

ISTITUTO SUPERIORE DI SANITÀ

Convegno Congiunto

**Network Italiano Promozione Acido Folico
per la Prevenzione Primaria di Difetti Congeniti
e Coordinamento Nazionale
dei Registri delle Malformazioni Congenite**

Istituto Superiore di Sanità
Roma, 26 novembre 2010

RIASSUNTI

A cura di
Domenica Taruscio e Pietro Carbone
Centro Nazionale Malattie Rare

ISSN 0393-5620
ISTISAN Congressi
10/C6

Istituto Superiore di Sanità

Convegno Congiunto. Network Italiano Promozione Acido Folico per la Prevenzione Primaria di Difetti Congeniti e Coordinamento Nazionale dei Registri delle Malformazioni Congenite. Istituto Superiore di Sanità. Roma, 26 Novembre 2010. Riassunti.

A cura di Domenica Taruscio e Pietro Carbone

2010, xii, 71 p. ISTISAN Congressi 10/C6

Le valutazioni di efficacia ed impatto della prevenzione rappresentano senza dubbio una priorità nazionale per programmare ed orientare in modo adeguato nuovi interventi preventivi e sanitari. Una priorità, questa, riconosciuta anche a livello della Commissione Europea, che ha recentemente finanziato una Azione Congiunta (Joint Action) sulle Malformazioni Congenite (MC) coordinate da EUROCAT (Network Europeo per la sorveglianza delle MC). L'obiettivo di questa azione è quello di rafforzare a livello europeo la rete di sorveglianza delle MC, di favorire il confronto dei dati epidemiologici raccolti dai diversi registri e di individuare le possibilità e potenzialità della prevenzione primaria in materia di MC. Il Centro Nazionale Malattie Rare è stato recentemente invitato a partecipare a questa Joint Action EUROCAT in qualità di coordinatore delle attività del Work Package (WP) che si occuperà proprio della valutazione della prevenzione primaria delle MC. Il WP prevede come modello operativo la valutazione dell'efficacia degli interventi di promozione dell'Acido Folico per la prevenzione di alcuni difetti congeniti. L'obiettivo finale è quello di definire una posizione di consenso su strategie di prevenzione da includere nei piani e nelle strategie nazionali dei diversi Paesi Membri. Il Convegno Congiunto Network Italiano Promozione AF e Coordinamento dei Registri delle MC si inserisce in questo contesto, con l'obiettivo di promuovere sinergie tra gli operatori attivi nel settore della prevenzione e della sorveglianza.

Parole chiave: Acido folico, Malformazioni congenite, Registri, Prevenzione primaria, Rischio-beneficio

Istituto Superiore di Sanità

Joint Conference. Italian Network Folic Acid Promotion for Congenital Defects Prevention and National Coordination of Congenital Malformations Registers. Istituto Superiore di Sanità. Rome, November, 26, 2010. Abstracts book.

Edited by Domenica Taruscio e Pietro Carbone

2010, xii, 71 p. ISTISAN Congressi 10/C6 (in Italian)

Evaluating the effectiveness and the impact of prevention activities is a national priority for planning health promotion and preventive actions. The evaluation of effectiveness and impact of prevention activities has been recognized as a priority also at the European Commission, which has recently funded a Joint Action on Congenital Malformations (CM), coordinated by EUROCAT (European network of congenital anomalies). The purpose of this activity is to strengthen Europe-wide surveillance network of CM, to facilitate the comparison of epidemiological data collected from several registers and to identify the potentials of primary prevention in the field of CM. The National Centre for Rare Diseases - Centro Nazionale Malattie Rare (CNMR) - was recently invited to participate in this EUROCAT (European Network for surveillance of CM) Joint Action as coordinator of the activity of the Work Package (WP) that focusing on the effectiveness of prevention of CM. The WP will apply as operative model the evaluation of the effectiveness of folic acid promotion in the prevention of some birth defects. The final purpose is to establish a consensus on prevention strategy to be included in European countries national plans. Main goal of Joint Conference of the "Italian Network Folic Acid Promotion" and "National Coordination of CM Registers" is to create synergies between the health prevention services and the CM surveillance systems.

Key words: Folic acid, Congenital malformations, Registry, Primary prevention, Risk-benefit

Responsabile scientifico: Domenica Taruscio

Comitato scientifico del convegno Network Italiano Promozione Acido Folico: Domenica Taruscio, Anna Maria Castellazzi, Francesco Libero Giorgino, Alberto Mantovani, Amanda Neville, Stefania Ruggeri, Gianfranco Tarsitani, Giuseppe Ugolini

Coordinamento dei Registri delle Malformazioni Congenite: Fabrizio Bianchi, Elisa Calzolari, Gioacchino Scarano

Per informazioni su questo documento scrivere a: domenica.taruscio@iss.it

Il Rapporto è disponibile online sul sito di questo Istituto: www.iss.it

Presidente dell'Istituto Superiore di Sanità e Direttore responsabile: *Enrico Garaci*
Registro della Stampa - Tribunale di Roma n. 131/88 del 1° marzo 1988

Redazione: *Paola De Castro, Egiziana Colletta e Patrizia Mochi*
La responsabilità dei dati scientifici e tecnici è dei singoli autori.

© 2010 Istituto Superiore di Sanità (Viale Regina Elena, 299 - 00161 Roma)

INDICE

Programma	iii
Note per la consultazione	vi
Relatori e moderatori	vii
Nota introduttiva	ix
Presentazione	xi
Prima sessione Sorveglianza, valutazione del rischio e prevenzione delle malformazioni congenite	1
Seconda sessione Acido folico e prevenzione di difetti congeniti: conoscenze, attitudini, comportamenti	9
Terza sessione Il ruolo della comunicazione e del <i>counseling</i> periconcezionale per la promozione dell'acido folico	25
Quarta sessione Ricerca scientifica sull'acido folico e sulla eziopatogenesi delle malformazioni congenite	39
Quinta sessione Percorsi diagnostici e terapeutici delle malformazioni congenite: <i>counseling</i> genetico, <i>screening</i> , diagnosi e assistenza	55
Indice degli autori	69

PROGRAMMA

Venerdì 26 novembre 2010

- 9.00 Indirizzo di benvenuto
Enrico Garaci
- 9.10 Nota introduttiva
Romano Marabelli
- 9.20 Il CCM e la prevenzione primaria delle malformazioni congenite
Fabrizio Oleari, Giovan Battista Ascone

Prima sessione

SORVEGLIANZA, VALUTAZIONE DEL RISCHIO E PREVENZIONE DELLE MALFORMAZIONI CONGENITE

Moderatori: Fabrizio Bianchi, Maurizio Clementi

- 9.30 *Sviluppo di strategie trans-nazionali per la sorveglianza e la prevenzione delle malformazioni congenite: la Joint Action EUROCAT*
Domenica Taruscio
- 9.50 *Prevention of neural tube defects by periconceptional folic acid supplementation in Europe*
Hermien de Walle
- 10.20 *Consulenza genetica e riproduttiva nei difetti di chiusura del tubo neurale*
Pietro Cavalli
- 10.40 Discussione
- 10.50 Intervallo

Seconda sessione

ACIDO FOLICO E PREVENZIONE DI DIFETTI CONGENITI: CONOSCENZE, ATTITUDINI, COMPORTAMENTI

Moderatori: Elisa Calzolari, Michele Grandolfo

- 11.00 *Convinzioni e credenze nella prescrizione dell'acido folico nella prevenzione dei difetti del tubo neurale da parte del ginecologo*
Vittorio Unfer

- 11.20 *Aggiornamento dell'indagine conoscitiva sull'utilizzo dell'acido folico in Toscana*
Anna Pierini
- 11.40 *Progetto di promozione attiva dell'acido folico nelle farmacie territoriali in Veneto: dati preliminari sulle conoscenze, attitudini e comportamenti delle donne intervistate*
Paola D'Incau
- 12.00 Discussione in plenaria dei poster assegnati alla sessione

Terza sessione

IL RUOLO DELLA COMUNICAZIONE E DEL COUNSELING PERICONCEZIONALE PER LA PROMOZIONE DELL'ACIDO FOLICO

Moderatori: Francesco Libero Giorgino, Lucia Guidarelli

- 12.30 *La comunicazione del Network Italiano per la Promozione dell'Acido Folico: nel consenso scientifico la chiave di un messaggio efficace per la prevenzione*
Stefania Ruggeri
- 12.50 *Il percorso dell'Associazione Spina Bifida Italia (ASBI) attraverso sensibilizzazione e prevenzione: le campagne di ieri, le speranze di domani*
Maria Cristina Dieci
- 13.10 Discussione in plenaria dei poster assegnati alla sessione
- 13.40 *Intervallo*

Quarta sessione

RICERCA SCIENTIFICA SULL'ACIDO FOLICO E SULLA EZIOPATOGENESI DELLE MALFORMAZIONI CONGENITE

Moderatori: Anna Maria Castellazzi, Alberto Mantovani

- 14.30 *Approccio ecogenetico per la prevenzione delle schisi orofacciali*
Michele Rubini
- 14.50 *La supplementazione periconcezionale di acido folico modula l'espressione genica in modelli murini di cardiopatie congenite teratogeno-indotte*
Laura Diano
- 15.10 Discussione in plenaria dei poster assegnati alla sessione

Quinta sessione

**PERCORSI DIAGNOSTICI E TERAPEUTICI DELLE MALFORMAZIONI
CONGENITE: COUNSELING GENETICO, SCREENING,
DIAGNOSI E ASSISTENZA**

Moderatori: **Gioacchino Scarano, Gianfranco Tarsitani**

- 15.40 *Autopsia per malformazioni fetali dopo interruzione terapeutica di gravidanza:
dati dal Registro delle Malformazioni Congenite della Lombardia*
Giovanna Tagliabue
- 16.00 *Consulenza genetica postnatale nei nati con malformazione congenita alla nascita
in Trentino (anni 1997-2004).*
Silvano Piffer
- 16.20 *Le organizzazioni umanitarie nell'assistenza al trattamento dei pazienti affetti
da malformazioni cranio-maxillo facciali nei Paesi in via di sviluppo:
l'esperienza di Operation Smile*
Domenico Scopelliti
- 16.40 Discussione in plenaria dei poster assegnati alla sessione
- 17.20 Commenti finali e conclusione dei lavori

NOTE PER LA CONSULTAZIONE

Il presente volume raccoglie tutti gli abstract corrispondenti alle presentazioni orali e ai poster che sono stati presentati durante il Convegno Congiunto Network Italiano Promozione Acido Folico per la Prevenzione Primaria di Difetti Congeniti e Coordinamento Nazionale dei Registri delle Malformazioni Congenite.

Per facilitare la consultazione tutti gli abstract sono stati suddivisi per sessione di afferenza. Ciascuna sessione inizia con gli abstract relativi alle presentazioni orali secondo l'ordine previsto nel programma; questi sono seguiti dagli abstract relativi ai poster assegnati alla stessa sessione. Gli abstract relativi ai poster sono individuati con la lettera P prima del titolo e sono in ordine alfabetico secondo il cognome del primo autore. Alla fine del volume è incluso un indice di tutti gli autori di ogni singolo contributo.

RELATORI E MODERATORI

Giovan Battista Ascone	Ufficio X, Salute della donna e dell'età evolutiva, Direzione Generale della Prevenzione Sanitaria, Dipartimento Comunicazione e Prevenzione Ministero della Salute, Roma
Fabrizio Bianchi	Sezione di Epidemiologia e Ricerca sui Servizi Sanitari, Istituto di Fisiologia Clinica, Consiglio Nazionale delle Ricerche, Pisa
Elisa Calzolari	Indagine Malformazioni Emilia Romagna (IMER), Dipartimento di Riproduzione e Accrescimento, Azienda Ospedaliera-Universitaria, Ferrara
Anna Maria Castellazzi	Laboratorio di Immunità e Nutrizione, Dipartimento di Scienze Pediatriche, Università degli Studi, Pavia
Pietro Cavalli	Centro Servizio di Genetica, Azienda Istituti Ospitalieri, Cremona
Maurizio Clementi	Clinica ed Epidemiologica Dipartimento di Pediatria, Azienda Ospedaliera, Padova
Hermien de Walle	Department of Genetics, University of Groningen, The Netherlands
Laura Diano	Dipartimento di Biopatologia e Diagnostica per Immagini, Università degli Studi Tor Vergata, Roma
Maria Cristina Dieci	Associazione Spina Bifida Italia Onlus, Piacenza
Paola D'Incau	Dipartimento di Medicina di Comunità e Sanità Pubblica, Sezione di Farmacologia, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata, Verona
Enrico Garaci	Presidente Istituto Superiore di Sanità, Roma
Francesco Libero Giorgino	Associazione Ginecologi Extra Ospedalieri, Padova
Michele Grandolfo	Già Dirigente di Ricerca del Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute, Istituto Superiore di Sanità, Roma

Lucia Guidarelli	Ufficio V, Nutrizione e Informazione ai Consumatori, Direzione Generale Sicurezza degli Alimenti e Nutrizione, Dipartimento per la Sanità Pubblica Veterinaria, la Nutrizione e la Sicurezza Alimentare, Ministero della Salute, Roma
Alberto Mantovani	Dipartimento di Sanità Pubblica Veterinaria e Sicurezza Alimentare, Istituto Superiore di Sanità, Roma
Romano Marabelli	Dipartimento per la Sanità Pubblica Veterinaria, la Nutrizione e la Sicurezza Alimentare, Ministero della Salute, Roma
Fabrizio Oleari	Direzione Operativa del Centro Nazionale per la Prevenzione e il Controllo delle Malattie (CCM) e Direzione Generale della Prevenzione Sanitaria, Dipartimento di Prevenzione e Comunicazione, Ministero della Salute, Roma
Anna Pierini	Sezione di Epidemiologia e Ricerca sui Servizi Sanitari, Istituto Fisiologia Clinica, Consiglio Nazionale delle Ricerche, Pisa
Silavano Piffer	Osservatorio Epidemiologico, Azienda Provinciale per i Servizi Sanitari, Trento
Michele Rubini	Sezione di Genetica Medica, Dipartimento di Medicina Sperimentale e Diagnostica, Università degli Studi, Ferrara
Stefania Ruggeri	Istituto Nazionale di Ricerca per gli Alimenti e la Nutrizione, Roma
Gioacchino Scarano	Unità Operativa Complessa di Genetica Medica, Azienda Ospedaliera G. Rummo, Benevento
Domenico Scopelliti	Direzione Scientifica della Fondazione Operation Smile Italia Onlus, Roma
Giovanna Tagliabue	Fondazione IRCCS, Istituto Nazionale dei Tumori, Milano
Gianfranco Tarsitani	Dipartimento di Salute della Donna e Medicina Territoriale, Università di Roma Sapienza, Roma
Domenica Taruscio	Centro Nazionale Malattie Rare, Istituto Superiore di Sanità, Roma
Vittorio Unfer	Gynecology Association Unfer Costabile (A.G.UN.CO), Obstetrics and Gynecology Centre, Roma

NOTA INTRODUTTIVA

L'acido folico è una vitamina del gruppo B, denominata vitamina B9, costituita da tre componenti: pteridina, acido p-aminobenzoico ed acido glutammico e come altre vitamine non è sintetizzabile dall'organismo, ma deve essere assunta, sottoforma di folati, attraverso l'alimentazione. I folati si trovano in abbondanza nelle verdure a foglie verdi come gli spinaci, i broccoli, i broccoletti di rapa, gli asparagi e la lattuga, nei legumi come i fagioli e i piselli, nei cereali, nel lievito di birra, in alcuni frutti come arance, fragole, nocciole e kiwi. Particolare attenzione bisogna prestare anche alla conservazione e ai processi di cottura e preparazione dei cibi che possono diminuire la concentrazione di questa vitamina. Infatti, le verdure fresche in foglia, conservate a temperatura ambiente, possono perdere fino al 70% del loro contenuto di folati in tre giorni e perdite considerevoli si verificano anche per diluizione nell'acqua di cottura fino al 95% o per esposizione al calore. Modeste quantità sono presenti invece nel tuorlo d'uovo, nelle barbabietole, nel riso, nel pane e nella pasta. Negli ultimi anni l'attenzione si è concentrata sugli effetti derivati da carenze di questa vitamina sulla salute umana. In carenza di folati può verificarsi un accumulo di omocisteina per mancanza diretta o indiretta di metiltetraidrofolato. Le cellule che si dividono rapidamente sono particolarmente vulnerabili ad una mancanza di folati e di vitamina B12. Tale *deficit* determina una difettosa sintesi del DNA nelle cellule che si dividono, particolarmente evidente nell'adulto con una riduzione dell'attività midollare e conseguente sviluppo di anemia megaloblastica e nell'embrione con un incremento del rischio di malformazioni congenite. La carenza di acido folico nelle prime fasi della gravidanza aumenta il rischio di malformazione del feto, in particolare di Difetti del Tubo Neurale (DTN) come la spina bifida e l'anencefalia e, in misura minore, altre malformazioni congenite quali le cardiopatie congenite, le labiopalatoschisi, i difetti del tratto urinario, le ipoagenesie degli arti, l'onfalocele e l'atresia anale. La carenza di acido folico è uno dei *deficit* vitaminici più comuni e può essere conseguente a diversi fattori: inadeguata introduzione, aumentato fabbisogno, alterato assorbimento e metabolismo, assunzione di farmaci. Il fabbisogno giornaliero dell'adulto è di circa 0,2 mg; tale fabbisogno raddoppia durante la gravidanza dal momento che il feto attinge dalle riserve materne per il proprio sviluppo. Pertanto tra gli interventi efficaci di prevenzione primaria delle malformazioni congenite, è utile raccomandare a tutte le donne in età fertile che programmano una gravidanza e comunque non la escludono, di aumentare l'assunzione di questa vitamina nel periodo periconcezionale, iniziare almeno un mese prima del concepimento e continuare per tutto il primo trimestre di gravidanza, attraverso una supplementazione di acido folico in forma galenica. Va inoltre ricordato che una riduzione nell'assorbimento di acido folico e/o un conseguente aumento del suo fabbisogno possono verificarsi come conseguenza di diverse patologie: ad esempio il diabete insulino dipendente e le patologie correlate a malassorbimento (es. celiachia), ma anche in conseguenza ad un elevato consumo di alcool. Studi condotti in diversi Paesi, hanno evidenziato l'efficacia dell'acido folico come intervento di prevenzione primaria. In complesso, studi clinici controllati randomizzati e studi di coorte con controlli, hanno stimato una riduzione relativa del rischio di ricorrenza di DTN del 75%-80%. Il periodo della gravidanza e dell'allattamento sono particolarmente critici dal punto di vista alimentare-dietetico, dal momento che la dieta incide in modo fondamentale sulla salute

sia della madre sia del bambino. Per ottimizzare lo stato di salute di una donna in gravidanza e per ridurre il rischio di malformazioni o malattie del nascituro è fondamentale che la madre raggiunga uno stato nutrizionale ottimale, prima, durante e dopo il periodo gestazionale. Pertanto è fondamentale raccomandare alle donne in età fertile di seguire sempre un'alimentazione corretta ed equilibrata ricca di frutta e verdura e in particolare alle donne che stanno programmando di integrare l'*intake* alimentare con supplementi a base di acido folico. Il Ministero, è da sempre particolarmente attento alle tematiche inerenti la promozione della corretta alimentazione e l'educazione alimentare in tutte le fasce d'età sin dall'infanzia e tra esse quella di aumentare l'introito dei folati attraverso l'alimentazione. Tra le varie iniziative intraprese, merita particolare attenzione il Network Italiano Promozione Acido Folico per la prevenzione primaria di alcuni difetti congeniti.

Dott. Romano Marabelli
*Direzione Generale della Sanità Veterinaria e degli Alimenti,
Ministero della Salute, Roma*

PRESENTAZIONE

LA SINERGIA TRA IL NETWORK ITALIANO PROMOZIONE ACIDO FOLICO E IL COORDINAMENTO NAZIONALE DEI REGISTRI DELLE MALFORMAZIONI CONGENITE

Nel corso dell'ultimo decennio le Malformazioni Congenite (MC) hanno assunto una posizione di primario interesse in campo socio-sanitario dovuto sia al ruolo predominante delle MC come causa di mortalità infantile, sia all'incremento percentuale delle MC come causa della morbosità infantile e grave patologia cronica. L'eziologia di circa un terzo delle MC è tutt'oggi sconosciuta e per la maggior parte di esse è ipotizzata una eziologia multifattoriale (complesse interazioni tra fattori genetici e ambientali). Inoltre, negli ultimi anni sono sempre più numerosi gli studi che dimostrano e/o forniscono indicazioni di sospetto sul ruolo dei fattori esogeni nuovi ed emergenti (agenti infettivi, prodotti chimici, farmaci, inquinanti ambientali) nelle eziopatogenesi di diversi difetti congeniti. In relazione all'incertezza delle cause eziologiche ed alle complesse interazioni tra fattori di rischio ambientale e polimorfismi genetici, la prevenzione diventa uno strumento fondamentale. L'efficacia di interventi preventivi è però strettamente legata ad una approfondita conoscenza del fenomeno sanitario. Gli interventi di prevenzione mirati alla promozione della salute riproduttiva e della prevenzione dei difetti congeniti e delle malattie genetiche, che sono già almeno in parte attuati dal SSN sono: i) campagne per migliorare la consapevolezza e la conoscenza sugli effetti preventivi dell'impiego dell'Acido Folico (AF); ii) la vaccinazione di massa contro la rosolia; iii) le campagne condotte sui rischi legati al fumo di sigaretta e all'alcol; iv) la normativa per la tutela della gestante lavoratrice; v) servizi di consulenza genetica pre e periconcezionale; vi) i rischi legati all'assunzione di alcuni farmaci in gravidanza; vii) *screening* pre-natali e neonatali. Oggi conosciamo poco di quanto siano realmente efficaci questi programmi di prevenzione, e soprattutto non sappiamo fino a che punto questi raggiungono le donne più a rischio di avere un neonato colpito da un difetto congenito. Conoscere l'efficacia, l'impatto e la ricaduta pratica di queste strategie di prevenzione assume un ruolo fondamentale per ottimizzare interventi e orientare le strategie sanitarie per la prevenzione dei difetti congeniti (programmazione e spesa sanitaria). La disponibilità di dati di prevalenza dei difetti congeniti attraverso il monitoraggio continuo delle nascite nelle varie realtà del Paese, e per diversi periodi di tempo, rappresenta in questo senso una grande risorsa. Attualmente, in Italia sono attivi diversi registri regionali-locali delle MC. Questi registri coprono una parte del territorio nazionale riuscendo complessivamente a coprire circa 200.000 nati/anno (45% delle nascite in Italia). Fino ad oggi questi Registri hanno fornito importanti dati di incidenza delle MC alla nascita; inoltre hanno permesso di sviluppare studi analitici *ad hoc* per la ricerca sulle cause eziologiche delle malattie o studi epidemiologici per studiare specifici fattori di rischio. Attualmente il loro ruolo si va sempre più espandendo a costituire un supporto fondamentale per la programmazione e valutazione di progetti di prevenzione, primaria e secondaria diagnosi e cura delle patologie trattate. Nel 2008 il Centro Nazionale Malattie Rare (CNMR) ha avviato una collaborazione con i registri regionali delle MC, ISTAT e l'Ufficio di Statistica del Ministero della Salute. L'obiettivo principale di questo gruppo di lavoro è stato quello di costituire un Gruppo di Coordinamento Nazionale per la

sorveglianza delle MC, attraverso la creazione di un piattaforma per la condivisione dei dati epidemiologici sulle MC raccolti dai singoli registri regionali-locali e la loro integrazione con altri sistemi informativi correnti sulle Malformazioni Congenite (SDO, Cedap, ecc.). La condivisione e la sinergia tra le varie competenze ed esperienze presenti nel Gruppo di Coordinamento intende innanzitutto favorire un alto livello di qualità dell'informazione raccolta dai singoli registri. Inoltre, la disponibilità di un archivio nazionale delle MC potrà rappresentare un importante e fondamentale strumento per monitorare e studiare l'andamento della frequenza di questi eventi e per contribuire a formulare ipotesi sui fattori etiologici e di rischio. Allo stesso tempo, questo archivio potrà offrire una piattaforma comune per valutare l'impatto di campagne mirate di prevenzione dei difetti congeniti. Il modello di prevenzione dei difetti congeniti mediante supplementazione con AF rappresenta in questo contesto un terreno prioritario di studio e valutazione. In particolare, attraverso la sorveglianza delle MC acido folico-sensibili si potrà comprendere quanto e in che modo le attività promosse e sostenute dal Network Italiano Promozione AF (quali ad esempio le campagne condotte per migliorare la consapevolezza e la conoscenza sugli effetti preventivi dell'utilizzo dell'AF) abbiano determinato un decremento misurabile e significativo dell'incidenza di queste patologie malformative. Si realizza in tal modo una forte sinergia tra la rete dei registri delle MC (sorveglianza e monitoraggio degli esiti) e il Network AF (prevenzione primaria). L'attività dei registri di patologia viene quindi messa al servizio della prevenzione e in particolare, i registri attraverso la loro attività di sorveglianza delle MC e la misura degli andamenti nel tempo e nello spazio di specifici esiti malformativi diventano un elemento essenziale ed irrinunciabile per valutare l'efficacia di azioni di prevenzione primaria (potenziamento dei fattori protettivi e allontanamento dei fattori di rischio) e di prevenzione secondaria (attività di *screening*), di cui oggi conosciamo ben poco in termini di efficacia ed impatto sulla salute. Queste valutazioni di efficacia e impatto rappresentano senza alcun dubbio una priorità nazionale, in quanto strumento essenziale per programmare ed orientare in modo adeguato eventuali nuovi e più mirati interventi di prevenzione delle MC e di conseguenza anche le spese in materia salute pubblica. Una priorità questa riconosciuta anche a livello della Commissione europea, che ha recentemente finanziato una Azione Congiunta (*Joint Action*) sulle MC, coordinata da EUROCAT (Network Europeo per la sorveglianza delle MC). L'obiettivo di questa azione è quello di rafforzare a livello europeo la rete di sorveglianza delle MC, di favorire il confronto dei dati epidemiologici raccolti dai diversi registri e di individuare le possibilità e potenzialità della prevenzione primaria in materia di MC. Il CNMR è stato invitato a partecipare a questa *Joint Action* in qualità di coordinatore delle attività del *work package* che si occuperà della valutazione della prevenzione primaria delle MC e che prevede come modello operativo la valutazione dell'efficacia degli interventi di promozione dell'AF per la prevenzione di alcuni difetti congeniti. Il Convegno Congiunto Network Italiano AF e il Coordinamento dei Registri delle MC intende quindi inserirsi in questo contesto, promuovendo sinergie tra questi due universi: prevenzione e sorveglianza.

Domenica Taruscio, Pietro Carbone
Centro Nazionale Malattie Rare, Istituto Superiore di Sanità, Roma

Prima sessione

**Sorveglianza, valutazione del rischio e prevenzione
delle malformazioni congenite**

Moderatori

Fabrizio Bianchi, Maurizio Clementi

SVILUPPO DI STRATEGIE TRANS-NAZIONALI PER LA SORVEGLIANZA E LA PREVENZIONE DELLE MALFORMAZIONI CONGENITE: LA JOINT ACTION EUROCAT

Domenica Taruscio, Pietro Carbone
Centro Nazionale Malattie Rare, Istituto Superiore di Sanità, Roma

Sono numerose le Malformazioni Congenite (MC) che, considerata la loro prevalenza nella popolazione, rientrano tra le Malattie Rare (MR). In Italia le MC costituiscono infatti uno dei gruppi di patologie che sono state incluse nell'allegato del Decreto Ministeriale "Regolamento di istituzione della rete nazionale delle malattie rare e di esenzione dalla partecipazione al costo delle relative prestazioni sanitarie" (DM 279/01).

A livello europeo le MC hanno assunto una posizione di primario interesse da quando, nel giugno del 2009, il Consiglio dell'Unione Europea ha approvato la raccomandazione sulle Malattie Rare (<http://www.iss.it/binary/cnmr/cont/councilReccomandation.pdf>) indicando tra le priorità la necessità da parte dei registri di patologia di lavorare in sinergia mettendo in comune competenze e conoscenze. In particolar modo viene fatto esplicito riferimento alla necessità di condividere esperienze e conoscenze per il miglioramento dei sistemi di Codificazione e Classificazione delle MR, per confrontare i dati epidemiologici a livello europeo, e per individuare le possibilità e potenzialità della prevenzione primaria.

Alla luce di queste indicazioni il Network EUROCAT (*European Congenital Anomalies Surveillance Network* - attivo dal 1979, riunisce 38 registri di MC in 21 Paesi, ed è in grado di sorvegliare circa 1,5 milioni di nascite/anno) nel 2010 ha presentato alla Commissione europea una domanda di finanziamento per una *Joint Action* (JA) incentrata sulle MC e che intende inserirsi nel panorama delle azioni europee in materia di MR.

La JA è uno strumento giuridico (previsto ai sensi del titolo V del Trattato dell'Unione Europea - *Common Foreign and Security Policy*, CFSP), finalizzato a formalizzare e finanziare azioni coordinate da parte degli Stati Membri. Questi si impegnano a mettere a disposizione una serie definita di risorse (risorse umane, *know-how*, finanziamenti, attrezzature, ecc.) al fine di raggiungere obiettivi specifici fissati dal Consiglio dell'Unione Europea. La JA intende in questo modo sviluppare lo scambio attivo di informazioni e conoscenze tra gli Stati Membri dell'UE per lo sviluppo di strategie condivise trans-nazionali. Nello specifico la JA EUROCAT intende sostenere e rafforzare innanzitutto il sistema di sorveglianza delle MC al fine di creare un *Annual prevalence data system* per 90 sottogruppi di anomalie congenite. Questo sistema, attraverso la produzione di dati epidemiologici accurati sulle MC, ha come obiettivi: i) fornire degli avvisi tempestivi di possibili esposizioni a farmaci o ad altri agenti teratogeni ambientali durante la gravidanza; ii) valutare l'efficacia di azioni di prevenzione primaria e l'impatto/efficacia di modelli di prevenzione secondaria quali gli *screening* pre e post-natali.

Le attività della JA sono articolate in 9 *Work Package* (WP). Il WP7 in particolare ha come obiettivo principale quello di formulare e includere nei piani e nelle strategie nazionali per le MR alcune raccomandazioni per la prevenzione primaria delle MC e al

contempo di definire proposte per la valutazione di efficacia e impatto dei programmi di prevenzione. Sono poche le malattie rare per le quali la prevenzione primaria è possibile, tuttavia, misure di prevenzione primaria per alcune malattie rare sono state adottate in vario modo da diversi Paesi Membri dell'UE (ad esempio la prevenzione dei Difetti del Tubo Neurale - DTN - con supplementazione di acido folico).

La prevenzione primaria delle malattie rare viene considerata a livello europeo una priorità, e la Commissione Europea ha indicato urgente stabilire per quali e quante MR sia possibile attuare misure primarie di prevenzione con successo.

Il Centro Nazionale Malattie Rare (CNMR - www.iss.it/cnmr) dell'ISS coordina dal 2004 le attività del "Network Italiano promozione AF per la Prevenzione Primaria delle MC". Inoltre dal 2008 il CNMR coordina il progetto europeo EUROPLAN (www.europlanproject.eu), il cui obiettivo principale è di elaborare raccomandazioni per la realizzazione di piani e strategie sulle MR nei vari Paesi Membri. In riferimento a queste attività il CNMR, avendo sviluppato in questi anni numerose competenze scientifiche anche in materia di prevenzione primaria, è stato invitato da partecipare alla JA EUROCAT come coordinatore del WP 7.

Obiettivo primario di questo WP è di realizzare un attento censimento delle iniziative di sanità pubblica (settoriali ed intersettoriali) per la prevenzione primaria dei difetti congeniti nei Paesi partecipanti alla JA, con particolare riferimento a:

- sicurezza alimentare, nutrizione, compresa la promozione di sane abitudini alimentari;
- prevenzione di infezioni materne infettive quali rosolia, toxoplasmosi, ecc;
- regolamenti in materia di potenziali teratogeni (ambiente, lavoro, prodotti farmaceutici);
- azioni su determinanti di salute legati allo stile di vita (attività fisica, fumo, alcool, droghe ricreative ecc.);
- contenimento e controllo di determinanti di salute socio-economici e culturali.

In riferimento a questo ultimo aspetto verranno prese in esame le politiche sociali nazionali, a supporto della salute riproduttiva e alla procreazione responsabile con particolare attenzione anche alla fasce di popolazione economicamente e socialmente più svantaggiate e verso le minoranze etnico-linguistiche.

Un focus specifico del WP7 sarà la prevenzione dei DTN attraverso l'assunzione di acido folico. Le iniziative nazionali in materia di acido folico e la relativa valutazione di efficacia (cambiamenti sulle conoscenze, attitudini e comportamenti nelle popolazioni e tra gli operatori sanitari sull'AF) e di impatto (*trend* decrescenti della prevalenza dei DTN) di queste azioni saranno esaminate con particolare attenzione, al fine di utilizzare proprio il modello dell'acido folico per lo sviluppo di posizioni di consenso tra i Paesi Membri anche per tutte le altre azioni di prevenzione delle MC.

Il Network Italiano Promozione AF per la Prevenzione Primaria di Difetti Congeniti rappresenta in questo contesto il modello di riferimento per il nostro Paese.

Il Network infatti è nato nel 2004 proprio dalla volontà condivisa di promuovere e sostenere in modo sinergico e coordinato la "Raccomandazione ufficiale per prevenzione primaria dei difetti congeniti mediante AF" (www.iss.it/binary/acid/cont/raccomandazione.1154944407.pdf).

Il Network, coordinato dal Centro Nazionale Malattie Rare (CNMR) dell'Istituto Superiore di Sanità nel 2010 ha superato le 200 adesioni, tra cui il Dipartimento di Sanità Pubblica Veterinaria e Sicurezza Alimentare (Dip. SPVSA) dell'ISS, l'INRAN, i Registri

regionali ed interregionali delle malformazioni congenite, università, ospedali, Asl e associazioni di pazienti. La sinergia tra queste diverse realtà ha permesso in questi anni l'attuazione di strategie di promozione dell'acido folico e di un corretto apporto alimentare di folati, in accordo con l'evoluzione dell'argomento a livello europeo ed internazionale.

Dopo 6 anni di attività, il Network ha promosso la diffusione sul territorio nazionale di oltre 250.000 depliant e libretti divulgativi sull'acido folico e circa 20.000 poster sono stati esposti nell'ambito di convegni organizzati dalle principali società scientifiche di ginecologia ed ostetricia e presso farmacie, ospedali e altre strutture sanitarie.

Una delle principali attività che sono state sviluppate nel 2010 è la realizzazione di un Manuale per Formatori in collaborazione con l'Ufficio Relazione Esterne dell'ISS. Questo prodotto nasce dall'esperienza maturata dal CNMR nell'ambito del Corso di Formazione a Distanza "Prevenzione primaria dei difetti congeniti". Il corso, a cui hanno partecipato oltre 1.000 professionisti sanitari, ha sviluppato come tematica principale la prevenzione primaria delle MC con AF. Questo manuale intende rappresentare uno strumento che assiste e guida i formatori all'organizzazione di un programma di formazione in PBL (*Problem Based Learning*) sulla prevenzione delle MC con acido folico, capitalizzando, in tal modo, l'investimento formativo fatto in questi anni dal CNMR e dal Network Italiano AF. Il grande elemento di novità introdotto nel manuale è quello della comunicazione efficace della prassi di supplementazione: la supplementazione periconcezionale viene vista come elemento centrale, ma non unico, di una strategia che comprende non solo l'incremento delle conoscenze (il sapere), ma anche e soprattutto la modifica di atteggiamenti (il saper essere), e l'adozione conseguente di comportamenti (il saper fare). L'obiettivo finale che si intende raggiungere con il manuale è quindi di promuovere attraverso gli operatori sanitari l'*empowerment* delle donne nella gestione autonoma e consapevole della propria salute e della salute del proprio bambino.

Un obiettivo rilevante raggiunto in questi anni dal Network è stato quello di aver affrontato con rigore scientifico e di aver attivamente partecipato al dibattito nazionale ed internazionale sulla sicurezza di un incremento non controllato dell'assunzione di acido folico nell'intera popolazione (attraverso programmi di fortificazione). In questo contesto il Network ha contribuito mediante i suoi esperti alla stesura del documento "*ESCO (Efsa Scientific COoperation) Working Group Report on Analysis of Risks and Benefits of Fortification of Food with Folic Acid*" dell'Autorità Europea per la Sicurezza Alimentare (EFSA - *European Food Safety Authority*), in cui vengono evidenziate le attuali lacune conoscitive e le difficoltà sulla valutazione rischio-beneficio, e viene quindi suggerita l'adozione di atteggiamenti di cautela (e quindi la supplementazione mirata al target delle donne fertili, piuttosto che la fortificazione generalizzata) (www.efsa.europa.eu/it/scdocs/doc/3e.pdf).

Molto preziose, infine, sono state le sinergie e collaborazioni instaurate con alcune associazioni e società scientifiche. Le collaborazioni con l'Associazione Mogli Medici Italiani (AMMI), con la Società Italiana di Fitoterapia e Integratori in Ostetricia e Ginecologia (SIFIOG), con l'Associazione dei ginecologi extra-ospedalieri (AGEO) e con la Società Italiana di Pediatria (SIP). Queste collaborazioni hanno portato alla pubblicazione di diversi articoli che sostengono: i) l'importanza di promuovere tra le donne che programmano una gravidanza corrette prassi di supplementazione; ii) il fondamentale contributo in questo processo di iniziative divulgative/informative verso tutte le donne in età fertile da parte degli specialisti in ginecologia ed ostetricia, dei medici di medicina generale e dei pediatri di libera scelta.

Le attività realizzate in collaborazione con il Movimento Spontaneo dei Farmacisti Italiani (MSFI) hanno inoltre permesso di avviare un percorso di coinvolgimento attivo della categoria dei farmacisti nella promozione della supplementazione con AF attraverso la farmacia territoriale.

Infine di grande rilevanza è il riconoscimento internazionale che il Network Italiano Promozione Acido Folico ha ricevuto da parte del Network Europeo per la Sorveglianza delle MC (EUROCAT). Le attività di studio e ricerca scientifica e l'impegno profuso per una promozione efficace dell'acido folico attraverso attività formative ed informative promosse dal Network Italiano Promozione Acido dal 2004 ad oggi, sono state infatti oggetto di pubblicazione nello *Special Report 2009: Prevention of Neural Tube Defects by Periconceptional Folic Acid Supplementation in Europe* edito da EUROCAT (*Part IIB - Country Specific Chapters* <http://www.eurocat-network.eu/content/Special-Report-NTD-3rdEd-Part-IIB.pdf>).

PREVENTION OF NEURAL TUBE DEFECTS BY PERICONCEPTIONAL FOLIC ACID SUPPLEMENTATION IN EUROPE

Hermien de Walle (a), Lenore Abramsky (b), EUROCAT Folic Acid Working Group (c)
(a) *Department of Genetics, University of Groningen, The Netherlands*
(b) *Perinatal Public Health Unit, Department of Medical and Community Genetics,
Imperial College of Science, Technology, and Medicine, London, UK*
(c) *EUROCAT Central Registry, University of Ulster, N-Ireland*

Objective. In the beginning of the nineties it became clear from the MRC study and the Hungarian study of Czeizel that folic acid had a preventive effect on Neural Tube Defects (NTDs). We wanted to assess the effect of these findings on prevalence rates of NTDs across Europe by using the EUROCAT (European Surveillance of Congenital Anomalies www.eurocat-network.eu) network of malformation registries.

Methods. Twenty one malformation registries were included and provided prevalence data on NTDs from 1980 to 2007, as well as information on policy and practice of periconceptional folic acid supplementation, dietary advice, food fortification and women's knowledge about the advice and compliance with recommendations. Registries can not only analyse the live birth prevalence, which obviously decreases because of terminations following prenatal diagnosis, but also the total prevalence rates of NTDs by including stillbirths and terminations for fetal abnormality, which should change by primary prevention measures.

Results. In all countries, only a minority of women were found to have taken folic acid supplements during the entire periconceptional period. The highest uptake rates were found in countries with official health education initiatives. The total prevalence for anencephaly for all registries decreased significantly from 1992 onwards, but not spina bifida.

Conclusions. The potential for preventing NTDs by periconceptional folic acid supplementation is still far from being fulfilled in Europe. In order to achieve a reduction in NTD prevalence, new efforts are needed in all countries to implement a combined strategy to increase folate status by dietary means, increase uptake of folic acid supplements periconceptionally, and to increase availability and identification of fortified foods. The large majority of NTD pregnancies are now terminated, rendering them invisible to all but the family affected. Therefore it is an immense challenge to convince those involved in public health to replace termination of pregnancy by primary prevention.

CONSULENZA GENETICA E RIPRODUTTIVA NEI DIFETTI DI CHIUSURA DEL TUBO NEURALE

Pietro Cavalli (a), Carlo Poggiani (b)

(a) Centro Servizio di Genetica, Azienda Istituti Ospitalieri, Cremona

(b) Divisione di Pediatria, Azienda Istituti Ospitalieri, Cremona

I Difetti di chiusura del Tubo Neurale (DTN) vengono correntemente considerati condizioni multifattoriali, per le quali il Rischio di Ricorrenza (RR) è stimato attorno al 3%-5% (valore che corrisponde ad almeno 50 volte il rischio della popolazione generale). Tuttavia nella valutazione del rischio di coppia debbono venire considerati anche i casi di DTN associati a condizioni mendeliane, (RR sino al 50%); le condizioni cromosomiche indagabili con citogenetica convenzionale (RR=0,5%-1% per aneuploidie) ma anche a livello molecolare (RR sino al 50%). Esistono infine casi di DTN associati a condizioni teratogene, per le quali il RR non è esattamente calcolabile, ma che può essere sensibilmente modificato e ridotto da un corretto intervento medico-clinico. Altre condizioni (sub)cliniche, non specificatamente teratogene quali il malassorbimento intestinale ed il *deficit* di micronutrienti (folati, B12, Zinco, inositolo), debbono essere prese in ulteriore considerazione.

Allo scopo di migliorare la *performance* del *risk assessment* (RR) dei DTN, è necessario ricorrere ad una loro classificazione che tenga conto non tanto delle caratteristiche anatomiche della lesione (necessaria per la valutazione prognostica) quanto delle caratteristiche cliniche del paziente ed in particolare della presenza di anomalie associate. Il fatto però che la maggior parte delle gravidanze affette venga interrotta ad un tempo gestazionale medio di 17 settimane rende spesso difficile il corretto impiego di questa classificazione. La risposta alla supplementazione periconcezionale con acido folico viene utilizzata nella classificazione OMIM come elemento nosologico, tuttavia questo dato è utilizzabile solo "a posteriori", dopo una gravidanza risultata affetta nonostante una corretta assunzione di acido folico.

Lo studio di polimorfismi in geni coinvolti in *pathway* dei folati, suggerito dalle LLGG USA potrebbe venire utilizzato non tanto per definire il RR totale, quanto per discriminare i casi sensibili da quelli resistenti all'acido folico e pilotare quindi le scelte di supplementazione periconcezionale. Viene quindi discussa una classificazione dei DTN basata sulla loro eziologia, sugli aspetti clinici e sull'approccio preventivo, tenendo conto che nella prevenzione dei DTN folato-resistenti l'impiego di inositolo si è dimostrato a oggi un intervento efficace, tollerabile e sicuro. Questa classificazione è facilmente utilizzabile nella consulenza genetica o riproduttiva di coppie con precedenti gravidanze affette, sia per la corretta definizione del RR, sia per progettare un più efficace intervento profilattico. Viene inoltre presentata una serie di interventi clinici e di laboratorio utile a definire la classificazione proposta e relativa ad un migliore inquadramento clinico-diagnostico dei DTN.

Seconda sessione

**Acido folico e prevenzione di difetti congeniti:
conoscenze, attitudini, comportamenti**

Moderatori

Elisa Calzolari, Michele Grandolfo

CONVINZIONI E CREDENZE NELLA PRESCRIZIONE DELL'ACIDO FOLICO NELLA PREVENZIONE DEI DIFETTI DEL TUBO NEURALE DA PARTE DEL GINECOLOGO

Vittorio Unfer (a), Silvia Buffo (b)

(a) *Gynecology Association Unfer Costabile, Obstetrics and Gynecology Centre, Roma*

(b) *Casa di Cura Neuropsichiatrica Colle Cesarano, Tivoli, Roma*

Il 15 maggio 2008 si è costituita a Roma la Società Italiana di Fitoterapia e Integratori in Ostetricia e Ginecologia (SIFIOG) della quale mi onoro essere il 1° Presidente. Tra gli obiettivi della nostra Società vi è sicuramente il bisogno di fornire fonti di informazione obiettive nel controverso e confuso campo degli integratori e fitoterapici e di rappresentare un punto di riferimento in grado di valutare le evidenze scientifiche disponibili ed incoraggiare la ricerca con gli stessi criteri utilizzati oggi per il farmaco etico.

Una delle nostre iniziative è stata quella di valutare la prescrizione (per convinzione e credenza) dell'acido folico per la prevenzione dei *Neural Tube Defects* (NTDs) nella pratica clinica Ostetrica. L'indagine è stata condotta su 2.000 ginecologi equamente distribuiti nelle diverse regioni Italiane.

I Risultati hanno evidenziato che l'acido folico viene prescritto indifferentemente in forma farmaceutica o di integratore alimentare. Meno del 30% degli intervistati "crede" alla sua reale utilità. Solo il 25% lo prescrive nel giusto periodo di gestazione. Il 95% è convinto che la supplementazione di acido folico possa prevenire tutti i NTDs. Pochi sanno che l'acido folico è un prodotto di sintesi in stato ossidativo, monoglutammato, che per funzionare deve essere ridotto e trasformato in diidrofolato prima (DHF) poi in tetraidrofolato (THF) per via dell'enzima diidrofoloreductasi (DHFR), ed infine in 5-metiltetraidrofolato (5-MTHF) per via dell'enzima metiltetraidrofoloreductasi (MTHFR). Questa tappa è necessaria affinché possa essere trasportato nel plasma e quindi raggiungere i tessuti. In particolare MTHFR trasforma 5,10-MTHF, un precursore della sintesi degli acidi nucleici, in 5-MTHF, il substrato che dona il suo gruppo metile (diventando così THF) all'omocisteina, che così diventa metionina (reazione biologica fondamentale per l'organismo).

In Italia è presente un polimorfismo del gene che codifica per l'enzima in oggetto, variabile tra il 15 e 20%. Da ciò ne consegue che il 15-20% della popolazione non è in grado di trasformare l'acido folico nel substrato necessario all'organismo, né tantomeno di espletare la funzione chiave di donatore di metili, utile per la formazione di metionina e per l'abbassamento dell'omocisteina. In questi casi è necessaria la supplementazione direttamente con 5-MTHF, folato biologicamente attivo e disponibile, nel quale si deve trasformare l'acido folico per espletare la sua funzione.

È altrettanto poco noto che la supplementazione di Myo-inositolo è in grado, nella maggioranza dei casi, di evitare i NTDs acido folico resistenti.

Oggi è il momento di lavorare insieme per cambiare le false "CONVINZIONI E CREDENZE!!!"

AGGIORNAMENTO DELL'INDAGINE CONOSCITIVA SULL'UTILIZZO DELL'ACIDO FOLICO IN TOSCANA

Anna Pierini (a), Fabrizio Minichilli (a), Elisa Battistelli (b), Beatrice Pallari (b), Dianora Torrini (b), Fabrizio Bianchi (a)

*(a) Sezione di Epidemiologia e Ricerca sui Servizi Sanitari, Istituto Fisiologia Clinica,
Consiglio Nazionale delle Ricerche, Pisa*

(b) Registro Toscano Difetti Congeniti, Pisa

L'azione positiva dell'Acido Folico (AF) nella prevenzione di alcuni difetti congeniti, ormai consolidata per i Difetti del Tubo Neurale (DTN), è stata confermata anche per altre anomalie congenite, in particolare del cuore (difetti conotruncali e dei setti) e orofacciali (schisi del palato e/o del labbro), seppure con minore forza.

Sulla base di questi risultati il Network Italiano Promozione Acido Folico, istituito nel 2004 e coordinato dall'ISS, ha elaborato e diffuso la raccomandazione per le donne in età fertile di assumere regolarmente almeno 0,4 mg al giorno di AF nel periodo periconcezionale. Nei Paesi occidentali, la percentuale di donne che hanno sentito parlare di AF, o che conoscono il suo effetto preventivo in particolare nei confronti dei DTN, così come il periodo durante il quale l'assunzione di AF risulta efficace, è molto variabile ed è associata ad un livello di istruzione elevato, alla programmazione della gravidanza, all'età più avanzata, alla etnia caucasica, al reddito più elevato.

Nell'ambito del Progetto "Registro Nazionale Malattie Rare" (Convenzione stipulata tra ISS e International Centre for Birth Defects), nel periodo compreso tra febbraio e aprile 2002, è stato condotto in Toscana uno studio per la valutazione dello stato di conoscenza ed utilizzo dell'AF. Sono state intervistate 1.066 donne che hanno partorito con esito normale. Dai risultati è emersa una assunzione corretta di AF solamente in 61 donne, pari al 5,7% del campione intervistato, 546 donne (51,2%) hanno dichiarato assunzione di AF in un periodo non efficace a fini di prevenzione, mentre 452 donne non avevano utilizzato AF in alcun periodo. Per l'aggiornamento dello stato di conoscenze e di utilizzo dell'AF in Toscana nel 2010 sono state condotte 400 interviste a donne che hanno partorito con esito normale nei punti nascita delle tre Aree Vaste regionali. Il questionario utilizzato era strutturato in 36 domande complessive relative alle fonti dalle quali sono state assunte informazioni relativamente alla promozione della salute durante la gravidanza, alle informazioni ricevute dal proprio medico, alle vitamine assunte con relativi periodo e frequenza di utilizzo, o alle eventuali motivazioni per la mancata assunzione. Numerose domande hanno esplorato le conoscenze relative all'azione dell'AF e alla raccomandazione di uso per le donne in età fertile. Sono infine state richieste alcune informazioni fondamentali per la stratificazione del campione (programmazione della gravidanza, parità, gravidanza, titolo di studio, nazionalità di nascita ed età).

I risultati dell'indagine potranno essere utilizzati anche ai fini della valutazione a posteriori dell'efficacia della raccomandazione approvata dal Network.

PROMOZIONE ATTIVA DELL'ACIDO FOLICO NELLE FARMACIE TERRITORIALI DEL VENETO: CONOSCENZE, ATTITUDINI E COMPORTAMENTI DELLE DONNE INTERVISTATE

Paola D'Incau (a), Massimo Farion (b), Pietro Carbone (c), Anna Carreri (a), Anita Conforti (a),
Domenica Iacono (c), Benedetto Patuzzi (d), Antonella Sanseverino (c), Domenica Taruscio (c)
(a) *Dipartimento di Medicina di Comunità e Sanità Pubblica, Sezione di Farmacologia,
Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata, Verona*
(b) *Movimento Spontaneo Farmacisti Italiani, Roma*
(c) *Centro Nazionale Malattie Rare, Istituto Superiore di Sanità, Roma*
(d) *Ordine dei Farmacisti, Vicenza*

Nel periodo febbraio-maggio 2010 è stato condotto in 4 province della Regione Veneto il progetto "Promozione attiva nelle farmacie al corretto utilizzo dell'acido folico in donne in età fertile". Si tratta di uno studio pilota di formazione sul campo, di tipo osservazionale, finalizzato a valutare l'efficacia dell'intervento dei farmacisti sulla promozione della supplementazione periconcezionale con Acido Folico (AF) per la prevenzione primaria di alcune gravi malformazioni congenite. In particolare, l'impatto della promozione dell'AF farmacista-mediata verrà valutata, in termini di modifica di conoscenze, comportamenti ed attitudini in un campione di donne (selezionate casualmente tra le clienti delle farmacie partecipanti al progetto) attraverso la somministrazione di questionari costruiti *ad hoc* per la valutazione pre- e post-intervento. Il progetto, presentato nelle sue linee procedurali e di metodo nell'edizione 2009 del Convegno Annuale del Network Italiano Promozione Acido Folico, è stato promosso e finanziato da Federfarma Veneto e supportato per la parte tecnico-scientifica dal Centro Nazionale Malattie Rare dell'Istituto Superiore di Sanità e dal Dipartimento di Medicina e Sanità Pubblica dell'Università di Verona.

Risultati descrittivi preliminari - Al progetto hanno aderito 48 farmacisti territoriali: 12 della provincia di Padova, 14 della provincia di Treviso, 1 della provincia di Venezia e 21 della provincia di Vicenza. Si tratta per il 30% di collaboratori/dipendenti, per il 10% di direttori e per il 60% di proprietari. Le farmacie coinvolte sono per il 25% private rurali, per il 71% private urbane e per il 4% pubbliche.

Il campione di donne intervistate (N=898) è risultato per il 92% di nazionalità italiana, solo l'8% ha indicato di essere di nazionalità straniera. L'età media del campione intervistato è di 34 anni, il 51% delle donne ha indicato di essere coniugata, il 52% di avere un diploma di scuola superiore, ed infine il 59% di svolgere un lavoro dipendente.

Un'analisi preliminare è stata fatta sui dati rilevati dai questionari pre-intervento (prima cioè che il farmacista promuovesse attivamente la supplementazione con AF) che, come accennato precedentemente, rappresenta il riferimento iniziale di valutazione delle conoscenze, attitudini e comportamenti pregressi del campione di studio.

Da prime ed iniziali valutazioni descrittive è emerso che l'83% delle donne intervistate si tiene informata su aspetti di prevenzione, il 56% conosce cosa sono i difetti del tubo neurale e in particolare la spina bifida e il 52% dichiara di aver letto o sentito parlare di AF

in riferimento alla gravidanza. Il 61% delle intervistate, infatti, sa che l'AF è una vitamina e ben l'84% conosce l'effetto dell'AF nella riduzione del rischio di alcune malformazioni congenite. Andando ad analizzare le risposte, indicative dei comportamenti, fornite dal sottogruppo di donne con una gravidanza in corso (102) e da quelle che avevano recentemente concluso una gravidanza (153 nel periodo 2008-2009) è emerso che il 90% ha assunto (o, nel caso di gravidanza in corso, stava assumendo) un prodotto a base di AF. Tra queste donne, solo il 34% ha iniziato correttamente l'assunzione preconcezionale, mentre il 65% ha iniziato ad assumere AF quando la gravidanza era già in corso. Ancora da valutare sono invece i dati relativi al corretto dosaggio di assunzione.

Conclusioni. Queste analisi preliminari descrittive ci offrono solo una panoramica iniziale su conoscenze, attitudini e comportamenti pregressi del campione di donne studiato. I dati mostrano buone conoscenze e attitudini delle donne circa la prevenzione con AF e queste si traducono in un'efficace assunzione preconcezionale nel 34% dei casi. Si tratta di una percentuale importante e in costante crescita in questa regione dove, oltre alle attività del Network Italiano Promozione AF, sono in corso da diversi anni altre campagne ed iniziative per la prevenzione primaria materno infantile (es. Genitori Più). Successive e più approfondite analisi statistiche permetteranno di valutare in modo più accurato come, fattori quali la parità, l'età, il livello di istruzione, lo stato occupazionale, la nazionalità, incidono sulla corretta assunzione dell'AF, permettendo di evidenziare quali sono le condizioni specifiche che determinano una maggior/minore probabilità di assumere correttamente AF. Inoltre, attraverso le analisi dei dati raccolti dopo la campagna di promozione realizzata dai farmacisti (questionario post-intervento) si andrà a valutare quanto e in che modo la farmacia territoriale può contribuire nel promuovere efficacemente la corretta prassi di supplementazione con AF in termini di miglioramento delle conoscenze e modifica delle attitudini rispetto alla prevenzione con AF, e di una corretta assunzione dell'AF secondo quanto previsto dalla raccomandazione.

P STATO DELLE CONOSCENZE DEGLI OPERATORI SANITARI SULLA PREVENZIONE DI DIFETTI CONGENITI CON ACIDO FOLICO: LE EVIDENZE SCATURITE DA UN CORSO *E-LEARNING*

Pietro Carbone (a), Orietta Granata (a), Donatella Barbina (b), Manila Bonciani (b), Lorian De Vita (a), Francesco Di Filippo (a), Debora Guerrera (b), Alfonso Mazzaccara (b), Alessandra Torsello (b), Ranieri Guerra (b), Domenica Taruscio (a)

(a) Centro Nazionale Malattie Rare, Istituto Superiore di Sanità, Roma

(b) Ufficio Relazioni Esterne, Istituto Superiore di Sanità, Roma

Introduzione. Il Centro Nazionale Malattie Rare dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS), ha proposto nel 2009 un corso sperimentale *e-learning* incentrato sulla prevenzione primaria di difetti congeniti, riservato esclusivamente a specifici profili sanitari/discipline riconducibili alla promozione della salute riproduttiva. Il corso, erogato attraverso la piattaforma per la Formazione A Distanza (FAD) gestita dall'Ufficio Relazioni Esterne (URE) dell'ISS (www.eduiss.it), è stato strutturato in 5 moduli didattici indipendenti ed ha utilizzato una modalità didattica ispirata ai principi del PBL (*Problem Based Learning*), sviluppata e sperimentata da diversi anni all'interno dell'Istituto dall'Ufficio competente per la formazione (URE). Il primo modulo, propedeutico e obbligatorio per accedere agli altri, ha approfondito i "fattori protettivi" per la gravidanza e il nascituro con particolare riferimento all'Acido Folico (AF); i successivi 4 moduli, complementari e facoltativi rispetto al primo, hanno sviluppato invece i principali "fattori di rischio" in gravidanza per le malformazioni congenite (MC). L'intero percorso formativo è stato inserito nel programma per l'Educazione Continua in Medicina (ECM). L'obiettivo di questo lavoro è la valutazione dell'efficacia formativa e didattica del corso proposto, attraverso l'analisi delle conoscenze pregresse e acquisite dagli operatori sanitari durante il periodo di formazione attiva, e la successiva analisi a distanza di un anno di quanto queste conoscenze si sono mantenute nel tempo.

Materiali e metodi. Per la valutazione sono stati analizzati i tre gruppi di questionari proposti nel modulo propedeutico: pre-test, post-test, questionario di *follow-up*. I formandi hanno compilato i questionari in modalità *online* attraverso la piattaforma di erogazione del corso. I tre questionari, con quesiti a risposta multipla, presentavano domande equivalenti e comparabili. Al fine di garantire l'attendibilità dell'indagine, gli utenti sono stati invitati a non consultare i materiali didattici durante la compilazione dei questionari.

Risultati. Tra gli oltre 1.000 utenti partecipanti al corso, 654 hanno superato il modulo propedeutico: Medici (35%), Farmacisti (35%), Ostetriche (20%) e Biologi (10%). I pre-test correttamente compilati sono stati 958, i post-test 763, e i questionari di *follow-up* 769. Il confronto tra pre-test e post-test formativi ha mostrato un incremento medio di conoscenze acquisite del 20%. In particolare sono migliorate le conoscenze su: dosaggi raccomandati di AF per le donne sane (dal 74% al 92% - incremento del 18%); dosaggi raccomandati di AF per le donne considerate a rischio (dal 47% al 75% - incremento del 28%); corretta modalità di prescrizione dei formulati a base di AF dispensati dal Sistema

Sanitario Nazionale (dal 58% all'81% - incremento del 23%). A distanza di un anno (*follow-up*) il 90% dei rispondenti ha indicato correttamente il dosaggio raccomandato per le donne sane (supplementazione di AF con 0,4 mg) e l'84% la corretta modalità di prescrizione dei formulati in esenzione a base di AF, dimostrando la persistenza nel tempo di queste conoscenze. Di contro, l'unico dato critico osservato si riferisce al dosaggio di AF raccomandato per le donne considerate a rischio. Infatti solo il 55% dei rispondenti ha correttamente indicato il dosaggio di 4-5 mg (nel post-test erano il 75%).

Conclusioni. Il buon livello di mantenimento delle conoscenze descritto dimostra la validità e l'efficacia della formazione in modalità FAD per gli operatori sanitari. I risultati dell'indagine di *follow-up*, inoltre, hanno messo in evidenza i principali obiettivi formativi sui quali è indispensabile un ulteriore investimento didattico. Le corrette modalità di prescrizione dei formulati in esenzione dell'AF non possono infatti prescindere da una approfondita conoscenza dei dosaggi raccomandati sia per le gravidanze di donne sane, sia per le gravidanze di donne considerate a rischio (es. donne diabetiche o con patologie da malassorbimento, donne con precedenti aborti spontanei/terapeutici o figli affetti da malformazioni congenite).

Il corso FAD è stato realizzato nell'ambito del progetto di ricerca "Riduzione del rischio di difetti congeniti mediante la somministrazione di acido folico in epoca periconcezionale" (finanziato dal Dipartimento dell'Innovazione, Direzione Generale dei Farmaci e Dispositivi Medici, Ministero della Salute).

P GRAVIDANZE PROGRAMMATE E ASSUNZIONE PRECONCEZIONALE DI ACIDO FOLICO: UNA CASISTICA ITALIANA

Marco De Santis, Tomasella Quattrocchi, Elena Cesari, Carmen De Luca, Ilenia Mappa, Terryann Spagnuolo, Daniela Visconti, Alessandro Caruso
Telefono Rosso, Istituto di Ostetricia e Ginecologia, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

Obiettivo. L'acido folico è una vitamina che assunta nella fase preconcezionale riduce il rischio di spina bifida fino al 70%. Lo scopo dello studio è di valutare se le donne che programmano la gravidanza assumano l'acido folico nel periodo preconcezionale e di identificare i fattori associati all'uso di tale vitamina. Inoltre abbiamo valutato, indirettamente, le conoscenze dei medici riguardo alla supplementazione di acido folico.

Materiali e metodi. Da marzo 2008 a marzo 2009 abbiamo selezionato *random* le donne con una gravidanza programmata che hanno chiamato il Telefono Rosso - *Teratology Information Service*. Previo loro consenso, abbiamo somministrato un questionario riguardo l'assunzione di acido folico preconcezionale e sulle loro conoscenze al riguardo. Abbiamo poi confrontato le informazioni date dai medici durante il *counseling* preconcezionale con quelle di altre fonti di informazioni.

Risultati. Su un totale di 500 donne: 217 (43,4%) hanno assunto l'acido folico prima della gravidanza, 283 (56,6%) non lo hanno assunto. Le donne che hanno assunto l'acido folico sono più anziane, hanno un più alto livello di educazione, hanno cercato informazioni mediche prima della gravidanza ed hanno avuto qualche problema a concepire. Tra le donne che hanno assunto l'acido folico, la principale fonte di informazione è stata la consulenza medica, seguita da informazioni avute durante la precedente gravidanza e, in riferimento al dosaggio da assumere, solo la metà ha assunto la dose raccomandata, mentre il 44,2% ha assunto una dose eccessiva. La maggior parte delle donne che non hanno preso l'acido folico, non sapevano della necessità di una supplementazione, mentre il resto sapeva della necessità di una supplementazione, ma non ne aveva capito l'utilità, oppure ritenevano di averlo assunto troppo a lungo.

Conclusioni. Solo il 47% delle donne assume acido folico nella fase preconcezionale, nonostante la gravidanza sia stata programmata. Le donne dovrebbero essere motivate ad assumere l'acido folico e il messaggio dovrebbe essere rinforzato dopo circa 6 mesi dall'inizio della ricerca della gravidanza, se questa non si è già instaurata. Le conoscenze riguardo questa vitamina sono inadeguate sia tra le donne che programmano la gravidanza che tra i medici che effettuano consulenze preconcezionali. I medici dovrebbero essere formati su come si effettua una consulenza preconcezionale e sui contenuti della stessa.

P IL CONTRIBUTO DELLA FORMAZIONE A DISTANZA NELLA PROMOZIONE ATTIVA DELL'ACIDO FOLICO PER LA PREVENZIONE DI DIFETTI CONGENITI: RISULTATI DI UN *FOLLOW-UP* SULLE ATTITUDINI E I COMPORTAMENTI DEGLI OPERATORI SANITARI

Orietta Granata (a), Pietro Carbone (a), Donatella Barbina (b), Manila Bonciani (b), Lorian De Vita (a), Francesco Di Filippo (a), Debora Guerrera (b), Alfonso Mazzaccara (b), Alessandra Torsello (b), Ranieri Guerra (b), Domenica Taruscio (a)

(a) Centro Nazionale Malattie Rare, Istituto Superiore di Sanità, Roma

(b) Ufficio Relazioni Esterne, Istituto Superiore di Sanità, Roma

Introduzione. Il Centro Nazionale Malattie Rare dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS) ha erogato nel periodo febbraio-aprile 2009 un percorso di formazione a distanza (FAD) sulla prevenzione delle Malformazioni Congenite (MC), rivolto ad operatori sanitari coinvolti nel percorso nascita. Il corso ha registrato la partecipazione di circa 1.000 utenti e, fra questi, 654 (63%) hanno superato il Modulo Propedeutico sull'Acido Folico (AF), con un incremento medio delle conoscenze del 20%.

Obiettivo. Ad un anno dalla fine del corso è stato chiesto ai partecipanti di compilare un questionario di *follow-up* per l'autovalutazione delle proprie conoscenze e attitudini, con l'obiettivo di registrare la percezione dell'impatto del corso sia sulle loro pratiche professionali sia in riferimento al miglioramento di attitudini e opinioni sulla promozione dell'AF.

Materiali e metodi. Il questionario di *follow-up* è stato proposto ai partecipanti in modalità *online* attraverso la piattaforma per la formazione a distanza, gestita dall'Ufficio Relazioni Esterne dell'ISS (www.eduiss.it), come risorsa aggiuntiva al Modulo Propedeutico. Il questionario presentava domande con risposte a scelta multipla. Alcune erano di carattere generale e di opinione, altre indagavano invece attitudini e comportamenti dei partecipanti. Per queste ultime sono state formulate domande *ad hoc*, con opzioni di risposta su scala *Likert*.

Risultati. Nel periodo aprile-giugno 2010, circa 670 iscritti al corso hanno compilato il questionario di *follow-up*. Dalle domande di carattere generale è emerso che per il 76% dei rispondenti questo corso FAD è stato l'unico momento di approfondimento sull'AF e i folati per la prevenzione primaria di MC. Con riferimento all'autopercezione delle proprie attitudini, il 70% dei rispondenti dichiara di considerare di primaria importanza la promozione della supplementazione con AF per la prevenzione dei Difetti del Tubo Neurale (DTN), mentre il 98% ritiene fondamentale informare e rendere consapevoli le donne in età fertile su queste tematiche. Rispetto ai comportamenti, l'80% dichiara che quanto appreso durante il corso ha contribuito a modificare la propria attività professionale. In effetti, dall'analisi dei dati è emerso che la percentuale di operatori che afferma di informare "spesso" o "molto spesso" le donne in età fertile sulla prevenzione delle MC con AF è passata dal 14% (prima del corso) al 40% (dopo il corso). In maniera analoga i partecipanti affermano che è aumentata la loro attenzione verso i consigli nutrizionali da

fornire alle donne per aumentare l'*intake* di folati (prima del corso, il 14% degli operatori coinvolti ha dichiarato che forniva "spesso" o "molto spesso" informazioni nutrizionali; dopo il corso si è passati al 35%). Pur riconoscendo all'alimentazione un importante ruolo nel coprire il fabbisogno raccomandato di folati, si osserva negli operatori una consolidata opinione (64%) che la sola pratica di un corretto regime alimentare non sia in grado di assicurare valori di folatemia eritrocitaria/plasmatica sufficienti a ridurre efficacemente il rischio di DTN. Infine, ben l'80% dei professionisti intervistati asserisce di consigliare prioritariamente i formulati inseriti in fascia A e dispensati dal Sistema Sanitario Nazionale.

Conclusioni. Dall'analisi del questionario di *follow-up*, secondo l'autovalutazione dei partecipanti al corso FAD, è emerso un positivo cambiamento di attitudini e comportamenti. Infatti, a un anno dalla fine del corso, i partecipanti percepiscono un miglioramento della qualità nella loro pratica professionale, con una maggiore attenzione alla promozione attiva dell'AF e, più in generale, alla prevenzione primaria delle MC. I risultati convalidano la buona riuscita di questa esperienza formativa, confermando la validità della FAD rispetto alla formazione professionale sulle tematiche di prevenzione e promozione della salute riproduttiva.

Il corso FAD è stato realizzato nell'ambito del progetto di ricerca "Riduzione del rischio di difetti congeniti mediante la somministrazione di acido folico in epoca periconcezionale" (finanziato dal Dipartimento dell'Innovazione, Direzione Generale dei Farmaci e Dispositivi Medici, Ministero della Salute).

P L'ASSUNZIONE DI ACIDO FOLICO RILEVATA NELLE INDAGINI SUL PERCORSO NASCITA: EVOLUZIONE E FATTORI ASSOCIATI

Michele Grandolfo (a), Laura Lauria (a), Anna Lamberti (a,b)

(a) *Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute, Istituto Superiore di Sanità, Roma*

(b) *Dipartimento di Sanità Pubblica-Microbiologia-Virologia, Università degli Studi, Milano*

La carenza di acido folico nella donna durante le prime settimane di gestazione ha un importante ruolo nella genesi dei difetti del tubo neurale del feto. È dal 2004 che il Network italiano di promozione dell'acido folico ne raccomanda l'assunzione nel periodo periconcezionale, ed ha istituito un sito web per favorire la diffusione di corrette informazioni sull'argomento. Dal 2006 il Sistema Sanitario Nazionale offre gratuitamente l'acido folico a tutte le donne che programmano una gravidanza. Questi interventi hanno contribuito ad aumentare negli ultimi anni l'uso dell'acido folico.

Nel 2008 è stato avviato il progetto: "Il percorso nascita: promozione e valutazione della qualità di modelli operativi" che ha previsto la conduzione di due indagini campionarie sul territorio nazionale per valutare il percorso nascita attraverso interviste effettuate con l'ausilio di 2 questionari. Nella prima indagine (C1) sono state intervistate 1.960 partorienti (1.461 straniere, 499 italiane) afferenti a 17 centri nascita; nella seconda indagine (C2) sono state intervistate 3.534 partorienti (3.168 italiane e 366 straniere) afferenti a 25 Aziende Sanitarie Locali. Nei questionari è stata inserita una sezione per valutare la prevalenza e le modalità di assunzione dell'acido folico e, solo in C1, è stato chiesto anche se la gravidanza era attesa (straniere=72%, italiane=78%).

La maggioranza delle donne assume l'acido folico a gravidanza iniziata; mentre la prevalenza di assunzione nel periodo periconcezionale è: straniere=6,5%, italiane=21,5% in C1; straniere=9,1%, italiane=20,9% in C2. La prevalenza di uso stimata da alcune indagini condotte in Italia prima del 2004 era significativamente più bassa, pari a circa il 4-5%.

Da C1 emerge che, tra le italiane, sono fattori associati: l'istruzione (\geq media superiore Odds Ratio: OR=1,8 Intervallo di Confidenza: IC95% 1,2, 2,9); la gravidanza attesa: (si: OR=1,5 IC95% 0,8, 2,8); l'occupazione (occupate: OR=3,0 IC95% 1,4, 6,2) mentre tra le straniere sono risultate associate l'istruzione (\geq media superiore: OR=2,0 IC95% 1,2, 3,2) e la gravidanza attesa: (si: OR=1,7 IC95% 1,0, 2,9).

Da C2 emerge che, tra le italiane, sono fattori associati: l'istruzione (\geq media superiore OR=1,5 IC95% 1,2, 1,8); l'età: (30-34anni: OR=1,6 IC95% 1,1, 2,3; >34anni: OR=2,4 IC95% 1,8, 3,2); la parità (primipare: OR=1,7 IC95% 1,5, 2,1) e l'occupazione (occupate: OR=1,5 IC95% 1,2, 2,0); tra le straniere sono risultati associati: l'istruzione (\geq media superiore: OR=2,1 IC95% 1,1, 4,3) e la parità (primipare: OR=2,4 IC95% 1,3, 4,5). Le due indagini forniscono risultati sostanzialmente convergenti. Un aspetto che richiede un maggiore approfondimento è la minore assunzione di acido folico tra le pluripare rispetto alle primipare nonostante la pregressa esperienza di gravidanza.

P CONSUMO DI ALIMENTI RICCHI IN FOLATI NEGLI ADOLESCENTI ITALIANI. RISULTATI DEL PROGRAMMA DI EDUCAZIONE ALIMENTARE: "FOLATI: MATTONI PER LA VITA!"

Stefania Ruggeri (a), Pasquale Buonocore (a), Altero Aguzzi (a), Marco Salvatore (b), Daniela Pierannunzio (b), Domenica Taruscio (b)

(a) *Istituto Nazionale di Ricerca per gli Alimenti e la Nutrizione, Roma*

(b) *Centro Nazionale Malattie Rare, Istituto Superiore di Sanità, Roma*

"Folati: mattoni per la vita!" è un progetto di educazione nutrizionale promosso dall'Istituto Superiore di Sanità (ISS), dall'Istituto Nazionale di Ricerca per gli Alimenti e la Nutrizione (INRAN) e dalla Rete integrata dei SIAN.

Il programma è rivolto agli studenti delle scuole medie superiori di età compresa tra i 14 ei 19 anni, per promuovere uno stile di vita sano e corrette abitudini alimentari, a tutela della propria salute, e per aumentare le conoscenze tra gli adolescenti sull'importanza di un'alimentazione ricca in folati e della supplementazione con acido folico nel periodo periconcezionale.

L'adolescenza è un'età molto delicata, caratterizzata da importanti mutamenti fisiologici. L'organismo va incontro a una crescita rapida e necessita quindi di energia e nutrienti in quantità elevate, ed è più che mai importante in questo periodo, seguire una dieta equilibrata e consolidare le basi per un corretto stile di vita.

È stato dimostrato da studi di sorveglianza nutrizionale che però, purtroppo, gli adolescenti italiani adottano nella maggior parte regimi alimentari disordinati, dettati dalle mode del momento, con bassi consumi di frutta e verdura, eccessivo ricorso agli alimenti dei *fast food*, e praticano poca attività sportiva.

L'obiettivo del progetto è di sensibilizzare questa fascia di popolazione sulle tematiche riguardanti l'importanza dell'acido folico e dei folati, ma in un'ottica più ampia che promuova i corretti stili di vita: alimentazione equilibrata, attività fisica, riduzione del fumo e del consumo di alcol. Tramite privilegiato di questa iniziativa è la scuola che permette di strutturare in modo semplice ed efficace gli interventi formativi che favoriscono i processi di *empowerment* degli studenti.

Il programma "Folati: mattoni per la vita!" prevede tra i suoi strumenti, la somministrazione agli studenti, nella fase iniziale, di un questionario che raccoglie informazioni sugli stili di vita, sul consumo di alimenti ricchi in folati e sull'uso degli integratori vitaminici.

Al programma, iniziato nel 2007, hanno aderito alcune scuole medie superiori di Roma, Enna, Catania e Bassano del Grappa e di Foggia (di quest'ultima, i dati non sono stati compresi in quest'analisi). Sono stati raccolti 1.014 e l'analisi effettuata su 1.009 questionari. L'età media del campione è 16 anni: 466 ragazze (46% del totale) e 518 ragazzi (56% del totale). Dall'analisi dei questionari è emerso che i ragazzi consumano per la maggior parte a casa i pasti principali. Dato molto interessante è che gli adolescenti esaminati scelgono per il consumo alcuni tra gli alimenti più ricchi in folati: lattuga,

spinaci, rucola sono infatti le verdure più consumate tra i ragazzi del campione, e ottime fonti di folati. E così per la frutta: l'arancia è il frutto più consumato dopo la mela, seguita poi dalle fragole, altro alimento suggerito per aumentare l'ingestione giornaliera di folati. Le lenticchie, tra i legumi più ricchi in folati, sono al primo posto tra gli alimenti di questo gruppo. I dati quantitativi del consumo di verdura e frutta non sono però confortanti: il consumo di frutta e verdura non è spesso giornaliero tra gli adolescenti esaminati.

I primi risultati di quest'indagine suggeriscono che nei nuovi interventi del programma "Folati: mattoni per la vita!", gli adolescenti dovranno essere sensibilizzati ad aumentare il numero delle porzioni giornaliere di frutta e verdura, sottolineando l'importanza di questi alimenti per la prevenzione di molte patologie.

Un'analisi più approfondita dei questionari permetterà inoltre una valutazione anche quantitativa dei livelli di ingestione di folati dagli alimenti di origine vegetale in questa fascia di popolazione.

P **RISULTATI DI UNO STUDIO RANDOMIZZATO
E CONTROLLATO SULL'EFFICACIA DI DIVERSE
STRATEGIE VOLTE A PROMUOVERE
LA PRESCRIZIONE DI ACIDO FOLICO DA PARTE
DEI MEDICI DI MEDICINA GENERALE (MMG)
ALLE DONNE IN ETÀ FERTILE NELLA ASL TO4
DELLA REGIONE PIEMONTE**

Elisabetta Versino (a), Ernestina Parente (b), Cristiana Marchese (c), Tullia Todros (d), Riccardo Papalia (a), Giovanna Oggè (d), Aldo Ravaglia (e), Mauro Trioni (f), Elena Coffano (g)

(a) *Dipartimento di Scienze Cliniche e Biologiche, Facoltà di Medicina S. Luigi Gonzaga, Università degli Studi, Torino*

(b) *Facoltà di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi, Torino*

(c) *Unità Operativa Autonoma, Laboratorio di Analisi Chimico Cliniche, Azienda Ospedaliera Ordine Mauriziano, Torino*

(d) *Dipartimento di Discipline Ginecologiche e Ostetriche, Facoltà di Medicina, Università degli Studi, Torino*

(e) *Pediatra di Libera Scelta, ASL Torino 4, Torino*

(f) *Direzione Distretto ASL Torino 4, Torino*

(g) *Centro di Documentazione per la Promozione della Salute, Regione Piemonte, Grugliasco, Torino*

Numerosi studi indicano una relazione causale tra l'assunzione periconcezionale di acido folico e la prevenzione dei difetti di chiusura del tubo neurale. Oltre a promuovere l'uso periconcezionale dell'acido folico, è necessario valutare interventi efficaci al raggiungimento di tale scopo. Nella ASL Torino 4 abbiamo svolto uno studio randomizzato e controllato di valutazione d'efficacia di diverse modalità di formazione dei Medici di Medicina Generale (MMG) per promuovere l'assunzione di acido folico nelle donne in età fertile. 166 MMG sono stati randomizzati a ricevere solo una formazione specifica o formazione specifica più formazione a modalità di *counseling* efficaci per promuovere l'assunzione dell'acido folico. Tutte le donne (~20.000) della fascia d'età 20-36 anni residenti in un distretto della ASL Torino 4 hanno ricevuto una lettera informativa sull'acido folico e l'invito a recarsi dal MMG. Gli interventi a confronto sono stati: lettera e formazione generica MMG /Lettera e formazione al *counseling* MMG. Sono stati valutati adesione delle donne, avvenuta prescrizione, ritiro del farmaco; sono in corso di valutazione epoca ed effettiva assunzione dell'acido folico. I MMG dovevano restituire l'elenco delle assistite informate e il consenso ad essere richiamate telefonicamente. Hanno restituito materiale completo 49 MMG (26 MMG/*counseling* e 23 MMG/controllo), incompleto 12 MMG (7 MMG/*counseling* e 5 MMG/controllo), pari al 36,75% dei MMG. 105 MMG non hanno restituito il materiale.

La prescrizione media/medico di confezioni a base di acido folico è stata di 4 (1-14) nel 2007, periodo pre-formazione e di 15 (1-53) nel 2009 periodo post-formazione.

Il numero medio di donne trattate/MMG è stato 1,5/MMG (1-7) nel 2007 e 4/MMG (1-13) nel 2009. Nel 2007 sono state trattate in media 6/1.000 donne di età 20-36 anni e nel 2009 16/1.000.

I MMG formati al *counseling* hanno prescritto acido folico a un numero maggiore di donne (5,21 donne DS=3,14) rispetto al braccio di controllo (4,2 donne DS= 3,55), con una differenza statisticamente significativa ($p\text{-value}=0,0445$) e hanno prescritto in media un maggior numero di confezioni di acido folico (20,42 confezioni; DS=12,87) rispetto ai controlli (18,16 confezioni; DS=15,84) ma questa differenza non è statisticamente significativa ($p\text{-value}=0,2450$). Le assistite dei MMG formati al *counseling* sono state più trattate (18,24; DS=9,92) rispetto a quelle dei MMG del braccio di controllo (15,49; DS=12,38) con una differenza statisticamente significativa ($p\text{-value}=0,000$).

In conclusione l'adesione dei MMG al progetto è stata bassa; i MMG formati al *counseling* hanno maggiormente prescritto l'acido folico e hanno trattato un maggior numero di assistite.

Terza sessione

**Il ruolo della comunicazione
e del *counseling* periconcezionale
per la promozione dell'acido folico**

Moderatori

Francesco Libero Giorgino, Lucia Guidarelli

LA COMUNICAZIONE DEL NETWORK ITALIANO PER LA PROMOZIONE DELL'ACIDO FOLICO: NEL CONSENSO SCIENTIFICO LA CHIAVE DI UN MESSAGGIO EFFICACE PER LA PREVENZIONE

Stefania Ruggeri

Istituto Nazionale di Ricerca per gli Alimenti e la Nutrizione, Roma

Il primo obiettivo scelto dal "Network Italiano Promozione Acido Folico per la prevenzione dei difetti congeniti, è quello di favorire la prevenzione delle malattie congenite legate all'uso dell'acido folico, attraverso un messaggio chiaro e unico, al fine di poter ridurre significativamente la loro incidenza in Italia.

Pochi mesi dopo la nascita del Network, avvenuta il 26 aprile 2004, il comitato scientifico raccoglie tutti gli studi relativi ai risultati ottenuti dall'uso dell'acido folico nel periodo periconcezionale sulla prevenzione dei difetti congeniti, i documenti e i lavori sul rischio-beneficio derivanti dal consumo di questa vitamina, li esamina e adattandoli alla realtà della popolazione italiana, redige la "Raccomandazione per la riduzione del rischio di difetti congeniti". La Raccomandazione viene approvata in una forma definitiva l'8 novembre 2004, dopo essere stata condivisa da tutti gli afferenti al Network.

La raccomandazione viene redatta in un linguaggio semplice e chiaro al fine di comunicare, non solo al mondo degli esperti impegnati nella prevenzione, ma all'intera popolazione italiana.

Dopo sei anni, la Raccomandazione rappresenta un vero successo del Network: diviene infatti elemento fondante, messaggio univoco e promosso da tutte le campagne di comunicazione condotte dalle associazioni dei pazienti, dal Ministero della Salute, nelle attività dei Servizi di Igiene degli Alimenti e della Nutrizione (SIAN) e nell'attività di divulgazione, informazione e nelle iniziative territoriali proposte dalle istituzioni afferenti al Network. L'attività di diffusione della Raccomandazione e l'impegno personale e collettivo degli afferenti al Network dell'acido folico è stata molto efficace: da un'analisi condotta sui principali siti web che si occupano di salute materno infantile, e negli articoli pubblicati a mezzo stampa nell'ultimo anno, si è osservato che i messaggi riguardanti i dosaggi, le buone pratiche alimentari e le modalità di assunzione dell'acido folico hanno come base portante la Raccomandazione.

L'interattività offerta proprio dalla struttura del Network ha consentito, infatti, una tipologia di comunicazione propria degli stessi nuovi media, e cioè non solo *one-to-one* e *one-to-many*, ma anche *many-to-many*.

L'efficacia e il successo dell'attività di comunicazione del Network è testimoniato dall'aumento della percentuale di donne che, nel 2009, hanno assunto correttamente l'acido folico nel periodo periconcezionale, come evidenziato da una recente indagine dell'Istituto Superiore di Sanità (Grandolfo, 2009).

Nonostante l'importanza e l'efficacia delle campagne promosse dalle associazioni di pazienti, dalle ONLUS e dai progetti portati avanti dai SIAN nel territorio, il Network ha oggi la necessità di sviluppare una propria strategia di comunicazione, in cui diventi l'attore

principale della pianificazione di nuovi interventi sui media: web, televisione, radio, stampa, sulla base dei risultati e delle esperienze ottenute fino ad oggi.

La scelta delle strategie e dei successivi interventi dovrà prevedere un'attenta valutazione dello stato dell'arte della realtà italiana, l'individuazione dei target, la selezione di alcuni obiettivi quantitativi, la pianificazione dei costi e della copertura mediatica.

IL PERCORSO DELL'ASSOCIAZIONE SPINA BIFIDA ITALIA (ASBI) ATTRAVERSO SENSIBILIZZAZIONE E PREVENZIONE: LE CAMPAGNE DI IERI, LE SPERANZE DI DOMANI

Maria Cristina Dieci
Associazione Spina Bifida Italia Onlus, Piacenza

L'Associazione Spina Bifida Italia Onlus (ASBI) opera per prevenire la Spina Bifida e per garantire una qualità di vita migliore alle persone affette da questa grave patologia e ai loro familiari. Con il supporto del Coordinamento Nazionale delle Associazioni Spina Bifida, Maria Cristina Dieci (presidente di ASBI) da anni promuove ogni strumento utile per una maggiore conoscenza e cura della Spina Bifida e per l'affermazione dei diritti e della dignità delle persone coinvolte.

La sua esperienza personale la rende in grado di comprendere il percorso di sofferenza, di solitudine e di sconforto, il senso di disorientamento che si prova di fronte ad una patologia poco conosciuta e la cui diagnosi, se tardiva, può portare ad esiti drammatici.

È da qui che sono nate le diverse iniziative di ASBI di questi anni, sempre orientate a dare risposte alle tante domande delle persone con SB e delle loro famiglie, ma non perdendo mai di vista l'importanza di fare prevenzione e sensibilizzazione sul pubblico.

Così sono nate campagne periodiche e nazionali come la "Settimana della Spina Bifida", quest'anno giunta alla sua settima edizione; campagne in collaborazione con importanti realtà aziendali come la campagna di sensibilizzazione attraverso le *COOP* nel 2009 "Io non concepisco una vita senza acido folico", l'iniziativa "Toglietevi un pensiero" con la collaborazione di Bracco nel 2010. E altre attività di sostegno a progetti di ricerca come quello del Gaslini di Genova in quanto "Associazione Amica di Telethon".

E infine i servizi alle persone come il numero verde e il *counseling online* ai quali giungono ancora molte richieste che dimostrano che tanto ancora deve essere fatto in un'ottica preventiva e informativa sull'uso, le tempistiche e il dosaggio dell'acido folico, sulle gravidanze non programmate, mirando non solo al target finale (la donna) ma anche ai professionisti coi quali la donna si confronta nel momento di una gravidanza o nella fase di pianificazione. I tanti progetti e sforzi fatti finora rappresentano sicuramente un interessante traguardo, ma ancora molto resta da fare e sarebbe preferibile poterlo fare in maniera coordinata e integrata anche con il supporto delle istituzioni.

P L'ESPERIENZA DELLA ASL FG CENTRO NEL PROGRAMMA DI EDUCAZIONE NUTRIZIONALE "FOLATI: MATTONI PER LA VITA!"

Rossella Caporizzi (a), Michele Fernando Panunzio (b), Stefania Ruggeri (c), Pasquale Buonocore (c), Paola D'Ambrosio (b)

(a) *Facoltà di Agraria, Università degli Studi, Foggia*

(b) *Servizio di Igiene degli Alimenti e Nutrizione, Dipartimento di Prevenzione, ASL Foggia Centro, Foggia*

(c) *Istituto Nazionale di Ricerca per gli Alimenti e la Nutrizione, Roma*

Obiettivo generale. Promuovere un programma di educazione nutrizionale "Folati: mattoni per la vita" negli studenti delle scuole medie superiori (età compresa tra 14-18 anni) di Foggia, per aumentare le conoscenze tra gli adolescenti sull'importanza di uno stile di vita sano, sulle corrette abitudini alimentari a tutela della propria salute e per promuovere un'alimentazione ricca in folati.

Obiettivo specifico. Aumentare il consumo abituale di frutta, verdura, e altri alimenti ad alto contenuto di folati negli adolescenti, e della promozione della supplementazione con acido folico (vitamina B9) nel periodo periconcezionale della donna, ai fini del miglioramento dello stato di salute e della prevenzione di alcune patologie congenite.

Criteri di inclusione. Studenti delle Scuole medie superiori di Foggia. Sono stati arruolati 240 soggetti di età 14-18 anni del Liceo Scientifico Marconi, dell'Istituto Statale d'Arte e Liceo Classico Poerio di Foggia.

Metodologia. Gli attori del programma sono: il Servizio di Igiene degli Alimenti e Nutrizione (SIAN), l'*equipe* dei formatori, gli studenti, la scuola e le famiglie. Il programma si è sviluppato attraverso il modello della "formazione a cascata" ed è stato articolato in una fase preliminare detta di *training* (formare i formatori), una seconda fase (coinvolgimento degli studenti e degli insegnanti), una terza fase (valutazione dell'intervento formativo).

- Prima fase: i formatori hanno partecipato a 3 incontri pomeridiani di 2 ore (ogni incontro di 2 moduli della durata di 60 minuti ciascuno), tenuti dall'*equipe* del SIAN.
- Seconda fase: 2 incontri per ogni classe (10) della durata di 3 ore ciascuna. Il primo incontro è stato articolato in 3 moduli della durata di 60 minuti ciascuno, tenuti dall'*equipe* dei formatori. I formatori hanno trasferito le nozioni apprese durante la prima parte del programma agli studenti. Il secondo incontro di verifica dell'apprendimento, è stato articolato in 3 moduli di 60 minuti.
- Terza fase: l'*equipe* del SIAN e dei formatori ha validato il materiale prodotto dalle classi (poster, video, cartelloni ecc.) e pubblicizzato i risultati insieme agli insegnanti e ai genitori. I risultati saranno inviati all'ISS e all'INRAN per il confronto con i risultati degli altri SIAN che hanno partecipato al programma.

Materiali. Lettere per i Presidi, per gli insegnanti, per i genitori; questionario n. 1 "Indagine sugli stili di vita e le abitudini alimentari"; questionario n. 2 "Indagine sulle conoscenze dell'Acido Folico" (pre-test); questionario n. 3 "Indagine sulle conoscenze

dell'acido folico" (post-test); questionario n. 4 "Valutazione del progetto"; opuscolo "Raccomandazione per la riduzione del rischio di difetti congeniti"; brochure: "Salute e Folati: oggi costruiamo il nostro domani".

Risultati. Attualmente in fase di elaborazione (valutazione qualitativa dei consumi di alimenti ricchi in folati nel campione selezionato per lo studio, efficacia dell'intervento tramite la valutazione del pre-test e post-test sulle conoscenze dei folati e acido folico, valutazione qualitativa del programma, cambiamento delle abitudini alimentari).

Conclusioni. L'adesione al progetto è stata alta in quanto i ragazzi hanno mostrato interesse alle tematiche trattate e prodotto interessanti lavori, pertanto il programma verrà ripetuto negli altri Istituti dell'Asl di Foggia ai fini del cambiamento delle abitudini alimentari e la prevenzione dei difetti congeniti.

P EVOLUZIONE DELLA COMUNICAZIONE SULLA QUESTIONE ACIDO FOLICO E FOLATI SU MEZZO STAMPA E WEB IN ITALIA

Giuseppina Crisponi, Stefania Ruggeri

Istituto Nazionale di Ricerca degli Alimenti e la Nutrizione, Roma

La comunicazione attraverso i media rappresenta un veicolo fondamentale per la prevenzione primaria, e rappresenta lo strumento più importante per raggiungere le diverse fasce della popolazione.

Il Network Nazionale Promozione Acido Folico per la Prevenzione dei Difetti Congeniti è riuscito dal 2004, anno della sua nascita, a consolidare i rapporti tra le diverse istituzioni pubbliche, tra le associazioni dei pazienti e tra gli operatori sanitari che lavorano nell'ambito della prevenzione delle patologie congenite legate all'acido folico.

Uno tra i principali traguardi raggiunti dal Network è che il messaggio della "Raccomandazione per la riduzione del rischio di difetti congeniti", è ormai condiviso e trasferito in maniera univoca nelle campagne delle associazioni, nei progetti di educazione alimentare, e nelle attività di formazione del personale sanitario condotte in Italia.

Al fine di individuare gli strumenti più efficaci e per pianificare strategie comunicative proprie del Network, è stato condotto un monitoraggio e un'analisi degli articoli pubblicati a mezzo stampa dall'aprile 2004 ad oggi e gli articoli pubblicati sul web negli ultimi due anni, che hanno affrontato i temi relativi a folati, acido folico, difetti congeniti, difetti del tubo neurale, spina bifida.

È stata condotta un'analisi di tipo linguistico e comunicativo, considerando le variabili di tipo sia quantitativo che qualitativo.

Dal punto di vista quantitativo è stato analizzato il numero di articoli per testata e il numero di righe dedicate alla cronaca di eventi, o ad informazioni istituzionali, o alla descrizione e spiegazione dei temi riguardanti acido folico-folati o a commenti, valutazioni.

Dal punto di vista qualitativo si è valutata la congruità fra titolo e corpo dell'articolo, analizzando se il tema acido folico/folati sia stato affrontato da solo o insieme ad altri temi; si è cercato di individuare quali fossero i protagonisti dell'articolo (istituzioni, scienziati) e di valutare che tipo di conoscenze pregresse sul tema gli articoli in questione presupponessero nei lettori. A fine di fornire una definizione sintetica del tipo di presentazione individuabile in ciascun articolo analizzato, sono state scelte quattro etichette: a) presentazione oggettiva; b) presentazione interlocutoria; c) presentazione valutativa; d) presentazione problematica.

Tra gli aspetti di tipo qualitativo sono stati presi in considerazione anche gli apparati iconografici, ossia le immagini che le testate selezionate hanno scelto di utilizzare per accompagnare la presentazione dell'informazione.

P UNA ANTOLOGIA DI STORIE CON IL **COUNSELING** NARRATIVO

Rosella Di Rita (a), Sabrina Ferri (b), Angela Infante (b), Emanuela Mollo (a), Giuseppe Visconti (b), Luigi Chiariello (c)

(a) *Scuola Specializzazione Igiene e Medicina Preventiva, Università Tor Vergata, Roma*

(b) *Unità Operativa Complessa, Direzione Sanitaria, Policlinico Tor Vergata, Roma*

(c) *Unità Operativa Complessa, Cardiocirurgia, Policlinico Tor Vergata, Roma*

Alla base della teoria del *counseling* narrativo, vi è la convinzione che la relazione che si genera all'interno dell'incontro debba essere una relazione paritaria nella quale il paziente mantiene la sua visione del mondo mentre il *counselor* assume il ruolo di facilitatore per la costruzione delle storie, che già esistono nella mente del paziente, e necessitano solo di essere scoperte, contattate e gestite. Non possiamo identificarci o sostituirci ad un altro, ma possiamo esplorare il suo mondo. L'esplorazione del mondo dell'altro è un intervento di tipo antropologico, il mondo dell'altro lo si esplora con domande che gli permettano di narrare cosa sa già o crede di sapere a proposito di quello che porta, cosa teme o spera, cosa gli rende difficile o impossibile muoversi verso una risoluzione, secondo una propria scala di valori. Si sceglie di mettere in evidenza il verbo narrare perché il narrare non prevede una risposta giusta o sbagliata, esclude quindi giudizi critici e atteggiamenti moralistici. La narrazione dà significato agli eventi, selezionandoli e attribuendo ad essi una particolare disposizione, che non è mai definitiva. La narrazione non possiede verità assolute. Narrare di sé è un modo di attribuire un significato alle esperienze passate per poter costruire il proprio futuro. Narrare consente, inoltre, di sentirsi autore, protagonista e regista di quello che si sta vivendo. Questo sentirsi personaggio principale ci ricompensa di tutto quel tempo in cui la vita ci ha obbligato ad essere comparse e spettatori, a volte muti, di tutto quello che si è fatto. Una narrazione è un cantiere sempre aperto e in questo scenario in costruzione prende vita il Progetto Olivia: una antologia di storie. Il racconto non può essere soltanto raccontato, ciò che viene narrato acquista valore mediante la comprensione dell'ascolto e deve poter lasciare una traccia nel tempo, deve essere strutturato e scritto insieme al paziente per avere un prodotto finale che sia l'unicità della persona.

P LA PROMOZIONE DELL'ACIDO FOLICO NELL'AMBITO DI UN PROGETTO IN RETE

Maristella Fardella, Virginia Cannizzaro, Rosanna La Carrubba, Patrizia Pisana, Maria Enza Raiti, Emilia Scuderi, Simona Santa Trillè, Elena Alonzo
Servizio di Igiene degli Alimenti e della Nutrizione, AUSL 3, Catania

Il Servizio Igiene Alimenti e Nutrizione (SIAN) della Azienda di Sanità Pubblica di Catania, ha inserito, nell'ambito del Progetto "Una Rete Istituzionale al Servizio dell'Educazione alimentare nelle Scuole" (progetto realizzato nel Comune di Adrano e selezionato dal Formez, come Esempio di Buone Pratiche per Guadagnare Salute, tra le esperienze intersettoriali di prevenzione basate sui 4 fattori di rischio), la promozione dell'acido folico per la prevenzione di difetti congeniti (iniziativa promossa dall'Istituto Superiore di Sanità (ISS), in collaborazione con la rete SIANMET e l'INRAN nel 2008).

Nell'ambito di questo progetto sono stati coinvolti, nel comune di Adrano, i seguenti Istituti: un Istituto Tecnico (geometra); un Liceo Scientifico, un Liceo Classico; una Scuola Media. L'intervento è stato rivolto a 12 classi per un totale di circa 300.

L'iniziativa ha previsto la formazione a cascata degli insegnanti e la somministrazione sia dei questionari sull'acido folico, che a suo tempo ci erano stati forniti dal Centro Nazionale Malattie Rare dell'ISS, sia di questionari creati dal SIAN, atti a indagare le abitudini alimentari ed il *Body Mass Index* dei ragazzi, in quanto in tutto il comune di Adrano si stanno svolgendo interventi multifattoriali ed integrati di sorveglianza ed educazione nutrizionale atti a definire la prevalenza del sovrappeso e dell'obesità ed a attivare interventi mirati per la loro prevenzione.

Ad oggi abbiamo ricevuto e stiamo elaborando i questionari e, a breve, sarà possibile discutere la significatività dei dati.

P I DISTURBI ALIMENTARI IN GRAVIDANZA. IL COUNSELING OSTETRICO

Marilisa Mancino, Marco Caruso

Dipartimento di Scienze Ginecologiche, Ostetriche e della Riproduzione, Facoltà di Medicina e Chirurgia, Seconda Università degli Studi, Napoli

L'alimentazione e lo stato nutrizionale prima e durante la gravidanza influenzano profondamente il decorso e la salute della madre e del feto. Pertanto ogni donna in gravidanza deve porre particolare attenzione alla dieta assumendo il quantitativo di cibo richiesto e soprattutto la "qualità" di cibo richiesta.

La gravidanza è a volte un momento spia dell'esistenza di patologie come i disturbi dell'alimentazione, come ad esempio l'anoressia, la bulimia magari non diagnosticati sino a quel momento, e che comunque necessitano di un intervento tempestivo. Da uno studio che ha coinvolto gravide con disturbi alimentari e persone sane di controllo sono emerse gravi conseguenze che si manifestano sia nella donna che nel feto. Tra questa abbiamo aborto, riduzione del peso alla nascita, alterazione della maturazione enzimatica, cerebrale, della funzione placentare, alterazione della struttura del sistema nervoso e dopo la nascita modificazioni del comportamento. Le neomadri invece sono più soggette a turbe psicologiche, anemia, iperemesi gravidica, problemi di recupero post-episiotomia e depressione *post partum*.

Il *counseling* ostetrico (l'ostetrica è per sua specifica formazione, abilitata a tale attività secondo il Dlg 14 settembre 1994, n. 740 art.1 comma 2) è un'ottima metodica che permette ad ogni donna di sentire ciò che prova, la sostiene e l'accompagna verso l'accettazione di sé e quindi verso una nuova e più profonda consapevolezza affrontando una gravidanza serena e senza paure. L'ostetrica può attraverso semplici ma specifiche domande inquadrare la donna classificandola a rischio, *borderline* o non a rischio in riferimento al suo comportamento alimentare chiedendo ad esempio "Hai la sensazione che il cibo domini la tua esistenza, ti crea forti preoccupazioni?". Considerando un rischio maggiore è opportuno valutare un quadra della reale volontà di avere un figlio con queste domande "Sei consapevole di cosa ti chiede la gravidanza fisicamente ed emozionalmente? Riesci a sostenere il peso in più che la gestazione richiede?"

Pertanto tutte le donne che desiderano una gravidanza ma presentano disturbi del comportamento alimentare pregressi od in corso dovrebbero considerare l'idea di intraprendere un percorso psicoterapeutico in modo da iniziare la gravidanza quando i disturbi siano stati ampiamente affrontati o in buona via di guarigione.

P. COMUNICAZIONE ATTIVA

Raffaella Punzo (a), Paola Schiraldi (b), Maria Vicario (c)

(a) Consultorio Familiare, Dipartimento Materno Infantile, ASL NA1, Napoli

(b) Presidio Ospedaliero Santa Maria delle Grazie, Pozzuoli, Napoli

(c) Dipartimento Materno Infantile, Seconda Università degli Studi, Napoli

"Comunicare la salute" oggi significa soprattutto entrare a contatto con un mondo che si sta modificando, sta crescendo, infatti, l'importanza degli stili di vita, dei comportamenti e in generale di tutte le azioni che possono portare alla prevenzione della malattia, rappresentano priorità del SSN. Oggi più che mai al centro dell'attenzione c'è la prevenzione, termine che racchiude tutte quelle azioni di provata efficacia che possono allontanare lo spettro delle malattie trasmissibili e non.

Nel mondo della prevenzione sanitaria, la comunicazione svolge un ruolo di primissimo piano: sono infatti le persone stesse a dover scegliere di partecipare al processo che le porta a fare prevenzione, cambiando stile di vita e sottoponendosi regolarmente a controlli. In questo senso gli attori in campo (i soggetti istituzionali e le imprese) non possono condurre la comunicazione in modo passivo, limitandosi cioè a rispondere alle domande che vengono poste loro: devono invece farsi soggetti attivi di una comunicazione che deve raggiungere persone che, oggi, non hanno un problema per fare di tutto perché non lo abbiano nemmeno in futuro. Ma per una comunicazione efficace non basta pensare ad una serie di azioni che permettano il semplice passaggio di informazioni: tutto deve rientrare all'interno di una strategia di comunicazione che, proprio come una sorta di piano di battaglia, pianifichi la via migliore per raggiungere il bersaglio. Quindi, le strategie di comunicazione dovranno tener conto di molti fattori: i soggetti interessati, le diverse richieste che vengono dall'utenza e dagli specialisti, i differenti mezzi di comunicazione, il linguaggio da usare a seconda dell'interlocutore a cui ci si rivolge e delle azioni da realizzare. Il primo passo per perseguire questo obiettivo è che gli operatori stessi, per primi, cambino il proprio modo di rapportarsi con l'utente, considerandolo non più solo un oggetto su cui agire e/o fare pervenire una serie di informazioni, ma un co-attore con il quale condividere il linguaggio, gli obiettivi specifici, le risorse attraverso cui delineare il percorso educativo, e gli strumenti per monitorarlo e verificarne l'efficacia.

L'attuazione del modello di comunicazione innovativo, che prende il nome "comunicazione attiva", prevede che gli Operatori Socio-Sanitari si pongano in relazione con l'utente conoscendone i bisogni, le caratteristiche, il contesto d'appartenenza e gli eventuali condizionamenti di tipo ambientale; la seconda tappa è la conoscenza dei fattori che possono influenzare i comportamenti preventivi di quel particolare bacino d'utenza; la terza tappa è l'acquisizione da parte degli Operatori delle tecniche di comunicazione efficace per far sì che la popolazione target divenga effettivamente la vera destinataria di tutto il percorso educativo.

P "NUOVAMENTE MAMMA !": PROGETTO SPERIMENTALE D'INTERVENTO VOLTO AL SOSTEGNO DELLE GIÀ MADRI, CON UN ELEVATO DISAGIO SOCIALE

Raffaella Punzo

Consultorio Familiare, Dipartimento Materno Infantile, ASL NAI, Napoli

Il piano sanitario nazionale ha collocato l'area materno infantile tra le aree prioritarie di intervento, tanto da prevederne uno specifico progetto obiettivo che prevede un'integrazione della rete territoriale comprendente, accanto ai punti nascita (presidi ospedalieri) i distretti sanitari, i consultori familiari e gli altri servizi attivi nell'ambito dell'area materno infantile. La necessità di una convergenza fra maggiore umanizzazione dell'evento nascita e fattori che garantiscano la sicurezza per la diade madre-bambino, ha permesso l'istituzione del progetto obiettivo materno infantile, e nel suo ambito il percorso nascita. In questo contesto il consultorio familiare è stato identificato come un importante strumento, all'interno del distretto sanitario, grazie alla presenza di figure professionali quali l'ostetrica, per attuare gli interventi previsti a tutela della salute della donna più globalmente intesa e considerata nell'arco dell'intera vita.

L'analisi che periodicamente viene fatta, sia a livello centrale che distrettuale, ha evidenziato un aumento di richieste, da parte dei punti nascita, di consulenza ed aiuto relative a situazioni che sottendono problematiche di tipo emotivo, relazionale e sociale anche in donne in attesa del secondo o terzo figlio. Nel nostro territorio è nata così l'esigenza di sviluppare un ulteriore progetto di sostegno, sulla scia del "Progetto di Sostegno Precoce alla Genitorialità", a donne già mamme, a grosso rischio sociale, intendendo per rischio sociale: la minore età materna, la bassa scolarità, la coabitazione, la disoccupazione, la famiglia monoparentale, la tossicodipendenza, le scarse norme igienico ambientali. L'intento del progetto è di aiutare i genitori a divenire consapevoli delle proprie capacità, attraverso il potenziamento di risorse ed abilità che già possiedono.

La nascita di un altro figlio rappresenta un evento nuovo ed intenso, che propone cambiamenti psicologici in entrambi i genitori, sia a livello individuale che di coppia. Ci si trova a confrontarsi con la realtà del bambino e le nuove funzioni genitoriali all'interno di una configurazione ormai stabile, della struttura familiare. Ed è all'interno di questa struttura che si deve costituire una condizione di nuovo equilibrio in cui si determinerà una relazione armoniosa bambino-genitori-famiglia, fondamentale per lo sviluppo del bambino.

Per rafforzare le risorse delle famiglie è indispensabile valorizzare i fattori protettivi e favorire un nuovo approccio al sostegno della genitorialità. Se riusciremo a promuovere le risorse delle famiglie, questo avrà come conseguenza il facilitare lo sviluppo affettivo, cognitivo e sociale dei bambini.

L'obiettivo generale del progetto è quello di sollecitare lo sviluppo delle risorse e delle competenze psico-sociali, mettendo a disposizione di tutte le donne il patrimonio di conoscenze, per aiutarle a gestire e controllare la propria salute e il proprio benessere.

Rendere le mamme, i padri, le famiglie e le comunità in grado di prendere il controllo sulla loro vita e sul loro ambiente, ovvero acquisire un ruolo attivo verso il proprio ambiente e la propria esistenza.

Quarta sessione

**Ricerca scientifica sull'acido folico
e sulla eziopatogenesi delle malformazioni congenite**

Moderatori

Anna Maria Castellazzi, Alberto Mantovani

APPROCCIO ECOGENETICO PER LA PREVENZIONE DELLE SCHISI OROFACCIALI

Michele Rubini (a), Letizia Marullo (a), Stefania Bruni (a), Carlotta Baluardo (a), Melissa Ferriani (a), Elisa Calzolari (b), Andrea Franchella (b)

(a) *Sezione di Genetica Medica, Dipartimento di Medicina Sperimentale e Diagnostica, Università degli Studi, Ferrara*

(b) *Dipartimento di Riproduzione e Accrescimento, Azienda Ospedaliera S. Anna, Ferrara*

Le schisi orofacciali, comprendenti le Labioschisi con/senza Palatoschisi (L/PS) e le Palatoschisi (PS) sono le più frequenti malformazioni craniofacciali, con incidenza complessiva stimata in circa 1:700 tra i nati vivi. Prevalentemente si manifestano come forme isolate, mentre in minor parte si presentano nel contesto di sindromi monogeniche o cromosomiche. Evidenze epidemiologiche indicano che l'integrazione in gravidanza con Acido Folico (AF) si associa ad una riduzione di circa un terzo del rischio di L/PS non-sindromiche, mentre l'AF sembra avere scarsa efficacia per la prevenzione delle PS non-sindromiche. L'analisi genotipica di un ampio pannello di polimorfismi funzionali in geni del metabolismo dei folati in una casistica italiana di triadi composte da bambini nati con schisi orofacciale non-sindromica e dai loro genitori ha condotto a evidenziare differenze sostanziali tra L/PS e PS, suggerendo una loro diversa origine eziologica ed una diversa interazione tra genotipo e supplementazione in gravidanza con AF. Nella casistica studiata il 36% delle madri ha assunto AF durante il primo trimestre di gravidanza, ma solo l'8% ha avviato la supplementazione in epoca preconcezionale. Per quanto riguarda il rischio di L/PS, l'effetto protettivo dell'integrazione in gravidanza con AF è risultato essere significativamente dipendente dal profilo genetico della madre, interessando in particolare geni coinvolti nella metilazione dell'omocisteina. Il genotipo del figlio affetto, invece, non è risultato rilevante per l'efficacia dell'AF. L'evidenza di interazione tra genotipo materno e supplementazione in gravidanza con AF suggerisce che la prevenzione delle L/PS non-sindromiche potrebbe potenzialmente essere migliorata se il dosaggio fosse formulato su base genotipica. Lo studio delle triadi con PS non ha evidenziato interazioni tra varianti genetiche e supplementazione con AF, ma ha condotto ad individuare, nel profilo genotipico degli affetti, una interazione genica specifica per il rischio di schisi del palato duro. Questa interazione non è influenzata dalla supplementazione in gravidanza con AF, ed interessa geni che codificano enzimi coinvolti nel metabolismo dell'acido folinico e nella rimetilazione dell'omocisteina. Questo risultato suggerisce che particolari sbilanciamenti nel metabolismo dei folati nel periodo embrionale possano costituire una componente eziologica delle schisi del palato duro. Questa evidenza, inoltre, porta ad ipotizzare che, per la specifica prevenzione della ricorrenza di schisi del palato duro, la supplementazione periconcezionale con micronutrienti quali acido folinico, metil-tetraidrofolato e vitamina B12 potrebbe risultare particolarmente efficace. Nel complesso, i risultati ottenuti suggeriscono che un approccio ecogenetico "personalizzato", basato sulla supplementazione periconcezionale di AF e/o altri micronutrienti in formulazioni e dosaggi stabiliti su base genotipica, potrebbe ottimizzare la prevenzione delle schisi orofacciali non-sindromiche.

LA SUPPLEMENTAZIONE PERICONCEZIONALE DI ACIDO FOLICO MODULA L'ESPRESSIONE GENICA IN MODELLI MURINI DI CARDIOPATIE CONGENITE TERATOGENO-INDOTTE

Laura Diano (a), Luisa Campagnolo (b), Lucia Vecchione (a), Daria Cipollone (c), Susana Bueno (d), Gianluca Prosperini (d), Giovanni Chillemi (d), Gregorio Siracusa (b), Bruno Marino (c), Giuseppe Novelli (a,e), Francesca Amati (a,e)

(a) *Dipartimento di Biopatologia e Diagnostica per Immagini, Università degli Studi Tor Vergata, Roma*

(b) *Dipartimento di Sanità Pubblica e Biologia Cellulare, Università degli Studi Tor Vergata, Roma*

(c) *Dipartimento di Pediatria, Università di Roma Sapienza, Roma*

(d) *Consorzio Interuniversitario per le Applicazioni del Supercalcolo per Università e Ricerca, CASPUR, Roma*

(e) *Centro Interdisciplinare di Bioinformatica e Biostatistica, Università degli Studi Tor Vergata, Roma*

Le Cardiopatie Congenite (CC) costituiscono circa il 25% di tutte le anomalie presenti alla nascita e globalmente colpiscono 1-2/100 nati vivi.

Nonostante sia ben noto che la supplementazione periconcezionale di acido folico abbia un'azione protettiva nei confronti di diverse malformazioni congenite, ancora poco conosciuti sono i meccanismi molecolari mediante i quali tale protezione avviene. Al fine di indagare tali *pathways* molecolari, abbiamo condotto uno studio di espressione genica in modelli murini di cardiopatie congenite mediante *microarrays*. Tali modelli sono stati ottenuti bloccando l'*intake* dell'acido retinoico dopo somministrazione di un antagonista dell'acido retinoico (BMS-189453) a topi femmina gravide. A seguito di tale trattamento, abbiamo osservato una frequenza elevata di CC nei topi alla nascita (81,3%); in particolare, la cardiopatia più frequentemente riscontrata era la Trasposizione delle Grandi Arterie (TGA, circa il 60% dei neonati). Successivamente, abbiamo verificato che la somministrazione periconcezionale di acido folico alle femmine trattate con il BMS-189453, è in grado di ridurre il numero di neonati con difetti cardiaci dall'81,3% al 64,8% ($p < 0,047$) ed in particolare la frequenza della TGA diminuisce dal 67% al 51,9%.

L'analisi di espressione dell'intero trascrittoma murino, condotta su embrioni sottoposti ad entrambi i trattamenti ha rivelato la presenza di 140 geni differenzialmente espressi ($FC \geq \pm 1,5$). Tali geni sono principalmente coinvolti nei *pathways* biochimici del metabolismo proteico (14,8%), trasporto cellulare (10,2%), traduzione del segnale (13%), ciclo cellulare (7,4%) e trascrizione (6,5%).

Particolarmente interessante per il suo *pattern* di espressione è risultato il gene *Hypoxia-inducible factor 1 alpha* ($Hif1\alpha$), codificante un fattore di trascrizione indotto dall'ipossia cellulare, funzionalmente coinvolto nello sviluppo cardiovascolare. $Hif1\alpha$ è ipoespresso negli embrioni trattati con BMS-189453 ma la sua espressione è ripristinata negli embrioni supplementati con acido folico a livelli simili agli embrioni di controllo.

Studi di immunostochimica hanno confermato a livello proteico, che l'espressione di Hif1 α è particolarmente forte negli abbozzi cardiaci embrionali di topi di controllo e di topi supplementati con acido folico, ma è assente o molto diminuita in topi trattati con il solo teratogeno. Vista la ben nota capacità dell'acido folico di modulare la metilazione del DNA, è possibile che tale vitamina possa regolare epigeneticamente l'espressione di Hif1 α .

Questo studio testimonia ulteriormente l'azione protettiva dell'acido folico per le CC e soprattutto ha permesso di identificare un ristretto numero di geni (tra cui Hif1 α) che possono essere dei potenziali *biomarker* genomici utilizzabili per una futura prevenzione delle cardiopatie congenite.

**P. "STUDIO ACIDO FOLICO":
STATO DI AVANZAMENTO AIFA -
CALL FOR THE INDEPENDENT RESEARCH**

Renata Bortolus (a), Pierpaolo Mastriacovo (b), Lorenzo Botto (c), Fabio Parazzini (d), Daniele Trevisanuto (e), Giovanni Zanconato (f), Michele Gangemi (g), Pierpaolo Benetollo (h), Fernando Antonio Compostella (i), The Italian Folic Acid Trial Study Group*

(a) Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata, Verona

(b) Alessandra Lisi International Centre on Birth Defects-ICBD, Roma

(c) Department of Pediatrics, Division of Medical Genetics, University of Utah, USA

(d) I Clinica Ostetrico-Ginecologica, Università degli Studi, Milano

(e) Unità Operativa di Terapia Intensiva Neonatale, Dipartimento di Pediatria, Azienda Ospedaliera-Università, Padova

(f) Dipartimento Materno-Infantile e di Biologia-Genetica, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata, Verona

(g) Associazione Culturale Pediatri, Verona

(h) Garante per la Formazione sul Campo Studio Acido Folico, Direzione Sanitaria, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata, Verona

(i) Agenzia Regionale Socio Sanitaria del Veneto, Venezia

Background. L'ipotesi che l'assunzione di dosaggi più elevati di acido folico, rispetto a quelli attualmente raccomandati, riduca ulteriormente l'insorgenza di difetti del tubo neurale e di altre malformazioni congenite, rappresenta il razionale principale dello studio.

Obiettivi primari. Promozione del *counseling* preconcezionale nelle donne/coppie in età fertile; attivazione di uno studio pilota di fattibilità e promozione di una metanalisi prospettica internazionale; valutazione della frequenza di comparsa delle malformazioni congenite nei bracci di trattamento.

Obiettivi secondari. Valutazione della frequenza di comparsa di aborto spontaneo, ritardo di crescita intrauterina, pre-eclampsia, distacco di placenta, prematurità e gravidanze gemellari nei bracci di trattamento.

Disegno dello studio. Trial clinico controllato randomizzato in doppio cieco.

Categorie di pazienti eleggibili. Donne in età fertile che programmano la gravidanza (essere seguite da un Centro di Procreazione assistita non rappresenta un criterio di esclusione). Dopo l'esecuzione del *counseling* preconcezionale, verificati i criteri di eleggibilità, le pazienti vengono randomizzate a: - 0,4 mg al giorno di acido folico; - 4 mg al giorno di acido folico. La somministrazione del farmaco viene interrotta alla 12a settimana gestazionale.

Follow-up. - Ostetrico 16^a, 24^a, 40^a settimana gestazionale; - pediatrico 1, 3, 12 mesi di vita. Di seguito lo stato di avanzamento del progetto.

Comitati etici. Ad oggi sono stati ottenuti i pareri favorevoli dei comitati etici per 27 Centri di randomizzazione. Non è stato espresso alcun parere negativo.

Attivazione dei Centri. Attualmente, su un totale di 20 Centri attivati, 17 hanno iniziato l'offerta del *counseling* preconcezionale e l'arruolamento delle donne.

Esecuzione del counseling preconcezionale. La visita preconcezionale breve è una prestazione prevista dalla normativa (DM 10-9-98), ma nella maggior parte dei casi non attuata. L'organizzazione locale dei Centri di randomizzazione che partecipano al progetto ha consentito di prevedere spazi e tempi dedicati a questa attività, con procedure di appuntamento che utilizzano in alcuni casi il Centro Unico di Prenotazione. Viene dunque favorita la possibilità, per questo tipo di attività, di diventare pratica clinica di *routine*.

Formazione degli operatori. Sono state organizzate giornate di formazione *ad hoc* per gli sperimentatori e gli operatori che collaborano al progetto di ricerca. In particolare nel corso del 2010 è stato organizzato un evento formativo che ha approfondito le tematiche relative al *counseling* preconcezionale, con esperti del settore, su richiesta degli stessi sperimentatori. Il progetto di ricerca è accreditato come "Progetto di Formazione sul campo" dalla Commissione Regionale (Regione Veneto) per l'ECM.

**The Italian Folic Acid Trial Study Group. Coordinamento Generale dello Studio: Renata Bortolus, Francesca Filippini, Paola Bertoni (Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata Verona); Gestione Farmaco Sperimentale: Roberta Joppi, Laura Agnoletto (Centro di Riferimento sul Farmaco Regione Veneto, Verona), Loretta Cervi (Ospedale di Lodi); Centri di randomizzazione: Anna Angeli, Elena Mantovani (Policlinico Borgo Roma, Verona), Debora Balestreri, Elena Benassi (Ospedale di S Bonifacio), Patrizia Rosi, Graziella Mortaro (Consultorio Familiare, Verona), Laura Valotto, Angelo Guido (MMG, Verona), Laura Zivelonghi (Ospedale di Bussolengo), Paola Lanza (Ospedale di Bassano del Grappa), Gianfranco Jorizzo, Gaetana Cirelli, Saverio Sacco (Ospedale di Thiene), Simonetta Marinangeli (Consultorio Familiare, Bassano del Grappa), Gian Pietro Piazza (MMG, Schio), Chiara Tresso (MMG, Malo), Renato Ruffini (MMG, Sovizzo), Enrico Ioverno (MMG, Dueville), Erich Cosmi, Silvia Visentin (Azienda Ospedaliera-Università di Padova), Anna Casaro (Consultorio Familiare, Padova), Andrea Baffoni, Michaela Bertezolo (Ospedale di Conegliano), Carlo Failli, Nedelia Minisci, Maurizia Marzolini (Consultorio Familiare, Montebelluna, Villorba, Oderzo), Enrico Di Mambro (Ospedale di Adria), Claudia Scarduelli (Fondazione IRCCS Cà Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milano), Elena Cesari (Ospedale di Gallarate).*

P EFFETTI DELL'ACIDO FOLICO SULLA METILAZIONE DEL DNA: FATTORI DIETETICI PREVENTIVI E PREDISPONENTI IL CANCRO

Monica Casagrande
Biologo Libero Professionista, Roma

Normalmente, una unità di serina o di glicina è trasferita dal 5,10-metilentetraidrofolato (5-10MTHF) al tetraidrofolato(THF), che o serve alla sintesi di timidina, incorporata nel DNA, oppure viene ossidato a formil-THF per la sintesi delle purine, oppure viene ridotto a 5 metilentetraidrofolato (5MTHF) ed usato per metilare l'omocisteina per formare metionina, una reazione catalizzata da una B12 metiltransferasi. La metionina è convertita ad S-adenosilmetionina (SAM) grazie ad un trasferimento ATP-dipendente, attraverso la metionina adenosiltransferasi. Quindi il tetraidrofolato, cofattore enzimatico, derivante dall'acido folico, influenza gli enzimi che stanno a monte della metilazione di SAM. Ci sono 3 aree che possono essere collegate alla metilazione del DNA: i) i fattori dietetici possono influenzare la supplementazione dei gruppi metilici per la formazione di SAM; ii) i fattori dietetici possono modificare l'uso dei gruppi metilici, da processi che includono gli *shifts* nell'attività della metiltransferasi; iii) i *pattern* di metilazione del DNA possono influenzare la risposta ad un componente bioattivo del cibo.

Una ipometilazione del DNA, che deriva da una carenza di THF, derivante a sua volta da una carenza di acido folico è fattore predisponente il cancro, inclusi quelli di larga scala come il cancro al colon, al polmone, alla prostata ed al seno. Regioni specifiche di ipometilazione ed una aumentata azione degli enzimi Dnmt sono caratteristiche comuni delle cellule tumorali (1 Dnmts, componenti bioattivi dei cibi, sono una famiglia di enzimi, a cui fanno parte Dnmt1, Dnmt3a, Dnmt3b, che catalizza il trasferimento di un gruppo metile da SAM ai residui di citosina nel DNA, producendo così 5-metilcitosina e SAH). Una generale ipometilazione genomica induce instabilità cromosomica (corredo aberrante per riarrangiamento, con cromosomi più o meno diversi dal solito) e durante i primi stadi dello sviluppo dell'embrione porta all'aborto.

L'ipermetilazione del DNA è associata all'attivazione di tutti i possibili modelli coinvolti nei processi cancerogenetici, come la riparazione del DNA(hMLH1, BRCA1, MGMT), la regolazione del ciclo cellulare (p16[NK4a], p14[ARF], p15[INK4b]) e l'apoptosi (DAPK, APAF-1). Ciò suggerisce che una variazione del grado e/o del sito di metilazione del DNA può portare ad una anormale riparazione del DNA e influenza geni multipli collegati al cancro, influenzando perciò l'incidenza ed il comportamento dei tumori. *Pattern* di metilazione abnorme sono stati osservati in molti tipi di tumori umani, tra cui quelli alla prostata, al seno, all'utero, alla cervice, alla tiroide ed allo stomaco.

Le fluttuazioni nelle metilazioni dei *pattern* di DNA sono la chiave di regolazione funzionale dei promotori. Questo accade attraverso la modificazione dei fattori di trascrizione genici e l'interazione con le *metil DNA binding proteins*.

Aberranti metilazioni di isole CpG nella regione dei promotori, possono contribuire alla progressiva inattivazione dei geni inibitori della crescita, dando luogo ad una selezione clonale di cellule con stimolo della crescita durante lo sviluppo del cancro. Mentre la deficienza metilica porta ad una globale ipometilazione del DNA e simultaneamente alla specifica ipometilazione ed ipermetilazione di alcuni geni.

Studi preclinici dimostrano che il consumo di una dieta deficiente in metili porta alla ipometilazione di specifici siti CpG con diversi geni, inclusi c-myc, c-fos, h-ras. Questi siti di ipometilazione sono anche accompagnati da elevati livelli di mRNA per questi stessi geni. I *pattern* di metilazione del gene p53 del DNA sono stati trovati anche in ratti nutriti con una dieta cronicamente deficiente in metile durante l'epatocarcinogenesi. I livelli di p53 mRNA erano aumentati ed associati con ipometilazione nelle regioni codificanti il gene.

In ogni caso, la risposta individuale alla deficienza di un componente della dieta non può essere predetta routinariamente rispetto ad una globale ipometilazione. Ciò è in relazione con la metilazione del DNA di cellule cancerose, che sono frequentemente caratterizzate da una globale ipometilazione e da una simultanea ipermetilazione di isole geniche CpG promotrici.

Entrambi, l'iper e l'ipometilazione sono state riscontrate in neoplasie che portano all'instabilità cromosomica ed al silenziamento trascrizionale di alcuni geni.

P IL CONSUMO DI POLENTA È UN FATTORE DI RISCHIO PER MALFORMAZIONI DA CARENZA DI ACIDO FOLICO?

Roberto Defez

Istituto di Genetica e Biofisica Adriano Buzzati Traverso, Consiglio Nazionale delle Ricerche, Napoli

Il mais italiano è spesso molto inquinato da fumonisine a causa delle particolari condizioni climatiche dove viene coltivato, essenzialmente in pianura padana.

Le fumonisine sono riconosciute essere tra le cause del mancato assorbimento di acido folico che può portare a malformazioni congenite. Un secondo effetto indiretto riconosciuto alle fumonisine è quello di indurre l'insorgenza di tumori all'esofago.

Nel Nord-Est d'Italia la tradizione culinaria fa largo uso di vari tipi di polenta di mais e sorprendentemente quell'area del Paese mostra una elevata insorgenza sia di malformazioni da carenza di acido folico che di tumori all'esofago.

Obiettivo di questa comunicazione è quello proporre una accurata indagine epidemiologica che possa servire a comprendere se tenore di fumonisine e danni alla popolazione possano davvero essere correlati nel Nord-Est Italia. Possibili rimedi sono in teoria già disponibili e ne verrà discussa la loro possibile applicazione.

P LA SICUREZZA ALIMENTARE SOSTENIBILE PER LA PREVENZIONE DELLE MALFORMAZIONI CONGENITE: ATTIVITÀ DI INFORMAZIONE E COMUNICAZIONE IN SENEGAL

Chiara Frazzoli (a,c), Marieme Fall (b), Pamela Dragone (c), Djenaba Tine (c), Alberto Mantovani (a,c)

(a) *Dipartimento di Sanità Pubblica Veterinaria e Sicurezza Alimentare, Istituto Superiore di Sanità, Roma*

(b) *Association des Sages-femmes, Dakar, Senegal*

(c) *Noodles Onlus, Nutrition & Food Safety and Wholesomeness, Roma*

Basandosi sul concetto ONU di sostenibilità, la "sicurezza alimentare sostenibile" implica l'insieme delle azioni volte a minimizzare le conseguenze avverse sulla salute della generazione futura associate alla odierna sicurezza dei cibi e qualità nutrizionale della dieta. La dieta materna prima e durante la gravidanza è importante nella prevenzione delle malformazioni congenite; in particolare nei Paesi in via di sviluppo il fascino esercitato dai modelli occidentali e la rapida transizione verso un'economia urbana accrescono l'urgenza di attività primarie di prevenzione come l'informazione e la comunicazione. Il Senegal è un esempio di Paese africano in cui non vi è situazione di penuria alimentare, mentre vi è un grave ritardo sugli aspetti di sicurezza alimentare e nutrizionale. L'alimentazione quotidiana non è povera di calorie e proteine; tuttavia, soprattutto nelle zone rurali e nelle zone più povere delle città, è meno varia e forse meno ricca di nutrienti di quanto potrebbe sembrare dalla apparente ricchezza dei pasti. Ad esempio, il pesce viene consumato principalmente secco e, anche se diffuso, è considerato un alimento "per poveri"; la frutta non è parte del pasto tradizionale, è relativamente costosa e consumata come succo; i cibi crudi sono poco consumati, comprese le verdure. Inoltre, la contaminazione delle filiere alimentari è spesso fuori controllo e ignorata. Anche in Senegal l'alimentazione da sola potrebbe non coprire il fabbisogno delle donne in gravidanza che siano vulnerabili e/o suscettibili alla carenza. Vi è un'attiva e numerosa Associazione delle Ostetriche, che molto spesso funge anche da *primary health care* per la donna in età fertile ed in gravidanza, nonché per il neonato; tuttavia, le più semplici raccomandazioni per la prevenzione materno-infantile (ad es., le raccomandazioni OMS sull'allattamento al seno) hanno una diffusione minima. Sebbene utilizzino la stessa "materia prima", le attività di informazione e comunicazione hanno caratteristiche ed obiettivi diversi; in particolare, l'informazione misura il successo col numero di soggetti raggiunti, mentre la comunicazione misura il successo col numero di soggetti che modificano il proprio comportamento in base alle informazioni ricevute. Entrambe le attività sono essenziali per una strategia di sicurezza alimentare sostenibile nei Paesi in via di sviluppo; occorre elaborare strumenti e tempi adeguati per i diversi contesti urbani, semiurbani e rurali, che determinano gli stili alimentari e l'alfabetizzazione della popolazione femminile. Viene pertanto esposto lo stato di sviluppo delle attività svolte in collaborazione fra il Reparto di Tossicologia Alimentare e Veterinaria dell'ISS, la onlus NOODLES (www.noodlesonlus.org) e l'Associazione Senegalese delle Ostetriche.

P **RITARDO MENTALE E ALTERAZIONI MORFO-FUNZIONALI CONSEGUENTI ALL'ESPOSIZIONE ALCOLICA PRENATALE (SINDROME FETO ALCOLICA)**

Rosanna Mancinelli (a), Marco Fiore (b), Mauro Ceccanti (c), Giovanni Laviola (d)

(a) *Centro Nazionale Sostanze Chimiche, Istituto Superiore di Sanità, Roma*

(b) *Istituto di Neurobiologia e Medicina Molecolare, Consiglio Nazionale delle Ricerche, Roma*

(c) *Centro di Riferimento Alcolologico Regione Lazio, Azienda Policlinico Umberto I, Roma*

(d) *Dipartimento di Biologia Cellulare e Neuroscienze, Istituto Superiore di Sanità, Roma*

Consumare alcol è, nei Paesi occidentali, tradizione molto antica e parte integrante dell'alimentazione e della vita sociale. Perciò i rischi per la salute dovuti al bere eccessivo sono rimasti a lungo sottostimati. Oggi nuovi stili di vita, modificando tradizioni e modelli assuntivi, favoriscono la diffusione dei danni da alcol in ambito personale e sociale. In particolare, i dati epidemiologici indicano abbassamento dell'età di primo uso alcolico nelle donne e innalzamento del numero di bevitrici a rischio. Da qui nasce allarme per la salute femminile e dei bambini nei quali l'eventuale esposizione alcolica durante la gravidanza può generare alterazioni fisiche e comportamentali irreversibili globalmente definite FASD dall'inglese *Fetal Alcohol Spectrum Disorders*.

Ad oggi non è stata accertata una soglia minima di consumo alcolico che possa essere considerato privo di rischi per il feto, pertanto l'unica indicazione è l'astinenza in gravidanza. Purtroppo, la percezione del rischio legata ad assunzione di alcol in gravidanza, è molto bassa e ancor oggi esiste e resiste anche tra gli operatori sanitari una diffusa tolleranza, se non proprio benevolenza, verso l'uso di alcol come fonte di benessere fisico e psichico. La sindrome feto alcolica è, nel mondo occidentale, la prima causa prevenibile di ritardo mentale. Tale sindrome, inserita nella lista delle malattie rare del nostro SSN, è poco conosciuto ma dati epidemiologici recenti ne indicano la presenza in Italia e la necessità di maggiore informazione degli operatori. sanitari e sociali.

Sulla base della nostra esperienza scientifica in campo alcolico, sin dai primi anni 2000 si è costituito un gruppo di lavoro che coinvolge ricercatori e clinici dell'ISS, dell'Università e degli IRCCS, principalmente volto ai seguenti ambiti di studio: i) comportamenti e stili di vita, consumo alcolico e dimensioni personologiche; ii) fattori di vulnerabilità genetica rispettivamente nella madre e nel feto (polimorfismi per il CYP2E1, ADH e recettori della serotonina); iii) sviluppo e affinamento diagnostica biochimico-clinica per valutare il grado di esposizione prenatale; iv) sperimentazione animale per valutare alterazioni neurocomportamentali e neurobiologiche con possibili identificazione di target terapeutici; v) valutazione di possibili effetti benefici di una supplementazione neonatale con colina e vitamine del complesso B; vi) comparazione delle conseguenze dell'esposizione in gravidanza all'etanolo di per se o al vino rosso alla medesima concentrazione.

La presentazione delle attività in questa sede, è intesa a stimolare la conoscenza della tematica ed a sensibilizzare l'attenzione sui rischi correlati all'esposizione alcolica prenatale per rendere più efficaci interventi di trattamento e prevenzione.

P LE UOVA COME POTENZIALE ALIMENTO ARRICCHITO DI FOLATI: CONSIDERAZIONI SU EFFICACIA E SICUREZZA

Alberto Mantovani, Francesca Baldi

Dipartimento di Sanità Pubblica Veterinaria e Sicurezza Alimentare, Istituto Superiore di Sanità, Roma

Disporre di alimenti naturalmente arricchiti di folati è una interessante alternativa alla fortificazione con Acido Folico (AF), che presenta incertezze non trascurabili sulla effettiva sicurezza della aggiunta di AF (e non di folati naturali) agli alimenti. Le uova, ed in particolare il tuorlo, sono un alimento di origine animale largamente diffuso con un contenuto di folati comparabile a quello di alimenti vegetali come spinaci o agrumi.

Diversi studi sono stati effettuati per aumentare il contenuto in folati delle uova. L'aggiunta di AF al mangime arricchisce il contenuto di folati totali dell'uovo: 16 mg/kg nel mangime portano ad un raddoppio del contenuto rispetto al mangime non arricchito (contenuto basale: 1 mg/kg di folati), cioè 75 mcg vs 32 mcg/uovo.

La forma principalmente presente è il 5-MTHF, mentre AF rappresenta solo il <10% dei folati totali. La curva di arricchimento indica una relazione dose-risposta saturabile: il 90% dell'arricchimento è ottenuto con aggiunte nel mangime sino a 4 mg/kg, mentre oltre i 16 mg/kg non si avrebbe alcun effetto ulteriore. La forma di folato utilizzata per fortificare il mangime non sembra importante, in quanto 10 mg/kg di AF e 11,3 mg/kg di 5-MTHF ottengono un arricchimento analogo; se confermato, questo permetterebbe di evitare l'uso di AF e quindi minimizzare la concentrazione di AF libero nelle uova. L'arricchimento riguarda specificamente il tuorlo d'uovo (biodisponibilità 68%, e non provoca variazioni nella sua composizione di trigliceridi o fosfolipidi).

Il *panel Additives and products or substances used in animal feed* (FEEDAP), che si occupa delle sostanze usate in alimentazione animale presso l'*Authority* Europea per la Sicurezza Alimentare, sta recentemente affrontando il problema della valutazione di additivi zootecnici proposti per "migliorare la qualità degli alimenti".

Nel caso dei folati gli studi disponibili sono indubbiamente interessanti; il livello di folati ottenibile nelle uova non sembra porre problemi di sicurezza, considerando lo UL (*Upper intake Level*,) per l'AF (1 mg/giorno per l'adulto) ed uno scenario realistico di consumi alimentari (senza uso continuato e prolungato di alimenti fortificati con AF).

Questioni da affrontare riguardano: a) modalità ottimali di arricchimento dei mangimi che minimizzino la concentrazione di AF; b) la valutazione dell'effettivo contributo nutrizionale per le diverse fasce di consumatori; c) la stabilità dei folati, considerando che il tuorlo d'uovo si consuma essenzialmente cotto o come ingrediente di preparazioni alimentari.

P **DIAGNOSI DI DEFICIT DI ACIL-COA DEIDROGENASI A CATENA CORTA/RAMIFICATA MEDIANTE LO SCREENING NEONATALE IN ITALIA: IDENTIFICAZIONE DI UNA NUOVA MUTAZIONE**

Daniela Ombrone (a,b), Francesca Catanzano (a,c), Emanuela Scolamiero (a,b), Cristina Di Stefano (d), Ubaldo Caruso (e), Carla Cozzolino (a,b), Giulia Frisso (a,b), Generoso Andria (f), Margherita Ruoppolo (a,b), Francesco Salvatore (a)

(a) *CEINGE, Biotecnologie Avanzate, Napoli*

(b) *Dipartimento di Biochimica e Biotecnologie Mediche, Università degli Studi Federico II, Napoli*

(c) *Dipartimento di Scienze Biologiche ed Ambientali, Università degli Studi del Sannio, Benevento*

(d) *Ospedale Umberto I, Nocera Inferiore, Salerno*

(e) *Clinica Pediatrica, Ospedale Gaslini, Genova*

(f) *Dipartimento di Pediatria, Università degli Studi Federico II, Napoli*

Dal maggio del 2007 è iniziato in Campania un progetto pilota di *screening* metabolico allargato per la diagnosi degli errori congeniti del metabolismo mediante cromatografia liquida accoppiata a spettrometria di massa *tandem* (LC-MS/MS). Tale progetto vede impegnato il Ceinge, Biotecnologie Avanzate di Napoli, ed 11 Ospedali della Campania. Ad oggi sono stati analizzati più di 12.000 *spot* di sangue ed identificati 6 neonati affetti da malattie metaboliche ereditarie. Riportiamo il fenotipo clinico e i risultati degli studi funzionali e molecolari condotti in un neonato affetto da *deficit* di SBCAD (Acil-coA deidrogenasi a catena corta/ramificata) diagnosticato nel corso del progetto pilota. Il *deficit* di Acil-coA deidrogenasi a catena corta/ramificata, (SBCAD; EC1.3.99) anche noto come 2-metilbutiril-CoA deidrogenasi (MBD) catalizza la conversione del 2-metilbutiril-CoA in tigilil-CoA nel catabolismo della isoleucina. Il caso di SBCAD fu diagnosticato analizzando il profilo delle acilcarnitine sullo *spot* di sangue mediante la cromatografia liquida accoppiata alla spettrometria di massa *tandem* e fu confermato dall'analisi degli acidi organici urinari mediante gas cromatografia accoppiata con la spettrometria di massa (GC/MS). La paziente, gemella seconda nata da genitori non consanguinei, a 9 giorni di vita fu ricoverata in ospedale per sospetta sepsi, inappetenza e torpore. Allo *screening* neonatale la neonata presentava un'elevata concentrazione di pentanoilcarnitina (C5). L'aumento di C5 suggeriva elevati livelli di isovalerilcarnitina o di 2-metilbutirilcarnitina o di pivaloilcarnitina che deriva da alcuni antibiotici ed è causa di risultati falsi positivi. Gli acidi organici urinari della paziente furono analizzati e rivelarono un aumento di 2-metilbutirilglicina, un marker del *deficit* di SBCADD. L'analisi genetica confermò la diagnosi rivelando che la neonata era un eterozigote composto per le mutazioni p.T148I e p.N147Y.

P POLICLORO-BIFENILI (PCB) COME POSSIBILI FATTORI DI RISCHIO NELLA PATOGENESI DEL COMPLESSO EPISPADIA-ESTROFIA VESCICALE

Sabrina Tait (a), Cinzia La Rocca (a), Alberto Mantovani (a)
Dipartimento di Sanità Pubblica Veterinaria e Sicurezza Alimentare, Istituto Superiore di Sanità, Roma

L'Epispadia-Estrofia della Vescica (EEV) è un complesso multifattoriale di malformazioni del tratto genitourinario comprendente, in ordine di gravità, l'epispadia, l'estrofia della vescica e l'estrofia della cloaca. L'EEV origina nel primo bimestre di gestazione da un'alterata fusione del tubercolo genitale e della bassa parete addominale. Gli Interferenti Endocrini (IE, <http://www.iss.it/inte>) sono contaminanti alimentari/ambientali che alterano varie componenti dell'omeostasi ormonale, tra cui l'equilibrio estrogeni/androgeni, critico per lo sviluppo del sistema riproduttivo. Dati sperimentali e studi epidemiologici indicano un'associazione fra malformazioni relativamente frequenti del tratto genitourinario (criptorchidismo, ipospadia) ed esposizione ad IE. Il coinvolgimento degli IE nella EEV è plausibile ma nessuna evidenza scientifica ha finora confermato quest'ipotesi. Fra gli IE, gli oltre 200 Policloro-Bifenili (PCB) meritano attenzione a causa della diffusa esposizione, il bioaccumulo e la capacità di modulare importanti processi di sviluppo. Il progetto BLADE ha investigato il possibile coinvolgimento dei PCB nella patogenesi della EEV utilizzando livelli di esposizione reali rilevati nel tessuto adiposo di un campione di popolazione generale Italiana. I PCB sono stati raggruppati in base alla struttura e alla possibile somiglianza nei meccanismi d'azione: Mix1 (potenzialmente estrogenici), Mix2 (diossina-simili, immunotossici, antiestrogenici) e Mix3 (forte bioaccumulo, induttori dei CYP). Come modello *in vitro* di un tessuto *target* per la EEV, abbiamo utilizzato cellule umane fetali dei corpi cavernosi (hfPSMC), ottenute e stabilizzate da feti di 11-12 settimane. Le hfPSMC sono state esposte alle tre miscele di PCBs per valutare modulazioni nell'espressione genica mediante un approccio tossigenomico. La *real-time* PCR di 6 geni selezionati ha validato i risultati di *microarray*. Le tre miscele di PCB evocano profili di espressione diversi; l'analisi funzionale ha mostrato un diverso arricchimento in termini di *Gene Ontology* nonché un diverso coinvolgimento in processi di sviluppo fisiologico e nelle vie metaboliche classiche. In particolare, Mix1 sembra modulare processi del metabolismo lipidico e di trasporto del calcio, importante per la contrattilità muscolare; Mix2 sembra interferire con il citoscheletro e le giunzioni intercellulari; Mix3 sembra modulare il metabolismo intercellulare (meccanismi protettivi e cascate di segnale) nonché i processi di sviluppo e morfogenesi tissutale. I risultati rafforzano l'ipotesi che i tre gruppi di PCB abbiano diverso meccanismo d'azione, fornendo quindi nuovi strumenti per la loro valutazione tossicologica in ambito epidemiologico e di biomonitoraggio. I gruppi di geni identificati e caratteristici di ogni miscela di PCBs potrebbero essere rilevanti nella patogenesi della EEV e di altre malformazioni riproduttive in quanto modulano processi critici delle prime fasi dello sviluppo genitourinario.

Quinta sessione

**Percorsi diagnostici e terapeutici
delle malformazioni congenite:
counseling genetico, *screening*, diagnosi e assistenza**

Moderatori

Gioacchino Scarano, Gianfranco Tarsitani

AUTOPSIA PER MALFORMAZIONI FETALI DOPO INTERRUZIONE TERAPEUTICA DI GRAVIDANZA: DATI DAL REGISTRO DELLE MALFORMAZIONI CONGENITE DELLA LOMBARDIA

Giovanna Tagliabue (a), Roberto Tessandori (b), Daniele Vergani (c), Anna Maghini (a), Lucia Preto (a) Andrea Tittarelli (a), Monica Annulli (b), Elena Moroni (b), Carla Facco (d), Cristina Riva (d), Salvatore Pisania (e), Maria Gambino (e), Lorena Balconi (e), Salvatore Ambrosi (f), Paolo Contiero (a)

(a) *Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori, Milano*

(b) *Azienda Sanitaria Locale, Sondrio*

(c) *Ospedale Pediatrico Vittore Buzzi, Milano*

(d) *Dipartimento di Anatomia Patologica, Ospedale di Circolo, Università dell'Insubria, Varese*

(e) *Azienda Sanitaria Locale, Varese*

(f) *Dipartimento di Anatomia Patologica, Ospedale della Valtellina e Valchiavenna, Sondrio*

Scopo. La diagnostica con ultrasuoni durante la gravidanza porta alla scoperta di una rilevante quota di malformazioni fetali e gli studi, prospettici e retrospettivi, effettuati sull'efficacia dell'indagine ecotomografica prenatale nella diagnosi delle malformazioni congenite hanno mostrato risultati spesso contrastanti, con valori di sensibilità compresi tra 37,8% e 99% ma con specificità sempre superiore al 99%. L'autopsia fetale eseguita dopo la terminazione terapeutica rappresenta un momento importante sia per i genitori che per i medici perinatologi in quanto può fornire informazioni utili per la consulenza genetica, confermare (o modificare) la diagnosi prenatale e identificare malformazioni aggiuntive. Scopo di questo studio è stato di valutare la concordanza tra la diagnosi ecografica prenatale e i risultati dell'autopsia fetale dopo interruzione terapeutica di gravidanza.

Metodi. Sono state identificate tutte le autopsie eseguite dopo interruzione terapeutica di gravidanza a seguito di una diagnosi prenatale di malformazione per il periodo che va dal 1999 al 2006 in alcune aree del Registro. È stata poi confrontata la diagnosi prenatale che aveva portato all'interruzione terapeutica con i risultati dell'autopsia stessa.

Risultati. Su 3.908 nati malformati nel periodo analizzato dallo studio 197 sono risultate essere interruzioni terapeutiche a seguito di malformazione fetale sospettata o diagnosticata nel periodo prenatale a cui è seguita l'autopsia. In 133 (67,5%) casi l'autopsia ha confermato pienamente la diagnosi prenatale; in 59 (30%) l'autopsia ha aggiunto ulteriori informazioni che hanno portato ad una migliore definizione della diagnosi mentre in soltanto in 5 (2,5%) casi la diagnosi autoptica ha cambiato la diagnosi prenatale. La principale indicazione che ha portato all'interruzione di gravidanza è stata una anomalia cromosomica (27% dei casi), un difetto del tubo neurale o del sistema nervoso centrale (23%), una cardiopatia congenita (11%) o una malformazione renale (6,1%).

Conclusioni. La concordanza tra diagnosi prenatale ecografica e autoptica è risultata essere alta. Nonostante la diagnostica prenatale abbia al momento attuale sensibilmente aumentato la capacità di individuare malformazioni, ecografia e autopsia fetale dovrebbero

essere considerate modalità complementari per accrescere le conoscenze in questo campo. Inoltre le informazioni aggiuntive che derivano dall'esame fetale autoptico possono costituire un valido supporto per la consulenza genetica.

CONSULENZA GENETICA POSTNATALE NEI NATI CON MALFORMAZIONE CONGENITA ALLA NASCITA IN TRENTO. ANNI 1997-2004

Silvano Piffer (a), Serena Belli (b)

(a) Osservatorio Epidemiologico, Azienda Provinciale per i Servizi Sanitari, Trento

(b) Servizio di Genetica Medica, Azienda Provinciale per i Servizi Sanitari, Trento

Introduzione. La consulenza genetica post-natale rappresenta una tappa rilevante nel percorso diagnosi-terapia-*follow-up* del caso e garantisce anche una più sollecita ed esaustiva risposta alle necessità della famiglia. Il presente studio ha verificato, tra i casi notificati come affetti da malformazione alla nascita in provincia di Trento nel periodo 1.1.1997 e 31.12.2004, l'occorrenza di una consulenza genetica post-natale.

Metodi. Sono state confrontate le seguenti fonti informative: a) scheda cartacea di raccolta dati, veicolante i casi indice presso il Servizio di Genetica Medica dell'Università di Padova, sede del registro NEI (Nord-Est Italia), cui il Trentino si riferisce; b) archivio del consultorio genetico di Trento. È stata calcolata l'accessibilità in relazione alla seguenti variabili: anno di calendario, luogo di nascita, tipo di malformazione, probabilità di ricorrenza, età gestazionale, caratteristiche materne (classe di età, titolo di studio, cittadinanza, stato civile, parità), precedenti malformativi in famiglia. Per verificarne l'associazione con l'accessibilità, si sono calcolati, per le variabili studiate, gli *odds ratio* grezzi e gli *odds ratio* corretti, sulla base di un modello di regressione logistica.

Risultati. Nel periodo in studio sono stati registrati 525 casi di malformazione congenita alla nascita, per una prevalenza medio annua di 13,4/1.000. Le forme cardiovascolari rappresentano il 26,3% della casistica. Le forme sindromiche, riclassificate a posteriori, rappresentano il 55,9% dei casi ed il 14,6% di tutte le forme presenta un'alta probabilità di ricorrenza. Le madri ultra 35enni rappresentano il 25,5% dei casi. Hanno avuto una consulenza genetica post-natale 77 casi (14,6% mediamente nel periodo), di cui 55 presi in carico dal consultorio genetico di Trento e 22 con invio esclusivo fuori provincia. Nel tempo l'accessibilità aumenta (24,0% nel 2004) anche se il *trend* non è statisticamente significativo. Gli *odds ratio* aggiustati, secondo un modello logistico confermano che l'accessibilità non è associata all'anno di calendario o al punto nascita e neppure alle caratteristiche materne o alla probabilità di ricorrenza delle forme. L'unico *odds ratio* significativo è relativo allo stato "sindromico" della malformazione 3,76 (IC 95% 1,53-9,28).

Conclusioni. L'accesso alla consulenza genetica post-natale in provincia di Trento appare inferiore a quanto raccomandato e non influenzato dalle caratteristiche cliniche e da quelle materne. Le forme sindromiche, per le loro caratteristiche cliniche e/o originalità dell'espressione fenotipica, agevolano, l'accesso alla consulenza genetica. È raccomandabile, sulla base di linee guida condivise, migliorare l'interfaccia tra le *equipe* per operano nel punto nascita (e nel territorio) ed i servizi di genetica medica.

LE ORGANIZZAZIONI UMANITARIE NELL'ASSISTENZA AL TRATTAMENTO DEI PAZIENTI AFFETTI DA MALFORMAZIONI CRANIO-MAXILLO FACCIALI NEI PAESI IN VIA DI SVILUPPO: L'ESPERIENZA DI OPERATION SMILE

Domenico Scopelliti (a), Orlando Cipriani (b), Giulia Amodeo (c)

(a) *Direzione Scientifica della Fondazione Operation Smile Italia Onlus, Roma*

(b) *Dipartimento di Chirurgia Maxillo Facciale, Polo Ospedaliero Villa Betania, Roma*

(c) *Unità Operativa Complessa di Chirurgia Maxillo Facciale, ASL Roma E, Roma*

Operation Smile Italia Onlus è una Fondazione nata nel 2000, costituita da volontari medici specialisti in chirurgia maxillo facciale, chirurgia plastica, anestesia e pediatria, insieme a ortodontisti, infermieri e logopedisti che realizzano missioni umanitarie in 51 Paesi del Mondo, per offrire assistenza medico sanitaria attraverso interventi di chirurgia plastica ricostruttiva su bambini affetti da gravi traumi e malformazioni facciali come il labbro leporino, la palatoschisi ed esiti di ustioni. Dal 1982, anno di costituzione di *Operation Smile International*, sono oltre 4.000 i volontari che hanno operato gratuitamente nel mondo più di 140.000 bambini. L'obiettivo principale di *Operation Smile* è promuovere lo sviluppo sostenibile delle proprie attività, attraverso il progressivo miglioramento delle infrastrutture sanitarie in quei Paesi nei quali l'organizzazione attua i propri programmi medici, al fine di garantire ad ogni bambino un più facile accesso a servizi chirurgici di qualità: creare strutture, formare medici, donare attrezzature per far sì che nel tempo si sviluppino centri specialistici d'eccellenza per il trattamento di queste patologie, realizzando così l'autosufficienza medica a livello locale, nel rispetto degli standard internazionali di qualità. Per formare i medici ed il personale sanitario dei Paesi in cui opera, *Operation Smile* organizza corsi di formazione finalizzati al trattamento chirurgico e pre e post chirurgico delle labio palato schisi, attraverso la partecipazione a corsi certificati a livello internazionale per volontari italiani e stranieri e attraverso una stretta collaborazione sia tra le Fondazioni di *Operation Smile* in Europa, Medio Oriente ed Africa, sia con le Università Italiane e i maggiori Enti nazionali. Le Missioni possono essere Internazionali e Locali. Nella Missione Internazionale l'*equipe* di volontari proviene da tutto il Mondo. Questa ha una durata di circa due settimane - 2 giorni di visite generiche, 5 di chirurgia e 4 di cure post-operatorie - durante le quali i bambini visitati sono circa 500, mentre quelli trattati chirurgicamente circa 150. Una Missione Internazionale si svolge in *partnership* con le Fondazioni Locali che provvedono alla logistica e al reperimento dei fondi e delle attrezzature necessarie affinché il programma medico sia conforme agli Standard Medici Globali. Ogni anno vengono portate a termine circa 40 Missioni Internazionali. La Missione Locale è organizzata invece interamente dalle Fondazioni Locali che gestiscono tutto il programma medico e garantiscono la sostenibilità delle attività portate avanti dall'Organizzazione. Si procurano autonomamente le attrezzature mediche e i fondi necessari, avvalendosi del personale medico locale, formato dal team di *Operation Smile* nel corso delle precedenti Missioni.

P. UN PERCORSO PER LA SINDROME DI MARFAN

Michela Cancellieri (a), Sabrina Ferri (a), Angela Infante (a), Fiore Salvatore Iorio (c), Maria Rosa Loria (d), Emanuela Mollo (b), Luisa Seminara (b), Francesco Versaci (c), Giuseppe Visconti (a), Luigi Chiariello (c)

(a) *Direzione Sanitaria, Policlinico Tor Vergata, Roma*

(b) *Scuola di Specializzazione Igiene e Medicina Preventiva, Università degli Studi Tor Vergata, Roma*

(c) *Unità Operativa Complessa di Cardiocirurgia, Policlinico Tor Vergata, Roma*

(d) *Ufficio Accoglienza, Tutela e Partecipazione e Ufficio Relazioni con il Pubblico, Policlinico Tor Vergata, Roma*

La Sindrome di Marfan è una malattia rara che colpisce 1/5.000-7.000 nati e spesso non è diagnosticata. È caratterizzata sia da complicanze maggiori come la dilatazione dell'aorta toracica e addominale ad alto rischio di dissecazione che da complicanze minori come l'ectasia della dura madre del canale midollare. La diagnosi precoce è dunque fondamentale per ridurre gli *esitus* per le complicanze maggiori e i ripetuti ricoveri per le complicanze minori. A tal proposito, la Fondazione Policlinico Tor Vergata insieme alla UOC di Cardiocirurgia ha attivato nel 2007 il Percorso Assistenziale Complesso (PAC) "Percorso Marfan" che prevede la presa in carico del paziente da parte dello specialista di Cardiocirurgia attraverso il coordinamento dell'iter diagnostico per l'inquadramento globale del paziente, favorendo lo *screening* (diagnosi) precoce della malattia e di eventuali patologie correlate. Il PAC è diviso in 3 livelli:

- 1° livello di *screening*, cui accedono tutte le persone con familiarità per Sindrome di Marfan o sospetto diagnostico: prevede la prima visita cardiocirurgica, l'elettrocardiogramma, l'ecocardiogramma, la visita di genetica medica e, su richiesta del medico cardiocirurgo, la visita psichiatrica.
- 2° livello di studio, cui accedono tutte le persone con Sindrome di Marfan o con diagnosi incerta: prevede la visita ortopedica, la visita oculistica, la visita odontoiatrica, la visita neurologica, la visita pediatrica, la visita odontoiatrica pediatrica, e gli esami diagnostici strumentali: l'ortopantomica e il telecranio. In questi anni si è monitorato il bisogno del paziente con Sindrome di Marfan di raccontarsi. Pertanto, viene ideato il "Progetto Olivia", dove i pazienti troveranno, se lo desiderano, personale dedicato al *counseling* narrativo a cui narrare di sé e della propria esperienza di malattia.
- 3° livello di approfondimento, cui accedono i pazienti con diagnosi certa, prevede l'Angio-TC con mezzo di contrasto, in previsione di intervento cardiocirurgico, e i pazienti con diagnosi incerta che richiedono ulteriori indagini diagnostiche quali la risonanza magnetica.

Il percorso che coinvolge un alto numero di figure professionali, permette l'inquadramento olistico della persona, favorisce sia il confronto scientifico tra figure professionali diverse che la relativa integrazione a più livelli. Il percorso è costantemente monitorato, infatti questa è la seconda revisione per garantire sia un'assistenza efficace che efficiente.

P IL PERCORSO DIAGNOSTICO E DI COUNSELING NELL'ANEMIA DI FANCONI, RUOLO DEL REGISTRO ITALIANO

Oriana Catapano (a), Daniela Scafato (a), Rita Calzone (b), Adriana Zatterale (b)

(a) *Associazione Italiana per la Ricerca sull'Anemia di Fanconi, Napoli*

(b) *Unità Operativa Complessa di Genetica, ASL Napoli 1 Centro, Napoli*

L'Anemia di Fanconi (AF) è una rara patologia genetica che si manifesta con anemia aplastica, con un quadro variabile di malformazioni congenite, aumento della suscettibilità alle neoplasie ed instabilità cromosomica.

Il percorso diagnostico offerto presso il Servizio di Genetica dell'ASL Napoli 1 Centro prevede una consulenza genetica pre-test ad opera di Specialisti in Genetica Medica, seguita dall'esecuzione del test diagnostico citogenetico al diepossibutano (DEB-test). In caso di positività si esegue la consulenza genetica post-test in cui sono fornite le informazioni di carattere genetico e clinico sulla malattia, viene proposto, previa sottoscrizione di un consenso informato *ad hoc*, l'arruolamento nel Registro Italiano Anemia di Fanconi (RIAF) ed è presentata l'associazione delle famiglie (Associazione Italiana per la Ricerca sull'Anemia di Fanconi - AIRFA). Ulteriori analisi sono finalizzate alla tipizzazione molecolare dei pazienti: produzione di linee cellulari linfoblastoidi (LCL); *screening* mediante *immunoWestern-Blotting* (WB) per le proteine del *pathway* FANCONI (FA-D2, FA-A, ecc.); test di complementazione genica con l'impiego di vettori retrovirali e analisi di mutazione, in collaborazione con laboratori di ricerca. Il RIAF raccoglie i dati genetici, clinici ed epidemiologici dei soggetti affetti, al fine di migliorare la conoscenza della storia naturale di questa patologia, e conseguentemente la sorveglianza dell'insorgenza di complicanze ematologiche, infettive e neoplastiche; vengono inoltre favoriti ricerche di laboratorio e *trial* clinici.

Dal 1989 presso il Servizio di Genetica sono stati eseguiti 1.034 DEB-test che hanno portato a 116 diagnosi di AF, e in 10 casi è stata corretta una precedente diagnosi errata, consentendo al clinico l'ottimale gestione del paziente. Sono stati arruolati nel RIAF 169 pazienti provenienti da 137 famiglie, di cui 89 sono viventi e 80 deceduti; 88 pazienti hanno ricevuto il trapianto di cellule staminali emopoietiche, e di questi 55 sono ancora viventi. 110 pazienti presentavano malformazioni congenite. Inoltre 18 pazienti hanno sviluppato una neoplasia e di questi solo 4 sono sopravvissuti.

Sono state ottenute 25 LCL da soggetti Fanconi, che al WB nel 72% dei casi (18/25) hanno rivelato la presenza della sola isoforma FA-D2 S e nel rimanente 28% (7/25) entrambe le isoforme della proteina FA-D2. Il 61% (11/18) delle LCL con singola isoforma D2, inoltre, è risultato privo della proteina FA-A. In una LCL è stato realizzato il test di complementazione. Sono stati raccolti i dati di mutazione di 32 pazienti. Il RIAF è sostenuto economicamente dall'AIRFA e logisticamente dall'ASL Napoli 1 Centro e vive grazie alla collaborazione e alla sensibilità dei Pazienti, delle Famiglie e dei Clinici.

P L'ASSISTENZA SANITARIA AI PAZIENTI AFFETTI DA MALATTIA RARA ED IL PROJECT MANAGEMENT

Michelangela Fabbrocini, Vincenzo Giordano, Alfonso Bernardo, Salvatore Nardi, Maria Teresa Carbone, Paolo Bellis, Antonio Correr, Maria Vittoria Montemurro, Roberto Landolfi
ASL Napoli 1 Centro, Napoli

Introduzione. Il *project management* è un sistema di gestione dei risultati, volto alla realizzazione degli scopi/obiettivi di un progetto. Esso si basa su tre elementi fondamentali: esplicitazione di responsabilità; adozione di sistemi di pianificazione e controllo; istituzione di un team di progetto. In materia di malattie rare, nonostante l'impegno delle Istituzioni, ancora oggi le difformità assistenziali (ed in particolare relative ai meccanismi di accesso e rimborso della terapia) sono una realtà da affrontare: il Primo Rapporto sulle Malattie Rare evidenzia che non tutti i servizi sanitari sono adeguatamente preparati alla presa in carico del paziente. La ASL NA 1 Centro copre un territorio di circa 1 milione di abitanti ed è Presidio di Riferimento regionale per 254 malattie rare, di conseguenza, rispondere ai bisogni socio-sanitari dei pazienti affetti da una malattia rara, è un obiettivo da raggiungere.

Materiali e metodi. La ASL NA 1 Centro, con specifica deliberazione, ha istituito un team di progetto comprendente: i referenti aziendali malattie rare (un medico ed un farmacista), i responsabili delle UOSD (Unità Operativa Semplice Dipartimentale) pianificazione e programmazione ospedaliera, due pediatri certificatori di malattia rara e due internisti certificatori di malattia rara.

Risultati. Il *team* di progetto ha pianificato e programmato le proprie attività identificando i propri obiettivi a breve (OBT), medio (OMT) e lungo (OLT) termine.

- OBT. Definizione di: percorsi ospedalieri *ad hoc*, un percorso territoriale unico e centralizzato, percorsi di integrazione sanitaria ospedale-territorio, attività di monitoraggio epidemiologico e clinico.
- OMT. Promozione di programmi di aggiornamento professionale rivolti agli operatori sanitari che operano nel campo delle malattie rare (Medici Specialisti, Farmacisti SSN, MMG e PLS).
- OLT. Supporto psicologico rivolto al paziente ed ai familiari, elaborazione e divulgazione di informazione attiva rivolta al paziente ed ai familiari.

Conclusioni. Sempre più importante appare introdurre una forte managerialità nella gestione delle risorse, la creazione di un team di progetto dedicato alle malattie rare può rappresentare solo l'inizio di un percorso sanitario che pone al centro della propria attenzione il paziente affetto da malattia rara, che abbia come obiettivo ultimo quello di farlo sentire accolto/tutelato/curato dal SSN.

P SCREENING GENETICO IN PAZIENTI AFFETTI DA DISCINESIA CILIARE PRIMITIVA O SINDROME DI KARTAGENER

Giulia Frisso (a,b), Carla Cozzolino (b), Serena Zanotta (b), Francesca Santamaria (c), Francesco Salvatore (a,b)

(a) *CEINGE-Biotecnologie Avanzate, Napoli*

(b) *Dipartimento di Biochimica e Biotecnologie Mediche, Università degli Studi Federico II, Napoli*

(c) *Dipartimento di Pediatria, Università degli Studi Federico II, Napoli*

La discinesia ciliare primitiva (PCD), è una rara ciliopatia congenita (1:15.000), generalmente a trasmissione autosomica recessiva, caratterizzata da ridotta *clearance* mucociliare e infiammazione cronica delle vie respiratorie, causate da difetti funzionali e ultrastrutturali delle ciglia. Nel 50% dei casi si riscontra *situs viscerum inversus*, che caratterizza la sindrome di Kartagener (KS), la cui incidenza è di 1:30.000. Nella maggior parte dei pazienti PCD/KS si osservano difetti ultrastrutturali delle ciglia, che interessano il braccio esterno o il braccio interno di dineina, o entrambi. I test di *screening* per la diagnosi di PCD prevedono la misurazione dell'ossido nitrico nasale associata alla valutazione del battito ciliare e all'analisi ultrastrutturale delle ciglia. La PCD è geneticamente eterogenea, causata da mutazioni in differenti geni. Tuttavia, il 38% dei pazienti PCD/KS presenta mutazioni nei geni DNAH5 e DNAI1, codificanti, rispettivamente, per la catena pesante ed intermedia della dinenina. Ad oggi, noi abbiamo reclutato 32 pazienti indipendenti del Sud Italia, affetti da PCD (n=12) o KS (n=20). Abbiamo messo a punto un protocollo per amplificare gli 80 esoni di DNAH5 e i 20 esoni di DNAI1 mediante 30 e 8 multiplex-PCR, rispettivamente. Le 38 multiplex-PCR sono amplificate mediante solo 10 differenti temperature di *annealing*. Finora, abbiamo analizzato 16 pazienti ed abbiamo identificato 4 nuove mutazioni nel gene DNAH5 in tre pazienti indipendenti: due mutazioni in omozigosi (p.Q1450X e p.R1883X) e due mutazioni in eterozigosi (p.R224X e c.3876_4053+158del). Inoltre, abbiamo individuato una mutazione in omozigosi nel gene DNAI1 (p.P52LfsX6). Le mutazioni p.R224X, p.Q1450X, p.R1883X in DNAH5, e p.P52LfsX6 in DNAI1 introducono un prematuro codone di stop, dando origine a proteine tronche. Per valutare gli effetti della delezione c.3876_4053+158del, abbiamo analizzato mRNA estratto da *brushing* nasale e abbiamo identificato 3 frammenti di differente intensità: un frammento WT, un frammento con la delezione dell'esone 25 ed un frammento con la contemporanea delezione dell'esone 25 e l'inserzione dell'introne 26. I livelli di espressione di ogni singolo frammento sono stati analizzati mediante *real-time*-PCR. Inoltre, abbiamo identificato due variazioni missenso nel gene DNAH5: p.A3597S e p.N549K, da noi escluse in 322 cromosomi appartenenti a soggetti in apparente buono stato di salute. In futuro, ci proponiamo l'utilizzo della nuova tecnologia *ultra-high throughput DNA sequencing* (il sistema 454 *Life Sciences Genome FLX*) per uno studio più approfondito di tutti i *loci* che possono essere implicati nella patogenesi PCD e KS.

P IL PERCORSO DIAGNOSTICO DELLO SCREENING PRENATALE PER LA SINDROME DI DOWN E PER I DIFETTI DI CHIUSURA DEL TUBO NEURALE (NTD) NELLA ASL CUNEO1

Cristiana Marchese (a), Marina Bottello (b), Milva Bertorello (b), Gianfranco Pavanello (b), Alfio Oddo (b), Filippo Ingoglia (b), Alessandra Bongiovanni (b), Giuseppe Bricchi (b), Isabella Gastaudò (b), Elisabetta Pavanello (b), Miriam Di Vita (b), Maria Milano (b), Marita Occelli (b), Fiorella Cerato (b), Ivana Pagliano (b), Rosalba Giacchello (b), Aureliano Pallotti (b), Luciano Galletto (b)

(a) *Unità Operativa Autonoma, Laboratorio di Analisi Chimico Cliniche, Azienda Ospedaliera Ordine Mauriziano, Torino*

(b) *Dipartimento Materno Infantile, ASL Cuneo1, Savigliano, Cuneo*

L'età materna avanzata era la principale indicazione ad eseguire villocentesi o amniocentesi per l'analisi del cariotipo fetale, procedure gravate da un rischio aggiuntivo di aborto dell'1%. Con questa indicazione si eseguiva un elevato numero di test invasivi riservati però alle donne con età avanzata. È oggi possibile identificare con maggiore accuratezza le donne per le quali è indicato il eseguire il cariotipo fetale offrendo uno *screening* non invasivo (test integrato, combinato o tri-test) a tutte le gravide e proporre, in accordo con le indicazioni di numerose società scientifiche, l'esame invasivo solo se lo *screening* indica un rischio di sindrome di Down uguale o superiore a un determinato *cut-off*. Nella regione Piemonte lo *screening* prenatale, centralizzato presso il laboratorio della Azienda Ospedaliera Ospedale Infantile Regina Margherita S. Anna di Torino, è offerto a tutte le gravide.

Date le implicazioni etiche del test, per consentire alle gravide una scelta informata, nella ASL Cuneo1 è stato organizzato un percorso diagnostico condiviso all'interno del Dipartimento Materno Infantile. Il percorso, come attualmente strutturato, fino al 2009 era limitato a uno dei presidi ospedalieri (Savigliano) e da febbraio 2010 coinvolge anche il presidio ospedaliero di Mondovì. A tutte le gravide il ginecologo propone la possibilità di accedere a un incontro collettivo di informazione svolto ogni settimana nell'area dell'ospedale ove si svolgono i corsi di accompagnamento al parto. L'incontro a cura di un medico genetista e di uno psicologo, avviene con il supporto di diapositive e riguarda la prevenzione primaria delle malformazioni congenite, il percorso di *screening* e di diagnosi prenatale, le implicazioni psicologiche della gravidanza e dei test prenatali. Solo dopo questo incontro è possibile la eventuale prenotazione del test di *screening* o della diagnosi prenatale.

Nel 2009 il 73% (1.010) delle partorienti del presidio di Savigliano ha scelto di avvalersi del test integrato, il 7% delle donne, dopo l'informazione ha scelto di non avvalersi dello *screening* o della amniocentesi. Il 4,3% (60) delle partorienti ha eseguito il test invasivo (58% per *screening* positivo, 40% per età materna). In base alla sola età materna considerando una adesione del 73% si sarebbero eseguite circa 300 amniocentesi. Rispetto al 2007 vi è stata una riduzione del 23% del numero di amniocentesi e una riduzione del 35% delle amniocentesi eseguite per età materna avanzata.

Questo percorso, accolto con favore dalle donne, consente a tutte le gravide, indipendentemente dall'età, una valutazione personalizzata del rischio e riduce il numero di test invasivi e di perdite fetali.

P **PROTOCOLLO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO PER LA SCOLIOSI SIRINGOMIELICA**

Mauro Spina, Alfredo Cioni, Mario Di Silvestre, Stefano Giacomini, Francesco Lolli,
Tiziana Greggi

Chirurgia delle Deformità del Rachide, Istituto Ortopedico Rizzoli, Bologna

Introduzione. La scoliosi si può associare ad una malformazione midollare detta Siringomielia. L'incidenza della scoliosi in pazienti con siringomielia varia dal 25-85%. Viceversa vi è un 2% di siringomieli in scoliosi chirurgiche. L'obiettivo del nostro studio è di elaborare un percorso diagnostico-terapeutico sicuro per la scoliosi siringomielia.

Metodi. Dal 1975 al 2010 sono stati trattati presso la Chirurgia Vertebrale dell'Istituto Ortopedico Rizzoli 19 pazienti con scoliosi siringomielia. La diagnosi della scoliosi è stata fatta principalmente in età giovanile (11/19). La curva principale è più frequentemente toracica e toraco-lombare sinistra (10/19). La sede più frequente della siringomielia è il tratto cervico-toracico (8/19). I segni clinici più frequenti sono l'alterazione dei riflessi osteotendinei (9/19) ed il dolore (6/19). La scoliosi è stata operata in 9 casi (7 artrodesi strumentate posteriori, 1 anteriore e 1 doppio accesso) di cui 5 sono stati operati per la siringomielia. La siringomielia è stata operata in altri 3 casi che hanno proseguito il trattamento per la scoliosi con busto ortopedico.

Risultati. Nella nostra casistica la scoliosi siringomielia è associata ad altre malformazioni in 13/19 casi. La malformazione più frequente è la Sindrome di Arnold-Chiari in 7 casi (5 Scoliosi Congenite, 4 Tethered Cord, 2 Agenesie Renali, 2 Idrocefali, 2 Spina Bifida, 1 Diastematomielia, 1 Piedi Cavi, 1 Agenesia Dita, 1 Displasia Congenita d'Anca, 1 Displasia Spondilo-Toracica ed 1 Ano Anteriorizzato). A un *follow-up* di 42,5 mesi abbiamo rilevato un risultato clinico-radiografico eccellente in un paziente trattato con distrattore spino-costale dai 9 agli 11 anni poi artrodesi posteriore definitiva. In 7 casi è stata mantenuta la correzione con solidità della fusione e strumentazione (in 4 casi vi è stata una revisione chirurgica). Un paziente, operato di artrodesi con Harrington T4-L4 e 3 anni dopo di laminectomia C4-C7 più drenaggio della siringomielia, ha presentato una lussazione di C6 con tetraparesi spastica.

Conclusioni. Una scoliosi chirurgica o rapidamente evolutiva con una curva principale toracica e toraco-lombare sinistra, necessita di un percorso diagnostico mirato ad escludere malformazioni mieloradicolari. L'esame strumentale per la diagnosi è la Risonanza Magnetica Nucleare del rachide cervicale, dorsale e lombosacrale ed encefalo. A completamento delle indagini consigliamo una consulenza neurologica preoperatoria, Potenziali Evocati Motori e Potenziali Evocati Somato Sensoriali pre ed intraoperatori. Il trattamento neurochirurgico preventivo delle malformazioni mieloradicolari riduce il rischio di complicazioni neurologiche secondarie all'intervento di correzione della scoliosi. Tale percorso diagnostico-terapeutico deve essere noto al chirurgo vertebrale che si occupa di deformità del rachide.

P DIAGNOSTICA MOLECOLARE DELLA MUCOVISCIDOSI

Arianna Veronesi (a,b), Enza Carletti (a), Mauro Vanzelli (a)

(a) *Unità Operativa Autonoma Trasfusionale e Immunologia, Aulss 15 Alta Padovana, Padova*

(b) *Unità Operativa Semplice Interaziendale Biologia Molecolare, Dipartimento Interaziendale di Medicina Trasfusionale, Aulss 15 Alta Padovana, Padova*

Introduzione. L'utilizzo della diagnostica molecolare di I° livello, nello *screening* pre-concezionale, permette l'elaborazione di uno studio di prevalenza (popolazione affetta-portatrice/popolazione totale, in un determinato intervallo temporale), per questa patologia ereditaria, evolutiva, autosomica recessiva (7q31), legata ad un'alterazione della *clearance* mucociliare della specifica proteina *Cystic Fibrosis Transmembrane Regulator* o CFTR.

Metodi. L'analisi molecolare utilizza una metodica standardizzata che copre un pannello di mutazioni appropriato a garantire l'adeguata *detection rate*. La metodica si basa sul principio della ibridazione inversa. Il DNA biotilinato e amplificato in PCR *multiplex*, viene denaturato; i singoli filamenti poi vengono ibridati con sonde oligonucleotidiche specifiche immobilizzate su striscia. Ogni ibrido biotilinato formatosi verrà successivamente rivelato su base colorimetrica.

Risultati. Il numero totale di test molecolari effettuati dal 2004 al 2009 è di 11.279, con un numero complessivo di portatori del gene mutato di 459, distribuiti in 442 di razza caucasica e 17 appartenenti ad altre razze. La tipologia della mutazione più frequentemente identificata è la $\Delta F508$ (161 eterozigosi) seguita dalla I148T(93), 2183AA→G(41), 711+5G→A(22), G542X(20), R1162X(20), N1303K(16), R117H(15), Q552X(15), G85E(11), R553X(10), 1717-1G→A(6), I507del(4), 2789+5G→A(4), 3849+10kbC→T(2), W1282X(1), 621+1G→T(1). Una positività in omozigosi per I148T è stata conclusa, dopo opportuno approfondimento, come caso di polimorfismo genico "innocente". La rilevazione della banda I148T (circa la metà dei casi riportati), già in eterozigosi implica necessariamente una indagine di II° livello sul probabile portatore ad escludere la condizione "in cis" di un altro polimorfismo 3199del6 che decreta, se presente, un comportamento analogo alla mutazione classica. Anche la distribuzione delle mutazioni sulle etnie non caucasiche indagate, evidenzia come sia la mutazione $\Delta F508$ quella più frequente: 11 portatori su 17 indagati 3 riscontri per I148T. L'indagine genica delle varianti alleliche delle polipirimidine (poli-T) -introne 8- CFTR, con particolare riferimento all'allele 5T, associato ai cromosomi mutati dei maschi con CBAVD (agenesia bilaterale dei vasi deferenti) invece, ha permesso l'identificazione di 2 maschi portatori della sequenza 5T/5T, in assenza peraltro, di altre mutazioni CFTR (variante FC).

Conclusioni. Lo studio ha permesso la "mappatura genica" della popolazione con probabilità statistica del rischio riproduttivo a "priori uguale". L'analisi molecolare ha identificato: a) prevalenza 0,039%; b) 4% di eterozigosi; c) 37,7% delle mutazioni con trascritto di classe 2; d) 1 polimorfismo; e) 2 casi con poliT: 5T/5T.

INDICE DEGLI AUTORI

- Abramsky, L.; 7
Aguzzi, A.; 21
Alonzo, E.; 34
Amati, F.; 42
Ambrosi, S.; 57
Amodeo, G.; 60
Andria, G.; 53
Annulli, M.; 57
Balconi, L.; 57
Baldi, F.; 52
Baluardo, C.; 41
Barbina, D.; 15; 18
Battistelli, E.; 12
Belli, S.; 59
Bellis, P.; 63
Benetollo, P.; 44
Bernardo, A.; 63
Bertorello, M.; 65
Bianchi, F.; 12
Bonciani, M.; 15; 18
Bongiovanni, A.; 65
Bortolus, R.; 44
Bottello, M.; 65
Botto, L.; 44
Bricchi, G.; 65
Bruni, S.; 41
Bueno, S.; 42
Buffo, S.; 11
Buonocore, P.; 21; 30
Calzolari, E.; 41
Calzone, R.; 62
Campagnolo, L.; 42
Cancellieri, M.; 61
Cannizzaro, V.; 34
Caporizzi, R.; 30
Carbone, M.T.; 63
Carbone, P.; 3; 13; 15; 18
Carletti, E.; 68
Carreri, A.; 13
Caruso, A.; 17
Caruso, M.; 35
Caruso, U.; 53
Casagrande, M.; 46
Catanzano, F.; 53
Catapano, O.; 62
Cavalli, P.; 8
Ceccanti, M.; 50
Cerato, F.; 65
Cesari, E.; 17
Chiariello, L.; 33; 61
Chillemi, G.; 42
Cioni, A.; 67
Cipollone, D.; 42
Cipriani, O.; 60
Coffano, E.; 23
Compostella, F.A.; 44
Conforti, A.; 13
Contiero, P.; 57
Correra, A.; 63
Cozzolino, C.; 53; 64
Crisponi, G.; 32
D'Ambrosio, P.; 30
D'Incau, P.; 13
De Luca, C.; 17
De Santis, M.; 17
De Vita, L.; 15; 18
de Walle, H.; 7
Defez, R.; 48
Di Filippo, F.; 15; 18
Di Rita, R.; 33
Di Silvestre, M.; 67
Di Stefano, C.; 53
Di Vita, M.; 65
Diano, L.; 42
Dieci, M.C.; 29
Dragone, P.; 49
EUROCAT Folic Acid Working Group; 7
Fabbrocini, M.; 63
Facco, C.; 57
Fall, M.; 49
Fardella, M.; 34
Farion, M.; 13
Ferri, S.; 33; 61
Ferrian, M.; 41

Fiore, M.; 50
 Franchella, A.; 41
 Frazzoli, C.; 49
 Frisso, G.; 53; 64
 Galletto, L.; 65
 Gambino, M.; 57
 Gangemi, M.; 44
 Gastaud, I.; 65
 Giacchello, R.; 65
 Giacomini, S.; 67
 Giordano, V.; 63
 Granata, O.; 15; 18
 Grandolfo, M.; 20
 Greggi, T.; 67
 Guerra, R.; 15; 18
 Guerrero, D.; 15; 18
 Iacono, D.; 13
 Infante, A.; 33; 61
 Ingoglia, F.; 65
 Iorio, F.S.; 61
 La Carrubba, R.; 34
 La Rocca, C.; 54
 Lamberti, A.; 20
 Landolfi, R.; 63
 Lauria, L.; 20
 Laviola, G.; 50
 Lolli, F.; 67
 Loria, M.R.; 61
 Maghini, A.; 57
 Mancinelli, R.; 50
 Mancino, M.; 35
 Mantovani, A.; 49; 52; 54
 Mappa, I.; 17
 Marchese, C.; 23; 65
 Marino, B.; 42
 Marullo, L.; 41
 Mastroiacovo, P.; 44
 Mazzaccara, A.; 15; 18
 Milano, M.; 65
 Minichilli, F.; 12
 Mollo, E.; 33; 61
 Montemurro, M.V.; 63
 Moroni, E.; 57
 Nardi, S.; 63
 Novelli, G.; 42
 Occelli, M.; 65
 Oddo, A.; 65
 Oggè, G.; 23
 Ombrone, D.; 53
 Pagliano, I.; 65
 Pallari, B.; 12
 Pallotti, A.; 65
 Panunzio, M.F.; 30
 Papalia, R.; 23
 Parazzini, F.; 44
 Parente, E.; 23
 Patuzzi, B.; 13
 Pavanello, E.; 65
 Pavanello, G.; 65
 Pierannunzio, D.; 21
 Pierini, A.; 12
 Piffer, S.; 59
 Pisana, P.; 34
 Pisania, S.; 57
 Poggiani, C.; 8
 Preto, L.; 57
 Prosperini, G.; 42
 Punzo, R.; 36; 37
 Quattrocchi, T.; 17
 Raiti, M.E.; 34
 Ravaglia, A.; 23
 Riva, C.; 57
 Rubini, M.; 41
 Ruggeri, S.; 21; 27; 30; 32
 Ruoppolo, M.; 53
 Salvatore, F.; 53; 64
 Salvatore, M.; 21
 Sanseverino, A.; 13
 Santamaria, F.; 64
 Scafato, D.; 62
 Schiraldi, P.; 36
 Scolamiero, E.; 53
 Scopelliti, D.; 60
 Scuderi, E.; 34
 Seminara, L.; 61
 Siracusa, G.; 42
 Spagnuolo, T.; 17
 Spina, M.; 67
 Tagliabue, G.; 57
 Tait, S.; 54
 Taruscio, D.; 3; 13; 15; 18; 21
 Tessandori, R.; 57

The Italian Folic Acid Trial
Study Group; 44
Tine, D.; 49
Tittarelli, A.; 57
Todros, T.; 23
Torrini, D.; 12
Torsello, A.; 15; 18
Trevisanuto, D.; 44
Trillè, S.S.; 34
Trioni, M.; 23
Unfer, V.; 11
Vanzelli, M.; 68

Vecchione, L.; 42
Vergani, D.; 57
Veronesi, A.; 68
Versaci, F.; 61
Versino, E.; 23
Vicario, M.; 36
Visconti, D.; 17
Visconti, G.; 33; 61
Zanconato, G.; 44
Zanotta, S.; 64
Zatterale, A.; 62

*La riproduzione parziale o totale dei Rapporti e Congressi ISTISAN
a stampa o online deve essere preventivamente autorizzata.
Le richieste possono essere inviate a: pubblicazioni@iss.it.*

*Stampato da Tipografia Facciotti srl
Vicolo Pian Due Torri 74, 00146 Roma*

Roma, ottobre-dicembre 2010 (n.4) 6° Suppl.