi caso-controllo, insieme allo studio di coorte cinese, hanno indagato l'effetto della supplementazione periconcezionale sulla prevenzione di cardiopatie congenite, labio-palatoschisi, difetti renali ostruttivi, ipo-agenesie degli arti, imperforazione anale, onfalocèle<sup>5,9</sup>. È ragionevole pensare che l'effetto protettivo in questo ambito sia almeno del 20%.

**L'EFFETTO PROTETTIVO SU ALCUNE FORME TUMORALI INFANTILI E SULLA SINDROME DI DOWN**

Si stanno sviluppando negli ultimi tempi nuovi filoni di ricerca relativi ai possibili benefici della supplementazione periconcezionale di folati, di particolare interesse per il pediatra.

Vi è stata, in questo senso, la comparsa in letteratura di evidenze che suggeriscono una riduzione del rischio nei bambini di sviluppare una leucemia linfoblastica acuta, grazie all'assunzione di acido folico in gravidanza<sup>10</sup>. Que-

sta indicazione non è stata confermata in sorveglianze successive, che hanno mostrato comunque una diminuzione dei casi di neuroblastoma, a seguito della messa in atto di programmi di fortificazione alimentare con acido folico<sup>11</sup>.

Di recente si è anche ipotizzato un effetto protettivo della vitamina sulla sindrome di Down<sup>12</sup>. È stato individuato un numero significativamente più elevato, rispetto all'atteso, di casi di sindrome di Down in sottogruppi a rischio per DTN e, viceversa, un numero significativamente più elevato di DTN in famiglie a rischio di sindrome di Down. Tutto ciò suggerisce una relazione tra i due eventi, la cui interpretazione, ancora controversa, potrebbe chiamare in causa un aumento delle concentrazioni plasmatiche materne di omocisteina<sup>13,14</sup>, forse mediato dalla presenza di varianti enzimatiche coinvolte nel ciclo della metilazione<sup>14-16</sup>, di livelli plasmatici e tissutali subottimali di folati e vitamina B12, insieme a una ridotta disponibilità di ATP. Si tratta certamente di ipotesi

di ricerca interessanti e potenzialmente di grande impatto per i possibili benefici nella pratica clinica, a oggi non sostenute da evidenze robuste al pari dei DTN, e quindi da sottoporre a ulteriore approfondimento e conferma.

**LE PROVE DISPONIBILI SONO GENERALIZZABILI ALLA POPOLAZIONE ITALIANA?**

L'efficacia dell'acido folico come intervento di prevenzione primaria dei DTN e di altre malformazioni è stata suggerita da studi condotti in Gran Bretagna, Ungheria, Stati Uniti, Australia, Cina. Non è ragionevole pensare che la popolazione italiana sia del tutto diversa. L'ipotesi che gli italiani assumano una quantità maggiore di folati con l'alimentazione mediterranea è tutta da dimostrare, anzi esistono prove contrarie. Piuttosto c'è da chiedersi quale possa essere la riduzione del rischio per i DTN e per le altre malformazioni. Pro-

**STIMA DELLA RIDUZIONE DI MALFORMAZIONI CONGENITE IN ITALIA IN SEGUITO ALL'ESPOSIZIONE AD ACIDO FOLICO PERICONCEZIONALE DA PARTE DI TUTTI I NATI**

	Incidenza di base	Incidenza con acido folico	RRR <sup>o</sup>
<b>Anencefalia</b>			
Tasso per 1000	0.4	0.28	30%
Numero (*)	212	148	64
<b>Spina bifida</b>			
Tasso per 1000	0.3	0.21	30%
Numero (*)	159	111	48
<b>Cardiopatie (**)</b>			
Tasso per 1000	5.0	4.0	20%
Numero (*)	2650	2120	530
<b>Labio-palatoschisi (**)</b>			
Tasso per 1000	0.8	0.64	20%
Numero (*)	424	339	85
<b>Uropatie (**)</b>			
Tasso per 1000	1.0	0.8	20%
Numero (*)	530	424	106
<b>Ipo-agenesie arti (**)</b>			
Tasso per 1000	0.6	0.48	20%
Numero (*)	318	254	64
<b>Totale</b>	<b>8.1</b>	<b>6.4</b>	<b>21%</b>
	<b>4293</b>	<b>3396</b>	<b>897</b>
<b>Totale MC</b>			
Tasso per mille	30	28.3	5.7%
Numero (*)	15.900	15.003	<b>897</b>

<sup>o</sup> RRR=Riduzione Relativa del Rischio; (\*) su 530.000 gravidanze; (\*\*) non sindromiche da voce bibliografica 33

Tabella 1

tabilmente non si tratta di cifre eclatanti, ma neppure del tutto trascurabili (*Tabella I*). In Italia l'incidenza dei DTN tra i nati vivi è intorno allo 0,5% e si stima un'incidenza fetale attorno all'1% (l'anencefalia contribuisce con circa il 50% dei casi, la spina bifida con il 40% e l'encefalocele con il restante 10%): ciò significa che ogni coppia in attesa di un bambino ha una probabilità intorno a uno su mille che questo ne sia affetto. Dobbiamo inoltre tener presente che circa il 95% dei soggetti affetti nasce da coppie senza precedenti anamnestici.

È importante sottolineare come quella italiana sia una popolazione ad elevata prevalenza di una variante dell'enzima metilenetetraidrofolato-reduttasi (MTHFR). Questa variante, trasmessa come tratto autosomico recessivo e presente allo stato omozigote nel 5-15% dei soggetti a seconda delle popolazioni esaminate, è dovuta a una mutazione puntiforme (C677T), ed è caratterizzata dalla termolabilità e quindi da una minore attività biologica che comporta una maggiore sensibilità a carenze di folati anche di lieve entità. La mutazione rende l'enzima meno efficiente per la metilazione dell'omocisteina e di conseguenza riduce l'utilizzo dell'acido folico contenuto negli alimenti da parte dell'organismo. È possibile, quindi, che anche in Italia un aumento dell'apporto di acido folico nel periodo periconcezionale possa avere un ruolo importante nella prevenzione dei DTN.

### QUAL È IL DOSAGGIO CONSIGLIATO?

Il dosaggio consigliato è di 0,4 mg (400 microgrammi) al giorno<sup>17,18</sup>. Dosaggi inferiori (0,2 mg al giorno) potrebbero essere ugualmente efficaci, ma non esistono prove. Si tenga presente che:

- l'assunzione di 0,4 mg di acido folico è un intervento preventivo raccomandato a tutta la popolazione femminile in età fertile e non a gruppi selezionati di soggetti;
- segnalazioni di effetti collaterali o di disturbi da acido folico sull'uomo sono aneddotiche o riportate in studi non

controllati. Si raccomanda comunque di non superare il dosaggio consigliato di 0,4-0,8 mg al giorno;

- l'unica eccezione è rappresentata da donne che hanno già avuto un figlio con DTN, o con familiarità per tali malformazioni, le quali dovrebbero assumere un dosaggio molto elevato di acido folico periconcezionale (4 mg al giorno). In questo gruppo è stata dimostrata una riduzione fino all'80% del rischio di DTN.

### QUALI EFFETTI PUÒ AVERE SUPERARE IL DOSAGGIO CONSIGLIATO ?

L'esperienza clinica e la rilevazione dati nell'ambito del progetto "Conoscere per Prevenire - 6+1"<sup>19</sup> indicano chiaramente un utilizzo diffuso di formulazioni contenenti fino a 15 mg del preparato, per lo più successivo al concepimento. Nel mercato italiano si assiste infatti alla disponibilità di più di 25 formulazioni di acido folico a tali dosaggi, diffusamente promosse tra i ginecologi dall'industria. Questo naturalmente può sollevare alcune preoccupazioni rispetto ai costi e alla sicurezza di dosaggi inutilmente elevati di acido folico in età riproduttiva e in gravidanza. È opportuno tenere presente che:

- i potenziali benefici segnalati di recente nella prevenzione di alcune forme tumorali infantili e della sindrome di Down mettono in discussione l'adeguatezza del dosaggio raccomandato. Si ipotizza la necessità di arrivare a 5 mg al giorno, sostenuti in questo anche da indicazioni analoghe sui DTN<sup>20</sup>;
- il follow up eseguito nei nati le cui madri erano state inserite nei trial clinici per valutare i benefici della supplementazione ha mostrato una maggior incidenza di ansia a 7-10 anni di vita nei bambini nati dalle madri che avevano ricevuto la supplementazione nello studio inglese<sup>21</sup>; queste indicazioni non sono state confermate dallo studio ungherese<sup>22</sup>;
- le recenti segnalazioni di un possibile aumento di gravidanze gemellari in seguito all'assunzione di acido folico periconcezionale<sup>23</sup> non sono state confermate dallo studio di coorte condotto nella popolazione cinese<sup>24</sup>, che aveva ri-

cevuto però una supplementazione di 0,4 mg al giorno;

- di fatto non conosciamo i possibili effetti sulla popolazione legati all'assunzione di dosaggi elevati di acido folico in età fertile prima del concepimento.

### PER QUANTO TEMPO PUÒ ESSERE CONTINUATA L'ASSUNZIONE, E QUANDO DOVREBBE INIZIARE?

Ai dosaggi consigliati non esiste alcuna restrizione. Anche anni.

L'assunzione dovrebbe iniziare almeno un mese prima del concepimento e continuare per tutto il primo trimestre di gravidanza. Non essendo noto il momento del concepimento, l'assunzione giornaliera di acido folico dovrebbe essere raccomandata alle coppie che programmano una gravidanza e a quelle che non la escludono in presenza di rapporti senza l'utilizzo di metodi contraccettivi.

### QUALI PREPARATI POSSONO ESSERE USATI?

Quelli da banco. Costano meno, non hanno bisogno di ricetta medica. Un prodotto multivitaminico, con altre vitamine del complesso B (in particolare B6 e B12) e zinco, è preferibile (la maggior parte delle prove di efficacia si basa infatti sull'utilizzazione di prodotti multivitaminici, anche se uno studio ha dimostrato che è l'acido folico l'elemento chiave di maggiore importanza). Nella *Tabella II* sono elencati alcuni di questi prodotti. I criteri per la scelta sono in ordine di importanza:

- il prodotto non deve contenere vitamina A (retinolo), in quanto è stata segnalata la possibilità che questa sia teratogena; non vi è rischio di teratogenicità invece per i precursori della vitamina A (ad esempio i carotenoidi quali il betacarotene) che sono solitamente contenuti nei prodotti multivitaminici;
- il costo pro die;
- le probabilità di compliance. I prodotti che per raggiungere il dosaggio desiderato (0,4 mg pro die) impongono di assumere 2 o 3 compresse potrebbero essere meno sicuri in termini di compliance. Insistere che le 2 o 3

**ESEMPI DI ALCUNI PRODOTTI DA BANCO CONTENENTI ACIDO FOLICO A DOSAGGIO RACCOMANDATO PER LA PREVENZIONE DELLE MALFORMAZIONI CONGENITE (LISTA PARZIALE)**

Prodotto	Cps/confezione	Acido folico (mg)	Vit A	Altre vit	Dose/die	Costo (euro)	Costo/die (euro)
Aterofolin	60	0.4	No	Si	1 cp	16.53	0.28
Multicentrum m	30	0.4	No*	Si	1 cp	12.00	0.40
Gravigil	30	0.4	No	Si	1 cp	14.50	0.48
Azinco gravid	45	0.13	No*	Si	3 cps	9.90	0.66
Folingrav	100	0.4	No	No	1 cp	16.53	0.17
Folac	60	0.4	No	No	1 cp	11.70	0.20
Serengrav	40	0.4	No	No	1 cp	8.68	0.22
Folic	40	0.4	No	No	1 cp	9.00	0.23
Acifolin R	40	0.4	No	No	1 cp	11.36	0.28
Folico	40	0.4	No	No	1 cp	12.00	0.30
Folacor	30	0.4	No	No	1 cp	10.30	0.34
Eugenex	30	0.4	No	No	1 cp	18.60	0.62

\* presenza di betacarotene

È disponibile in commercio la Folina cpr 5 mg che può essere utilizzata nei casi in cui viene richiesta una dose più alta di acido folico.

Tabella II

compresse possono essere assunte contemporaneamente e non separatamente nell'arco della giornata.

**LA FORTIFICAZIONE ALIMENTARE PUÒ RAPPRESENTARE UN'ALTERNATIVA?**

Programmi alternativi alla supplementazione farmacologica prevedono l'integrazione di cereali e farine con acido folico. Questi programmi, probabilmente destinati a ottenere maggiori risultati, non essendo selettivi, rischiano però di esporre una parte della popolazione agli effetti della vitamina. Infatti l'arricchimento degli alimenti a dosi sufficienti per assicurare che tutte le donne abbiano una supplementazione di 400 µg di acido folico esporrebbe altre fasce a livelli eccessivamente elevati di vitamina. In modo particolare negli anziani potrebbero venire mascherati gli effetti ematologici di una carenza di vitamina B12 e, per questo, è stato proposto di cofortificare i cereali anche con B12.

Negli Stati Uniti, per evitare questi effetti collaterali, si è iniziato un programma di arricchimento dei cereali e delle farine che dovrebbe aumentare l'assunzione giornaliera di acido folico di soli 100 µg/die, dose che però sem-

bra mostrare un effetto limitato nella prevenzione dei DTN<sup>25</sup>. Paesi come il Canada e il Cile, che hanno sostenuto negli anni fortificazioni che aumentino l'assunzione giornaliera di almeno 200 µg/die, cominciano a segnalare riduzioni nella prevalenza dei DTN intorno al 30-50%<sup>26,27</sup>.

La fortificazione alimentare, per i

Paesi che hanno affrontato con impegno questi aspetti, sembra comunque essere il nodo cruciale per ottenere benefici importanti in termini di popolazione. Infatti le campagne informative rivolte alle coppie in età fertile, pur raggiungendo in Paesi come l'Olanda percentuali di utilizzo della vitamina intorno al 50%<sup>28</sup>, non sembrano rappresenta-

**RACCOMANDAZIONI**

L'assunzione giornaliera di acido folico nel periodo periconcezionale dovrebbe essere raccomandata indistintamente a tutte le donne in età fertile che:

- programmano una gravidanza
- non la escludono (ad esempio non utilizzano metodi contraccettivi).

Tale assunzione dovrebbe iniziare almeno un mese prima del concepimento e continuare per tutto il primo trimestre di gravidanza.

Il dosaggio consigliato è di **0.4 mg (400 microgrammi) al giorno**. Dosaggi superiori vanno evitati.

Possono essere utilizzati i comuni preparati da banco contenenti acido folico, meglio se si tratta di prodotti multivitaminici, con altre vitamine del complesso B (in particolare B6 e B12), e zinco.

Vanno evitati i prodotti contenenti vitamina A (retinolo), mentre vanno bene quelli contenenti i suoi precursori (ad esempio i carotenoidi).

Ai dosaggi consigliati il prodotto può essere preso per anni, senza effetti collaterali, anzi con possibili effetti protettivi sulle malattie cardiovascolari.

Donne con precedente figlio affetto da difetto del tubo neurale o con familiarità per tali malformazioni dovrebbero assumere un dosaggio più elevato di acido folico (4 mg al giorno), da iniziare almeno un mese prima del concepimento e da continuare per tutto il primo trimestre di gravidanza.

da voce bibliografica 33

**MESSAGGI CHIAVE****Cosa conoscevamo dell'argomento**

□ L'assunzione periconcezionale dell'acido folico (e di complessi polivitaminici) è in grado di ridurre del 30-40% il rischio di DTN e di circa il 20% quello di altre malformazioni congenite.

**Cosa aggiunge questo articolo**

□ Nuovi filoni di ricerca dimostrerebbero in modo preliminare che l'assunzione periconcezionale di acido folico possa ridurre l'incidenza di alcuni casi di sindrome di Down e di alcuni tumori infantili (leucemia, neuroblastoma).

□ La percentuale delle donne che in Italia assume correttamente l'acido folico nel periodo periconcezionale è molto bassa (intorno al 10%).

□ Una prospettiva di dimostrata efficacia è quella della fortificazione degli alimenti con acido folico.

re uno strumento che, da solo, sia in grado di aumentare in modo sostanziale la supplementazione in età fertile<sup>29-31</sup>. Gli stessi risultati del progetto "Conoscere per Prevenire - 6+1"<sup>33</sup> orientano in questo senso anche per l'Italia.

**QUAL È LA SITUAZIONE ITALIANA?**

Nel nostro Paese non si è sviluppata alcuna strategia a livello nazionale, indirizzata a sostenere e mantenere nel tempo campagne di prevenzione primaria per la supplementazione periconcezionale di folati. Dati relativi a più di mille donne che avevano partorito nati sani a termine tra il 1994 e il 1997, mostravano come la quota di donne che dichiarava di aver usato supplementi multivitaminici in gravidanza fosse intorno al 6%<sup>32</sup>. La rilevazione dati realizzata prima della campagna informativa nell'ambito del progetto "Conoscere per Prevenire - 6+1"<sup>33</sup> ha confermato queste stime, segnalando una scarsissima copertura.

L'evidenza scientifica non sembra quindi aver modificato l'attitudine delle donne italiane alla supplementazione periconcezionale con acido folico. È probabile che, anche se una parte delle donne italiane assume supplementi contenenti acido folico, la maggior par-

te di esse non inizi prima del concepimento ma solo successivamente, per lo più dopo la quinta settimana di gravidanza, con scarso o nullo effetto protettivo. In più, la supplementazione di folati alle dosi opportune non sembra venga somministrata in maniera adeguata neppure alle coppie a rischio per anamnesi positiva di DTN<sup>34</sup>.

**QUALE IL RUOLO DEL PEDIATRA?**

I potenziali benefici della supplementazione periconcezionale di folati segnalati dalla letteratura più recente, insieme a una consolidata evidenza sulla prevenzione dei DTN, stimolano anche il pediatra a una sempre maggior attenzione verso ambiti non del tutto tradizionali che fanno riferimento alla fertilità materna e al periodo periconcezionale, ma potenzialmente di grande impatto per la natura degli eventi considerati e per le possibili ricadute positive anche in età infantile. Non dobbiamo dimenticare infatti come il pediatra sia spesso il sanitario più vicino alle coppie che hanno già un figlio e come in Italia una quota rilevante di bambini nasca da donne che ne hanno già uno.

Più in generale il ruolo del pediatra può essere di valido sostegno e di promozione attiva, presso i genitori, di una serie di comportamenti considerati prioritari nel campo della salute infantile, come la supplementazione periconcezionale, in sinergia con i medici di base, gli ostetrici e il personale sanitario dell'area materno-infantile.

**Bibliografia**

1. MRC Vitamin Study Research Group. Prevention of neural tube defects: results of the MRC Vitamin Study. *Lancet* 1991;338:131-7.
2. Czeizel AE, Dudas I. Prevention of the first occurrence of neural-tube defects by periconceptual vitamin supplementation. *N Engl J Med* 1992 327:1832-5.
3. Lumley J, Watson L, Watson M, Bower C. Periconceptual supplementation with folate and/or multivitamins for preventing neural tube defects (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 1, 2003. Oxford: Update Software.
4. Berry RJ, Li Z, Erickson JD, Li S, et al, for the China-US Collaborative Project for Neural Tube Defect Prevention. Prevention of neural-tube defects with folic acid in China. *N Engl J Med* 1999;341:1485-90.

5. Werler MM, Hayes C, Louik C, Shapiro S, Mitchell AA. Multivitamin supplementation and risk of birth defects. *Am J Epidemiol* 1999; 150:675-82.
6. Botto LD, Mulinare J, Erickson JD. Occurrence of congenital heart defects in relation to maternal multivitamin use. *Am J Epidemiol* 2000;151:878-84.
7. Hernandez-Diaz S, Werler MM, Walker AM, Mitchell AA. Folic acid antagonists during pregnancy and the risk of birth defects. *N Engl J Med* 2000;343:1608-14.
8. Myers MF, Li S, Correa-Villasenor A, et al, for the China-US Collaborative Project for Neural Tube Defect Prevention. Folic acid supplementation and risk for imperforate anus in China. *Am J Epidemiol* 2001;154:1051-6.
9. Botto LD, Mulinare J, Erickson JD. Occurrence of omphalocele in relation to maternal multivitamin use: a population-based study. *Pediatrics* 2002;109:904-8.
10. Thompson JR, Fitz GP, Willoughby MLN, Armstrong BK. Maternal folate supplementation in pregnancy and protection against leukaemia in childhood: a case control study. *Lancet* 2001;358:1935-40.
11. French AE, Grant R, Weitzman S, et al. Folic acid food fortification is associated with a decline in neuroblastoma. *Clin Pharmacol Ther* 2003;74:288-94.
12. Barkai G, Arbuzova S, Berkenstadt M, et al. Frequency of Down's syndrome and neural-tube defects in the same family. *Lancet* 2003; 361:1331-5.
13. Put NM van der, Thomas CM, Eskes TK, et al. Altered folate and vitamin B12 metabolism in families with spina bifida offspring. *QJM* 1997;90:505-10.
14. James SJ, Pogribna M, Pogribny IP, et al. Abnormal folate metabolism and mutation in the methylenetetrahydrofolate reductase gene may be maternal risk factors for Down syndrome. *Am J Clin Nutr* 1999;70:495-501.
15. Botto LD, Yang Q. 5,10-Methylenetetrahydrofolate reductase gene variants and congenital anomalies: a HuGE review. *Am J Epidemiol* 2000;151:862-77.
16. O'Leary VB, Parle-McDermott A, Molloy AM, et al. MTRR and MTHFR polymorphism: link to Down syndrome? *Am J Med Genet* 2002;107:151-5.
17. Expert Advisory Group. Folic Acid and the Prevention of Neural Tube Defects. London, England: Department of Health, 1992.
18. Centers for Disease Control. Recommendations for the use of folic acid to reduce the number of cases of spina bifida and other neural tube defects. *MMWR* 1992;41:1-7.
19. Mastroiacovo P, Tamburlini G, per il Gruppo di lavoro prevenzione primaria del bambino. Sviluppo e valutazione di interventi di prevenzione primaria nel campo della salute infantile. *Medico e Bambino* 2000;5:306-9.
20. Wald NJ, Law MR, Morris JK, Wald DS. Quantifying the effect of folic acid. *Lancet* 2001;358:2069-73.
21. Holmes-Siedle M, Dennis J, Lindenbaum RH, Galliard A. Long term effects of periconceptual multivitamin supplements for prevention of neural tube defects: a seven to 10 year follow up. *Arch Dis Child* 1992;67:1436-41.
22. Dobò M, Czeizel A. Long term follow up of children born to mothers with periconceptual multivitamin supplementation. *Arch Dis Child* 1997;77:183.
23. Lumley J, Watson L, Watson M, Bower C. Modelling the potential impact of population-

wide periconceptional folate/multivitamin supplementation on multiple births. *Br J Obstet Gynaecol* 2001;108:937-42.

24. Li Z, Gindler J, Wang H, et al. Folic acid supplements during early pregnancy and likelihood of multiple births: a population-based cohort study. *Lancet* 2003;361:380-4.

25. Honein MA, Paulozzi LJ, Mathews TJ, et al. Impact of folic acid fortification of the US food supply on the occurrence of neural tube defects. *JAMA* 2001;285:2981-6.

26. Ray JG, Meier C, Vermeulen MJ, et al. Association of neural tube defects and folic acid food fortification in Canada. *Lancet* 2002;360:2047-8.

27. Castilla EE, Orioli IM, Lopez-Camelo JS, et al. Preliminary data on changes in neural tube

defect prevalence rates after folic acid fortification in South America. *Am J Med Genet* 2003;123A:123-8.

28. Pal de Bruin KM van der, de Walle HEK, Jeeninga W, et al. The Dutch "Folic Acid Campaign" - have the goals been achieved? *Paediatr Perinat Epidemiol* 2000;14:111-7.

29. Johnston RB, Staples DA. Use of folic acid containing supplements among women of childbearing age. United States 1997. *MMWR* 1998;47:131-4.

30. CDC. Folic acid campaign and evaluation-Southwestern Virginia, 1997-1999. *MMWR* 1999;48:914-7.

31. Chan A, Pickering J, Haan EA, et al. 'Folate before pregnancy': The impact on women and health professionals of a population-based

health promotion campaign in South Australia. *Med J Aust* 2001;174:631-6.

32. Bortolus R, Parazzini F, Addis A. Periconceptional folic acid supplements in Italy: evidence based clinical practice is possible? *BMJ*, 28 Jan 2000.

33. Annona C, Bortolus R, Carlucci N, et al. (Gruppo di Lavoro "Conoscere per Prevenire"). Sviluppo e valutazione di interventi di prevenzione primaria nel campo della salute infantile. Progetto finalizzato dal Ministero della Salute. Materiale informativo per gli operatori sanitari, 2002.

34. Pepe F, Pepe P, Grillo S, Insolia G. Assunzione periconcezionale di acido folico in coppie siciliane a rischio di ricorrenza di DTN. *Mi-nerva Ginecol* 1999;51:s399-401.

## CONGRESSO NAZIONALE DEL GRUPPO DI REUMATOLOGIA PEDIATRICA DELLA SIP

Trieste, 27-29 maggio 2004

### UN BAMBINO TANTI SPECIALISTI: I PROBLEMI DELL'INTERFACCIA

Per questo Congresso saranno richiesti i crediti formativi (ECM)

#### Giovedì 27 maggio

15.30 Seduta di apertura PRESENTAZIONE DEL CONGRESSO

16.00 LETTURA MAGISTRALE - modera A. Ventura (Trieste)  
Autoimmunità quale espressione di difetto congenito dell'immunità  
L.D. Notarangelo (Brescia)

16.30 LE VASCULITI: QUELLE FACILI E QUELLE DIFFICILI  
modera L. Lepore (Trieste)  
L'esperienza italiana - F. Falcini (Firenze)  
L'esperienza inglese - T. Southwood (Birmingham-UK)

17.30 QUANDO IL PROBLEMA È IL POLMONE modera F. Corona (Milano)  
La bronchiolite obliterante nelle malattie autoimmuni M. Confalonieri (Trieste)  
L'interessamento polmonare nelle connettiviti infantili G. Rossi (Genova)

#### Venerdì 28 maggio

8.30 REUMATOLOGIA PEDIATRICA A CONFRONTO CON IL NEFROLOGO  
modera A. Ventura (Trieste)  
Il rene visto dal reumatologo - A. Martini (Genova)  
La nefropatia lupica - G. Remuzzi (Bergamo)  
Le nefropatie a IgA - R. Coppo (Torino)

9.45 REUMATOLOGIA PEDIATRICA A CONFRONTO CON L'OCULISTA  
modera e commenta F. Zulian (Padova)  
Storia naturale e prognosi dell'iridociclite dell'AIG.  
Il problema visto dall'oculista - E. Zannin (Padova)

10.45 URGENZE IN REUMATOLOGIA PEDIATRICA - modera A. Ravelli (Genova)  
Il LES a esordio iperacuto - L. Lepore (Trieste)  
Neuro LES: malattia o cortisone? - S. De Vita (Udine)  
La sindrome da attivazioni e macrofagica - E. Cortis (Roma)

11.40 DISCUSSIONE DI 10 POSTER SELEZIONATI - modera F. Panizon (Trieste)

14.30 LA CONTRACCEZIONE E LA GRAVIDANZA  
IN PAZIENTI CON CONNETTIVITE - modera G. Tonini (Trieste)  
Il problema visto dal ginecologo - F. Scrimin (Trieste)  
Il problema visto dal reumatologo - A. Tincani (Brescia)

15.20 QUANDO IL PROBLEMA È L'OSTEOPOROSI - modera L. Bianchi (Milano)  
L'osteoporosi in reumatologia infantile - V. Gerloni (Milano)  
L'osteoporosi da cortisone - D. Giuntini (Trieste)

16.00 IL REUMATOLOGO E IL CUORE - modera G. Sinagra (Trieste)  
Quando serve il cardiologo - F. Picchio (Bologna)  
BAV: cosa c'è di nuovo sulla patogenesi? - R. Cimaz (Milano)  
Storia naturale e prognosi del BAV - A. Benettoni (Trieste)

17.15 IL REUMATOLOGO E LA RADIOLOGIA - modera F. Fantini (Milano)  
Le neuroimmagini: TAC e RMN - R. Pozzi (Trieste)  
Il ruolo della medicina nucleare - O. Geatti (Udine)  
DEXA o ultrasuoni nell'osteoporosi? - L. Bianchi (Milano)  
Il ruolo dell'ecografia - P. Guastalla (Trieste)

#### Sabato 29 maggio

8.30 CUTE E MALATTIE REUMATOLOGICHE - modera A. Martini (Genova)  
Sottolineature e novità del reumatologo: LES, dermatomiosite A. Ravelli (Genova)  
Sclerodermia sistemica e localizzata - F. Zulian (Padova)  
Sottolineature e novità del dermatologo - P. Fabbri (Firenze)

9.30 QUANDO IL PROBLEMA DIVENTA ENDOCRINOLOGICO  
modera A. Tincani (Brescia)  
Crescita e malattie reumatiche croniche - M. Alessio (Napoli)  
Pubertà e malattia cronica - G. Tonini (Trieste)  
Quando la tiroide fa le bizze - G. Bona (Novara)

10.45 CASI CLINICI INTERESSANTI O NON RISOLTI - modera P. Picco (Genova)  
Presentazione di sei casi

11.30 REUMATOLOGIA E GASTROENTEROLOGIA:  
DUE BUONE COMPAGNE - modera F. Falcini (Firenze)  
MICI e artropatie - A. Ventura (Trieste)  
Celiachia e reumatologia: ma è proprio vero? - M. Mäki (Tampere-Finlandia)

12.30 QUANDO È DI SCENA IL CHIRURGO - modera L. Lepore (Trieste)  
Sinoviectomia? Sì, no, quando?  
La microartrosopia - S. Gregorio (Genova)

13.00 Chiusura del congresso

#### Presidente del Convegno

Loredana Lepore  
Clinica Pediatrica, IRCCS "Burlo Garofolo",  
via dell'Istria 65/1 - 34137 Trieste  
tel. 040 3785477 fax 040 3785362

#### Segreteria scientifica

Alberto Tommasini, Laura Travan, Marlenka  
Zerial, Elena Neri - Clinica Pediatrica,  
IRCCS "Burlo Garofolo", Trieste

#### Segreteria organizzativa

QUICKLINE sas  
via S. Caterina da Siena n. 3 - 34122 Trieste  
tel. 040 363586 fax 040 7606590  
cell. 333 5223519 e-mail: info@quickline.it