

# LA PREVENZIONE DELLE MALFORMAZIONI CONGENITE

## Annotazioni sui principali interventi preconcezionali per la prevenzione primaria

PIERPAOLO MASTROIACOVO

Clinica Pediatrica, Università Cattolica, Roma

### PRIMARY PREVENTION OF CONGENITAL MALFORMATIONS

(M&B 9, 583-586, 1998)

#### Key words

Prevention, Congenital malformations, Folic acid, Smoking, Rubeola immunization

#### Summary

The Author reviews the available evidence on efficacy, risks and effectiveness of the main interventions aimed at prevention of congenital malformations (CM): rubeola immunization, preconceptional folic acid supplementation, avoidance of smoking during pregnancy, diabetes control and avoidance of teratogenic drugs. Expected results are expressed in terms of number of CM that could be avoided in Italy by each intervention. All the interventions appear cost-effective. Preconceptional administration of folic acid is the intervention with the best expected benefit.

Le parole chiave di questo articolo sono già contenute nel titolo e nel sottotitolo: preconcezionale, prevenzione primaria, malformazioni congenite, principali, annotazioni. Si tratta quindi di una offerta al lettore precisa e limitata.

**Preconcezionale.** La particolare attenzione rivolta al periodo preconcezionale è giustificata da due considerazioni: a) è il periodo più adatto per interventi preventivi sulle malformazioni congenite perché, anche se attuati alla prima visita medica, in media alla ottava settimana di gravidanza e quindi quando si sta per completare l'organogenesi, risultano del tutto vani (ad esempio: sospensione di acido valproico per ridurre il rischio di spina bifida), se non impossibili (ad esempio: vaccinazione antirosolia); b) è il periodo più accessibile al pediatra permettendogli o di rinforzare le informazioni fornite da altri operatori sanitari e dai mezzi di comunicazione di massa, o di rappresentare un solido punto di riferimento per le future gravidanze in famiglie dove sono già presenti uno o più figli. Nell'ottica preconcezionale non vengono prese in considerazione le problematiche che si giovano di interventi a gravidanza iniziata.

**Prevenzione primaria.** In questa nota affronteremo solo la prevenzione primaria, e quindi non verranno discusse le problematiche di consulenza o diagnosi

di malattie genetiche. Per queste patologie infatti non esiste una modalità di prevenzione vera, primaria (che agisce sulle cause o fattori di rischio delle malattie), neppure attraverso una consulenza genetica preconcezionale. Infatti quest'ultima non ha come obiettivo la prevenzione ma solo l'informazione alle coppie a rischio. Le decisioni della coppia, libere e non influenzabili, potranno eventualmente determinare una riduzione della prevalenza di una o più malattie genetiche (una strana sorta di prevenzione), ma solo come decisione personale, non prevedibile e non programmabile da parte di un sistema sanitario o dei suoi singoli operatori. Inoltre l'eventuale riduzione di una malattia genetica si realizzerebbe solo attraverso una rinuncia (pesante) della coppia al concepimento di un figlio proprio o alla sua nascita. In campo riproduttivo la prevenzione "vera" rimane dunque solo quella che permette la nascita di un bambino che altrimenti sarebbe stato affetto da una qualche patologia, e che per questo motivo può essere più direttiva, se non addirittura resa più o meno blandamente obbligatoria.

**Malformazioni congenite.** In questa nota affronteremo, per brevità, solo le malformazioni congenite. Non affronteremo problematiche relative alla prematurità, basso peso neonatale, mortalità perina-

tale e infantile, neppure quando uno stesso intervento (per esempio sul fumo, materno o passivo) ha effetti favorevoli su esiti diversi, e talvolta ben più ampi, da quelli malformativi.

**Principali.** Tra i vari interventi possibili vengono trattati in questa nota quelli più comuni, escludendo problematiche più rare in senso assoluto (ad esempio: iperfenilalaninemia materna) o nella popolazione italiana (ad esempio: abuso di alcol) che pure possono giovare di interventi preconcezionali.

**Annotazioni.** L'ultima precisazione riguarda lo stile di presentazione. Per non appesantire il testo è stato scelto lo stile della "bottom line". L'informazione secca, puntuale e predigerita, priva delle citazioni bibliografiche usualmente necessarie in una revisione (anche non sistematica).

## ROSOLIA

### Evidenze sulla teratogenicità

La rosolia contratta durante le prime 16 settimane di gravidanza può determinare uno o più difetti che caratterizzano la sindrome da rosolia congenita (SRC).

**Intervento protettivo:**  
vaccinazione antirosolia

### Efficacia dell'intervento

La vaccinazione antirosolia ha un'efficacia maggiore del 90% ed è sufficientemente duratura nella protezione contro l'infezione. Anticorpi protettivi si ritrovano nel 94.6% dopo la prima dose e nel 99.2% dopo due dosi.

### Danni indotti dall'intervento

La vaccinazione antirosolia è controindicata in gravidanza. Tuttavia non è stato osservato alcun neonato con difetti riferibili a infezione vaccinale in oltre 500 donne inavvertitamente vaccinate durante il primo trimestre di gravidanza.

### Strategie di implementazione dell'intervento

Vaccinazione antirosolia a tutti i bambini che non presentano controindicazioni a 12-15 mesi, associata a vaccinazione antimorbillo e antiparotite, con richiamo a 4-6 anni. Inoltre: screening della suscettibilità alla rosolia a tutte le donne in età fertile, al momento di un loro contatto con qualunque tipo di struttura sanitaria, attraverso dosaggio sierologico degli anticorpi e vaccinazio-

ne delle suscettibili (specialmente subito dopo il parto) oppure offerta di vaccinazione senza screening. La scelta tra le due alternative dipende dalle caratteristiche dell'organizzazione sanitaria e dalla prevalenza delle donne in età fertile suscettibili (stima attuale in Italia intorno al 10%).

### Efficacia della strategia

Negli USA, in seguito all'introduzione della vaccinazione universale dei bambini, il numero di casi di SRC è diminuito drasticamente fino a nessun caso registrato nel 1993 nella popolazione residente vaccinata. I pochi casi osservati negli ultimi anni si sono verificati in piccole comunità a basso tasso di vaccinazione, o non vaccinate, come tra gli Amish di una contea della Pennsylvania.

### Vantaggi attesi

L'intervento proposto ha come obiettivo la riduzione a zero della rosolia in gravidanza, con scomparsa delle IVG legate all'infezione e dei casi di SRC. In Italia mancano statistiche attendibili. Una stima ragionevole del numero di casi di SRC potrebbe aggirarsi intorno a 30-50 casi/anno.

## CARENZA DI ACIDO FOLICO

### Evidenze sulla teratogenicità

Le evidenze di teratogenicità legate all'apporto non ottimale di acido folico e di altre vitamine sono state fornite da studi che hanno osservato una riduzione di difetti del tubo neurale (DTN), o di altre malformazioni, nelle donne che avevano assunto quantità addizionali di acido folico durante il periodo preconcezionale. Uno studio ha inoltre dimostrato una correlazione inversa tra livelli di folati nel plasma o nei globuli rossi e rischio di DTN. Ai livelli superiori il rischio era stimato intorno a 0.7-0.8 per mille.

**Intervento protettivo:** assunzione di acido folico con o senza altre vitamine

### Preparati multivitaminici contenenti 0.4-0.8 mg di acido folico

Il dosaggio di acido folico può essere aumentato a 4 mg/die solo nelle donne in cui un precedente prodotto del concepimento aveva presentato un DTN. L'acido folico soltanto può essere ugualmente efficace, anche se la maggior parte degli studi disponibili è stata effettuata con preparati multivitaminici. I prepa-

rati multivitaminici devono contenere almeno vitamina B6, B12, zinco e vitamina A sotto forma di beta-carotene. È consigliabile una dieta ricca di frutta e di verdure fresche a foglia verde; tuttavia, se gli alimenti non sono addizionati con quantità adeguate di acido folico, la sola alimentazione non è in grado di garantire l'apporto necessario.

### Evidenze di efficacia dell'intervento

Un trial clinico randomizzato (TCR) ha fornito la chiara dimostrazione che l'assunzione nel periodo preconcezionale di acido folico da solo o con altre vitamine può ridurre del 75% circa il rischio di ricorrenza dei DTN.

Un secondo TCR ha fornito la dimostrazione che un preparato multivitaminico con 0.8 mg di acido folico assunto nel periodo preconcezionale può ridurre sensibilmente il rischio di occorrenza dei DTN. Una successiva analisi di quest'ultimo trial e numerosi studi osservazionali, con disegno caso-controllo, suggeriscono la possibilità di una riduzione del rischio per cardiopatia (DIV o difetti tronco-conali), labiopalatoschisi, difetti renali ostruttivi, ipo-agenesie degli arti. Uno studio di coorte ha suggerito la possibilità di riduzione del rischio di ricorrenza di labio e/o palatoschisi con 10 mg di acido folico. Per tutte queste ultime malformazioni manca ancora una dimostrazione efficace.

### Possibili effetti nocivi dell'intervento

Non sono noti, se non in modo aneddotico, effetti nocivi dell'acido folico a dosaggi superiori a quelli indicati. Il rischio di una diagnosi tardiva di anemia perniciosa (da carenza di vitamina B12, parzialmente corretta dall'acido folico) è remoto nella popolazione delle donne in età fertile ben nutrite e può essere ridotto con il contemporaneo apporto di vitamina B12. Poiché l'evidenza di efficacia si basa su dosaggi giornalieri non superiori a 0.8 mg/die (fatta eccezione, forse, per la ricorrenza dei DTN) è inutile esporre un elevato numero di embrioni, nelle prime e delicate fasi del loro sviluppo, a un apporto superiore che potrebbe interferire con i processi di sviluppo del sistema nervoso centrale o di altri organi.

In Italia il contenuto di acido folico dei preparati farmaceutici più utilizzati (anche impropriamente come prevenzione dell'anemia macrocitica della gravidanza) è elevato o molto elevato; sono dunque da preferire i prodotti da banco e gli integratori alimentari.

**Strategie di implementazione dell'intervento**

Il personale sanitario di qualsiasi categoria è tenuto a incoraggiare con mezzi diretti e indiretti (mass media compresi) tutte le donne in età fertile, che non escludono la possibilità di una gravidanza (poiché non utilizzano un efficace metodo di controllo della fertilità), ad assumere quotidianamente acido folico o multivitaminici che lo contengano. Arricchimento dei cibi di uso più comune con quantità di acido folico tali da garantire alla totalità delle donne in età fertile un adeguato apporto di questa vitamina.

**Efficacia della strategia**

Non ancora valutata. La quota di donne che assumono preparati con acido folico è bassa. In nessuno dei paesi sviluppati supera il 30-50%. La strategia dell'arricchimento sembra più promettente. In nessuna popolazione è stata finora accertata la dimostrazione di una riduzione di prevalenza dei DTN o di altri difetti attribuibile al maggior apporto di acido folico nel periodo periconcezionale.

**Vantaggi attesi**

In Italia la prevalenza extra-uterina manifesta (feti abortiti dopo diagnosi prenatale + nati) di DTN è dell'1 per mille (circa 540 casi/anno) con una quota di casi ricorrenti del 2.2%. Se il 100% delle donne assumesse un multivitaminico con acido folico, la riduzione attesa del 75% della ricorrenza e del 50% dell'occorrenza porterebbe alla prevenzione di 273 (9 + 264) casi/anno. È legittimo chiedersi se in Italia, dove la stima di riduzione dei DTN non è stata ancora effettuata, il risultato possa essere lo stesso, considerando sia la prevalenza di DTN relativamente inferiore che altrove (1 per mille) sia l'alimentazione teoricamente ricca di folati.

Anche nella popolazione italiana è stata recentemente osservata la mutazione omozigote del gene che codifica per l'enzima MTHFR, responsabile di un maggior fabbisogno di acido folico per il mantenimento dell'omeostasi dell'omocisteina, e allo stesso tempo fattore di rischio per la spina bifida. Tale dato suggerisce che, anche nel nostro paese, è ipotizzabile una significativa riduzione dell'occorrenza dei DTN. La *Tabella I* propone un'ipotesi di riduzione di alcune malformazioni ancora troppo incerta per poter essere utilizzata per scopi diversi da quelli speculativi e di orientamento generale.

**FUMO**

**Evidenze di teratogenicità**

L'esposizione del feto al fumo di sigarette materno, oltre ad aumentare il rischio di basso peso neonatale, mortalità perinatale, SIDS e altre patologie, è associata a un rischio più elevato di labio-palatoschisi (OR = 1.29, IC 95% 1.18-1.42) e di palatoschisi (OR = 1.32, IC 95% 1.10-1.62) e di ipo-agenesie degli arti (RR = 1.26, IC 95% 1.06-1.50).

**Intervento protettivo: astensione dal fumo a partire dal concepimento**

**Strategie di implementazione dell'intervento protettivo**

Informazione sanitaria indiretta: in previsione di una gravidanza, o nelle prime settimane di gestazione per ridurre i rischi di natura diversa è necessario incoraggiare l'interruzione del fumo; va

quindi offerto un colloquio strutturato di almeno 10-20 minuti con informazioni e consigli personalizzati, corredati da materiale informativo e completato con rinforzi periodici.

**Efficacia della strategia**

Una meta-analisi degli interventi strutturati per far smettere di fumare alle donne incinte indica un'efficacia del 50% (RR=1.50, IC 95% 1.22-1.86). È ipotizzabile ottenere un risultato simile nelle donne che programmano la gravidanza.

**Vantaggi attesi**

La riduzione di nati malformati ottenibile nella popolazione italiana è indicata nella *Tabella II*. È evidente che il vantaggio atteso con un intervento strutturato nel 60% delle donne che programmano la gravidanza è modesto se non viene valutato insieme alla riduzione di altri esiti, tra cui il più rilevante è la riduzione del

IPOTESI DI RIDUZIONE DEI DIFETTI PREVENIBILI CON MAGGIOR APPORTO DI MULTIVITAMINICI			
	Prevalenza	Casi attesi	Riduzione possibile
Difetti del tubo neurale			
Anencefalia	0.6	324/anno	162 (50%)
Spina bifida	0.4	216/anno	108 (50%)
Difetti interventricolari	3.0	1620/anno	324 (20%)
Difetti tronco-conali	1.0	540/anno	108 (20%)
Labio e/o palatoschisi	1.0	540/anno	108 (20%)
Ipo-agenesie degli arti	0.6	324/anno	32 (10%)
Difetti ostruttivi renali	1.0	540/anno	54 (10%)

Tabella I

CASI PREVENIBILI DI ALCUNE MALFORMAZIONI ASSOCIATE AL FUMO DI SIGARETTA						
	RR	FA	Pr	N-Ita	Casi prevenibili (A)	Casi prevenibili (B)
Labio-palatoschisi	1.29	5.8	0.65	351	20.4	6.1
Palatoschisi	1.32	6.4	0.35	189	12.1	3.6
Ipo-agenesie	1.26	5.2	0.55	297	15.4	4.6

RR = rischio relativo; FA = frazione di casi attribuibili al fumo nell'ipotesi di prevalenza del fumo periconcezionale del 20%; Pr (x1000) = prevalenza extra-uterina per 1000 soggetti; N-Ita = numero casi che si verificano in Italia su 540.000 nati/anno; (A) casi prevenibili se tutte le donne che fumano (20%) smettono; (B) casi prevenibili se il 50% delle donne che programmano la gravidanza (60%) smette di fumare, pari al 30% del totale di quelle che fumano.

Tabella II

numero di neonati di basso peso, così come è evidente che l'obiettivo di una società senza fumo è quello che va comunque perseguito con tutti i mezzi.

## DIABETE

### Evidenze di teratogenicità

L'incidenza di malformazioni congenite nelle donne con diabete manifesto è del 7.5-13%, tra 2 e 5 volte superiore a quello della popolazione generale. Le malformazioni più frequenti sono cardiopatie, difetti del SNC e dell'apparato gastro-intestinale, sindrome da regressione caudale.

**Intervento protettivo: stretto controllo metabolico in vista di una gravidanza**

### Efficacia dell'intervento protettivo

L'analisi di 10 studi osservazionali di coorte sull'efficacia del controllo metabolico pregravidico suggerisce una riduzione di malformazioni dal 7.9 al 3.8%. Un recente studio controllato non randomizzato rileva che un controllo metabolico prolungato (2 anni) e intensivo (infusioni sottocutanee di insulina o somministrazioni multiple) prima del concepimento può ridurre ulteriormente il rischio di malformazioni (1 caso su 99).

### Strategie di implementazione dell'intervento protettivo

Programmazione della gravidanza in tutte le donne con diabete manifesto e inizio tempestivo di uno stretto controllo metabolico.

### Efficacia della strategia

Non valutata.

### Vantaggi attesi

Riduzione ulteriore, maggiore di quanto già ottenuto, della quota attribuibile al diabete manifesto. Ammesso un rischio doppio di malformazioni (che hanno una prevalenza extrauterina totale del 3%) e una prevalenza di diabete manifesto del 3 per mille, la frazione di malformazioni ad esso attribuibile e potenzialmente prevenibile è dello 0.3%, pari a 48.6 casi del totale dei 16.200 casi che si verificano in Italia.

## FARMACI TERATOGENI NELLE PRIME SETTIMANE DOPO IL CONCEPIMENTO

Farmaco	Tipo di malformazioni
Anticonvulsivanti in genere	Labio-palatoschisi, cardiopatie, ipospadia, DTN (complessivamente 5%)
- Acido valproico	Spina bifida (1-2%)
- Carbamazepina	Spina bifida (0.5-1%)
Antitumorali in genere	Malformazioni degli arti, SNC, palatoschisi
Aminopterina, methotrexate	Malformazioni degli arti, SNC, cuore (30%)
Benzodiazepine (abuso)	Labio-palatoschisi (0,1%?) Embrio-fetopatia (?)
Litio	Cardiopatie (3-6%), anomalia di Ebstein (1-2%)
Misoprostolo	Difetti da ipovascolarizzazione
Retinoidi	Difetti del SNC, orecchio, facies, timo, cuore (tronco-conali) (38%)
Streptomina e kanamicina	Ipoacusia (6-8%)
Warfarin (difetti)	6°-12° settimana, displasia epifisaria punctata, del SNC (15-25%)

Sono stati esclusi farmaci nocivi allo sviluppo embrio-fetale dopo l'ottava settimana di gestazione: ACE inibitori, amiodarone, amoxidil, ciproterone acetato, FANS, ioduri, ormoni ad azione androgena, penicillamina, tetracicline.

Tabella III

## FARMACI

### Evidenze di teratogenicità

I farmaci indicati nella *Tabella III* sono teratogeni se assunti nelle prime settimane di gravidanza. Nella tabella è anche indicato il tipo di malformazione più comunemente osservato e, quando possibile, la stima della dimensione assoluta del rischio.

### Intervento protettivo:

evitare l'uso di farmaci teratogeni nel periodo periconcezionale

### Danni indotti dall'intervento

Mancato trattamento di condizioni materne che, se non trattate, possono interferire con il normale andamento della gravidanza e dello sviluppo dell'embrione (ad esempio: farmaci anticonvulsivanti nelle donne affette da epilessia).

### Strategie di implementazione dell'intervento

Utilizzare i farmaci teratogeni nelle donne in età fertile solo se la loro effica-

cia attesa sia stata ben dimostrata e non esistano altre alternative. Eseguire test di gravidanza prima dell'inizio del trattamento, raccomandare un metodo efficace di controllo della fertilità. In caso di utilizzo necessario e indispensabile anche in vista di una gravidanza informare la donna dei rischi e delle possibilità di diagnosi prenatale.

### Efficacia della strategia

Non valutata.

### Vantaggi attesi

Una strategia più attenta di quella correntemente attuata in Italia potrebbe permettere di prevenire: a) qualche decina di casi/anno di malformazioni dovute ad anticonvulsivanti (passaggio a monoterapie delle politerapie preconcezionali, uso minimo o più razionale di acido valproico); b) pochi casi di malformazioni dovute ad altri farmaci.

