

OMOCISTEINA IN GRAVIDANZA E COMPLICANZE MATERNO-FETALI

Giuseppe Albano, Fabio Sirimarco

Unità Operativa di Ginecologia ed Ostetricia, Azienda Ospedaliera di Rilievo Nazionale "A. Cardarelli", Napoli

Indirizzo per corrispondenza: Dott. Giuseppe Albano

Unità Operativa di Ginecologia ed Ostetricia, Azienda Ospedaliera di Rilievo Nazionale "A. Cardarelli" - Napoli
Via A. Cardarelli, 9 - 80131 Napoli - tel: +39 817472841; fax: +39 817472845; e-mail: giuseppe_albano@tin.it

ABSTRACT

High homocysteine concentrations, known as hyperhomocysteinemia, can be caused by genetic mutations or deficiencies of vitamin B₁₂ or folate. Folate and homocysteine are linked in the same metabolic pathway and are inversely related. As folate deficiency remains the primary cause of hyperhomocysteinemia, the periconceptual use of folic acid-containing supplements reduces the occurrence of neural tube defects and other fetal abnormalities, probably lowering homocysteine concentrations. The role of hyperhomocysteinemia in women with unexplained recurrent miscarriage as well as with other adverse outcomes of pregnancy is still a matter of debate.

Key words: *homocysteine; fetal abnormalities; unexplained recurrent miscarriage.*

RIASSUNTO

L'iperomocisteinemia può essere dovuta a mutazioni genetiche o a deficit di folati o di vitamina B₁₂. I folati e l'omocisteina partecipano alla stessa via metabolica e presentano concentrazioni inversamente correlate. La supplementazione dietetica con folati riduce il verificarsi di difetti del tubo neurale e di altre anomalie fetali, probabilmente riducendo la concentrazione plasmatica di omocisteina, poichè il deficit di folati è la causa principale di iperomocisteinemia. Il ruolo dell'iperomocisteinemia nelle donne con aborto spontaneo ricorrente e con altre complicanze gravidiche è tuttora oggetto di discussione.

Parola chiave: *omocisteina; malformazioni fetali; aborto spontaneo ricorrente.*

INTRODUZIONE

Recentemente l'omocisteina è divenuta oggetto di grande interesse, in quanto è implicata in numerosi processi patologici in cui il danno vascolare è la caratteristica clinica principale. Livelli plasmatici elevati di omocisteina in gravidanza si associano a danno vascolare placentare che può essere causa di aborto, preeclampsia ed altri esiti sfavore-

voli della gestazione (1). Inoltre, livelli elevati di omocisteina sono stati riscontrati nel plasma materno e nel liquido amniotico di feti affetti da difetti del tubo neurale e da malformazioni cardiache (2).

L'omocisteina è un aminoacido solforato che non viene utilizzato per la sintesi proteica. E' un componente della via metabolica dei folati ed è il precursore di aminoacidi essenziali quali la metionina, di cui è il derivato demetilato e della cisteina. La metionina differisce dall'omocisteina per l'aggiunta di un gruppo metilico, reazione catalizzata dalla metionina sintetasi vitamina B₁₂ dipendente in presenza di 5-metiltetraidrofolato, mentre la cisteina differisce dall'omocisteina per la perdita di un gruppo metilene, reazione catalizzata dalla cistationina sintetasi B₆ dipendente in presenza di serina (3).

Il metabolismo dell'omocisteina è posto quindi al crocevia di due importanti vie metaboliche: la rimetilazione a metionina che avviene in presenza di folati e vitamina B₁₂ (o betaina in una reazione alternativa) e la transulfurazione in cistationina che richiede vitamina B₆. Queste due vie metaboliche sono coordinate dalla S-adenosilmetionina che agisce come inibitore allosterico della reazione catalizzata dalla 5,10-metilenetetraidrofolato reduttasi (MTHFR) e come attivatore della cistationina-β-sintetasi vitamina B₆ dipendente (3).

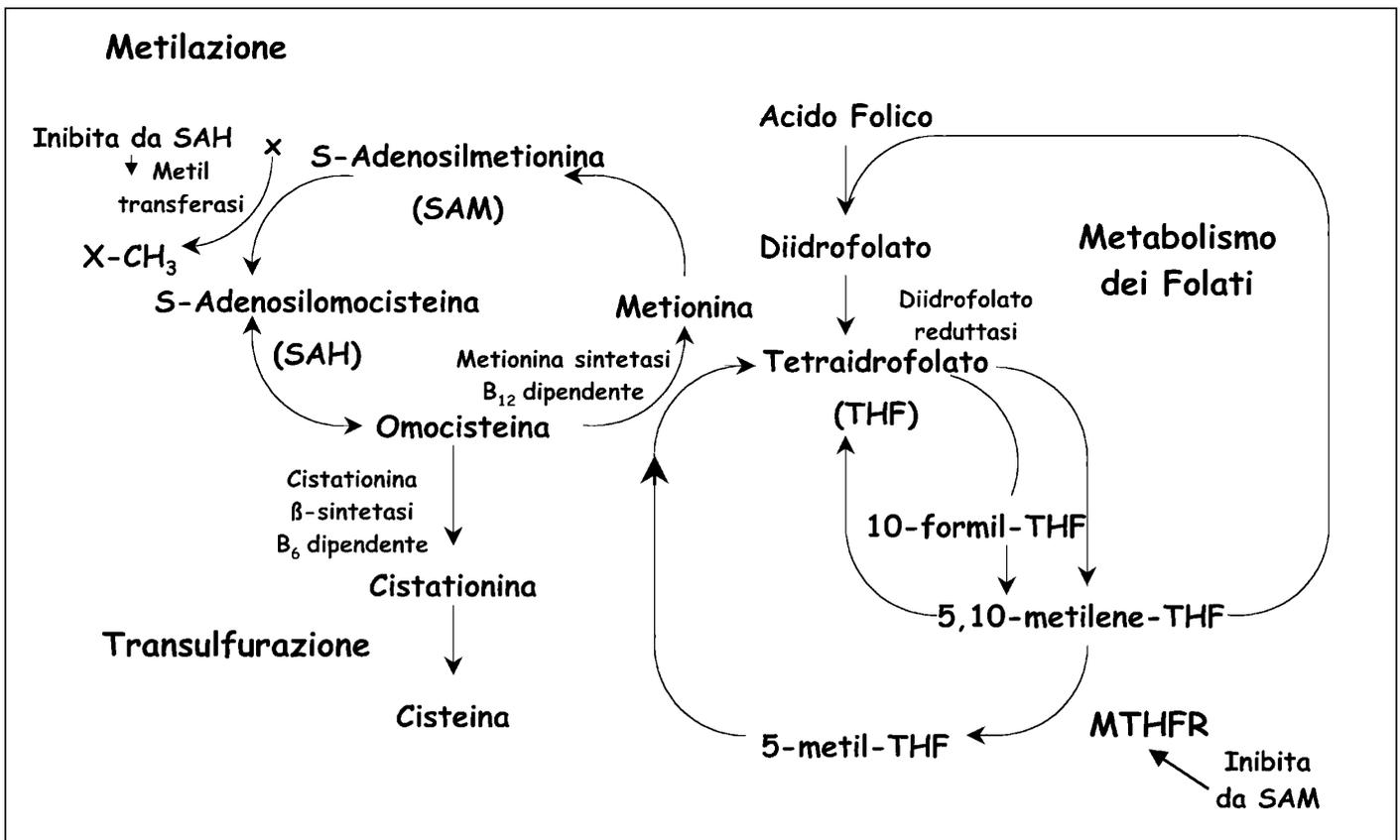
I livelli plasmatici di omocisteina sono quindi mantenuti nel range fisiologico di 5 - 16 µmol/L per mezzo dell'efficiente funzionamento di tre enzimi chiave, ognuno dei quali richiede una o più vitamine come cofattore o substrato. Pertanto, il mantenimento di livelli plasmatici ottimali di omocisteina dipende non solo dal corretto funzionamento di questi enzimi ma anche da uno stato vitaminico adeguato. I folati, in particolare, costituiscono il substrato di due enzimi, la metionina sintetasi e la 5,10-metilenetetraidrofolato reduttasi (MTHFR), che giocano un ruolo chiave nel mantenimento dell'omeostasi dell'omocisteina nelle cellule di tutti i tessuti. In presenza di vitamina B₁₂ quale cofattore enzimatico e di 5-metiltetraidrofolato come donatore di metile, la metionina sintetasi catalizza la rimetilazione di omocisteina a metionina. L'enzima MTHFR è necessario per convertire il 5,10-metilenetetrai-

drofolato in 5-metiltetraidrofolato. Un terzo enzima, la cistationina- β -sintetasi che richiede vitamina B₆ come cofattore, elimina l'omocisteina convertendola in cistationina, principalmente nel fegato (Figura 1)(4).

La reazione di transmetilazione, catalizzata dall'enzima metiltransferasi, è indispensabile per il mantenimento di numerosi processi vitali. Il funzionamento dell'enzima metiltransferasi è inibito dai livelli intracellulari elevati di

gravidanza, dal momento che il 70 – 80% dell'omocisteina plasmatica è legata all'albumina. La teoria del legame proteico non spiega però il relativo incremento della concentrazione plasmatica di omocisteina che si riscontra nel terzo trimestre di gravidanza, per cui sono state proposte altre ipotesi. Una di queste è l'uptake dell'omocisteina da parte del feto in quanto è stata dimostrata la presenza di un gradiente di concentrazione materno-fetale decrescen-

Figura 1: Via metabolica dei folati (modificato da (4))



S-adenosilomocisteina (SAH, Fig.1) che si verificano in caso di iperomocisteinemia (4).

I livelli plasmatici di omocisteina sono influenzati da fattori genetici ed ambientali. Livelli elevati di omocisteina possono prodursi come risultato di deficit nutrizionali dei cofattori vitaminici essenziali per il corretto funzionamento degli enzimi metabolici (Folati, Vitamina B₆ e B₁₂) oppure in seguito a mutazione dei geni che codificano per gli stessi enzimi o all'interazione di entrambi i meccanismi. L'invecchiamento, il fumo di sigaretta e l'abuso di alcool e caffè sono anch'essi ritenuti causa di iperomocisteinemia (5).

L'omocisteinemia basale in soggetti sani è compresa tra 5 e 16 $\mu\text{mol/L}$.

Nella gravidanza fisiologica la concentrazione plasmatica di omocisteina diminuisce gradualmente dal primo al secondo trimestre per aumentare lievemente nel corso del terzo trimestre (6).

La diminuzione della concentrazione plasmatica di omocisteina procede parallelamente all'emodiluizione ed alla riduzione dei livelli plasmatici di albumina nel corso della

te. Il feto utilizzerebbe l'omocisteina materna per le sue necessità metaboliche, non essendo in grado di sintetizzarla (6).

Tra i fattori che regolano la concentrazione plasmatica materna di omocisteina rivestono maggiore importanza la concentrazione plasmatica di folati e quella di vitamina B₁₂ piuttosto che il genotipo MTHFR, mentre tra i fattori che regolano la concentrazione di omocisteina nel sangue fetale un ruolo preminente è svolto dalla concentrazione plasmatica materna di omocisteina, di vitamina B₁₂ e di folati piuttosto che dal genotipo MTHFR fetale (6, 7).

In sintesi, nella gravidanza fisiologica, l'omocisteina plasmatica materna diminuisce per effetto dell'emodiluizione, della diminuzione dei livelli plasmatici di albumina, dell'uptake fetale, dell'assunzione di acido folico, vitamina B₆ e B₁₂ e delle modificazioni del milieu ormonale tipiche della gravidanza (6, 7).

L'iperomocisteinemia in gravidanza è stata associata all'aumentata incidenza di numerose, temibili complicazioni quali la trombosi venosa profonda, il distacco di placenta, la preeclampsia, le malformazioni fetali, la morte intraute-

rina del feto e l'aborto spontaneo ricorrente (1).

In relazione ai livelli plasmatici possiamo distinguere tre categorie di iperomocisteinemia: lieve (16 – 24 $\mu\text{mol/L}$), moderata (25 – 100 $\mu\text{mol/L}$) e severa (>100 $\mu\text{mol/L}$) (8). La forma severa, caratterizzata da iperomocisteinemia con omocistinuria, si manifesta clinicamente con anomalie neurologiche, aterosclerosi prematura e ricorrenti manifestazioni tromboemboliche. La causa dell'iperomocisteinemia severa è un raro (prevalenza 1:200.000 – 1:355.000) deficit omozigote, autosomico recessivo, della cistationina- β -sintetasi (8).

Le forme lieve e moderata di iperomocisteinemia sono dovute comunemente al deficit eterozigote (autosomico dominante) di cistationina- β -sintetasi che colpisce lo 0,3 – 1,4% della popolazione o, più comunemente, allo stato di portatore omozigote della variante termolabile della 5,10-metilenetetraidrofolato reductasi (MTHFR), nota come C677T (8, 9).

Il gene della MTHFR è stato mappato sul braccio corto del cromosoma 1, consiste di 11 esoni e produce una proteina di 77 kDa. La variante di MTHFR nota come C677T (sostituzione alanina-valina nell'esone 4) è presente in forma omozigote nel 10 – 25% della popolazione e dà origine ad un enzima termolabile che presenta attività ridotta del 50 – 60% (4, 8, 9, 11). L'omozigosi per questa mutazione, espressa come genotipo TT, è associata con iperomocisteinemia lieve o moderata particolarmente in persone con ridotto apporto dietetico di folati.

Gli individui eterozigoti per questo polimorfismo hanno livelli enzimatici intermedi tra gli omozigoti normali e gli omozigoti mutati.

Un'altra variante conosciuta del gene MTHFR è A1298C; che consiste nella sostituzione dell'acido glutammico con l'alanina nell'esone 7. Questo polimorfismo dà luogo ad una diminuzione dell'attività MTHFR interiore rispetto alla variante C677T. Né l'omozigosi, né l'eterozigosi per la variante A1298C sono associate a concentrazioni elevate di omocisteina o con livelli bassi di folati. Invece, gli individui eterozigoti per entrambe le mutazioni hanno un fenotipo simile a quello omozigote per C677T e possono presentare iperomocisteina lieve/moderata in presenza di un ridotto apporto dietetico di folati (9-11).

La frequenza del genotipo C677T varia nelle diverse popolazioni. Per esempio, la popolazione ispanica degli USA e gli italiani presentano la maggiore frequenza dell'allele (>40%), mentre la minore frequenza è stata riscontrata nella popolazione di origine africana degli USA e nella popolazione africana sub-sahariana (6 – 14%). Per la gran parte delle popolazioni europee la frequenza del polimorfismo C677T è compresa tra il 30 ed il 38%. La frequenza più elevata degli omozigoti si riscontra negli ispanici (23%) e negli italiani (20%), mentre la frequenza più bassa tra gli europei si trova nei tedeschi e negli olandesi, con una percentuale di omozigosi inferiore all'11% (4).

Le malformazioni fetali isolate, per definizione, non sono associate ad altre malformazioni e non fanno parte di quadri sindromici. La loro eziologia è multifattoriale, nel senso che la presunta base genetica della malformazione viene influenzata e modificata da fattori ambientali e

nutrizionali (12).

Da oltre 30 anni il deficit di folati è ritenuto concausa dei difetti del tubo neurale e di altre malformazioni fetali isolate, ma le basi biologiche di questa associazione sono tuttora scarsamente conosciute e solo recentemente l'omocisteina è stata indicata come il possibile agente teratogeno. Pietra miliare di questo percorso è stato l'esperimento di Rosenquist del 1996 (13) che ha dimostrato sperimentalmente l'esistenza di un effetto teratogeno intrinseco dell'omocisteina, precedentemente ipotizzato sulla base di studi epidemiologici. Embrioni aviari furono trattati con omocisteina in diverse concentrazioni da 0,5 a 20 μM . Difetti del tubo neurale furono riscontrati in una percentuale variabile dal 5 al 75% degli embrioni trattati con omocisteina, con effetto dose-dipendente. Difetti cardiaci settali furono osservati nel 23% degli embrioni trattati e difetti complessi di chiusura della parete addominale che ricordavano la pentologia di Cantrell dei mammiferi, furono osservati nel 79% degli embrioni esposti all'omocisteina durante il processo di formazione del setto aortico-polmonare (13).

Sebbene diffusamente criticato, lo studio norvegese Hordaland Homocysteine Study (5) è il più ampio report esistente in letteratura sull'associazione tra concentrazione plasmatica di omocisteina ed outcome della gravidanza. È stato condotto esaminando retrospettivamente 5883 donne che nel 1992 – 1993 (epoca del dosaggio dell'omocisteina) avevano un'età compresa tra 40 e 42 anni. Queste donne, dal 1967 al 1996 avevano avuto 14492 gravidanze di cui si conoscevano outcome e complicazioni. Complessivamente 196 gravidanze (1,4%) furono complicate da malformazioni fetali.

L'associazione più forte tra elevata concentrazione plasmatica di omocisteina e malformazioni fetali fu riscontrata in 16 casi di difetti del tubo neurale (NTD), con un OR di 3,57.

Anche l'incidenza di piede torto si associava significativamente con la concentrazione plasmatica di omocisteina, mentre non fu riscontrato un aumento del rischio per i difetti orofacciali (5) contrariamente da quanto affermato da altri autori (14).

Quale componente della via metabolica dei folati, responsabile di iperomocisteinemia lieve/moderata in carenza di folati, il gene per l'enzima MTHFR è l'unico gene ritenuto fattore di rischio potenziale per le malformazioni fetali. Uno studio olandese ha riportato un rischio di spina bifida tre volte più elevato nei neonati omozigoti per C677T (15). Kirke et al (16) hanno rilevato che circa il 12% dei casi di NTD nella popolazione irlandese era dovuto al polimorfismo C677T. Il risultato di questi report è stato un dilagare di studi volti a stabilire la frequenza dell'allele mutato in differenti popolazioni mondiali e la presenza o meno di un'associazione tra la prevalenza dell'allele ed il rischio di NTD. Numerosi studi effettuati in Europa e negli USA hanno riferito che gli individui omozigoti per C677T presentano un rischio di spina bifida da 2 a 7 volte più elevato (17, 18); altri report non hanno confermato tale associazione (19, 20).

Studiando l'associazione tra cardiopatie congenite, poli-

morfismo MTHFR C677T e concentrazione di omocisteina nel liquido amniotico, Wenstrom et al (2) hanno riscontrato la presenza della mutazione e di concentrazioni endoamniotiche elevate di omocisteina nel 50% dei feti con difetti cardiaci congeniti. Ciò ha permesso di ipotizzare che lo stesso meccanismo patogenetico ritenuto responsabile dei difetti del tubo neurale, MTHFR C677T ed omocisteina dipendente, sarebbe, almeno parzialmente, responsabile di alcuni difetti cardiaci congeniti.

Altri meccanismi sembrano però essere in gioco, dal momento che solo il 50% delle donne portatrici di feti affetti da difetti cardiaci presenta evidenza di un metabolismo anomalo dell'omocisteina.

Poichè gli eventi morfogenetici che determinano la normale chiusura del tubo neurale, la normale formazione dei setti cardiaci ed il normale sviluppo della faccia avvengono in epoche diverse dello sviluppo embrionale, è difficile pensare che tali processi siano intimamente correlati e quindi potenzialmente suscettibili agli stessi teratogeni. Una possibile correlazione è stata riscontrata nell'origine comune delle cellule coinvolte, che derivano da un sito dell'ectoderma neurale contiguo al punto di chiusura del tubo neurale. In altre parole, il processo teratogeno legato all'iperomocisteinemia correlata al deficit di folati dovrebbe agire in maniera selettiva su queste particolari cellule neuroepiteliali laterali multipotenti piuttosto che sull'intero ectoderma neurale, producendo difetti congeniti del tubo neurale, del setto aortico-polmonare ed orofacciali (13).

Altri meccanismi d'azione sono stati più recentemente ipotizzati per spiegare l'effetto teratogeno dell'omocisteina. Un effetto teratogeno diretto determinerebbe alterazioni del riconoscimento, della migrazione e dell'induzione cellulare per inibizione del recettore N-metil-D-aspartato (2). Un secondo meccanismo d'azione consisterebbe nella diminuzione delle reazioni di metilazione. Se una o più molecole o prodotti cellulari normalmente metilati, vitali per la crescita, differenziazione, adesione, migrazione ed apoptosi, non vengono più correttamente sottoposti a reazioni di metilazione, si possono determinare ritardi o interruzioni nella crescita e nello sviluppo dei tessuti e degli organi (2).

La diminuzione delle reazioni di metilazione può essere determinata dalla ridotta biosintesi di S-adenosilmetionina (SAM), principale donatore di metili dell'organismo. La ridotta biosintesi di S-adenosilmetionina avrebbe come

conseguenza l'ipometilazione del DNA con instabilità cromosomica, segregazione anomala, aneuploidie e diminuzione delle reazioni di transmetilazione (21, 22).

Queste ultime sono inibite dagli alti livelli di S-adenosilomocisteina (SAH) e determinano diminuita metilazione delle pirimidine, degli aminoacidi e di altre importanti molecole biologiche.

La crescita cellulare rallentata dovuta all'ipometilazione delle molecole biologiche e le malformazioni fetali sembrano essere eventi correlati, dal momento che numerosi difetti congeniti sono caratterizzati da un alterato timing morfogenetico. La teoria della crescita cellulare rallentata potrebbe spiegare le cause di tutte le anomalie congenite associate a carenza di folati, unificandole. Ad esempio, se i difetti del tubo neurale sono determinati dall'incapacità delle pieghe neurali di raggiungere la linea mediana al 22° giorno di gestazione, la palatoschisi è dovuta alla mancata fusione dei processi palatini laterali sulla linea mediana del palato tra la 9a e la 12a settimana di gestazione, la labioschisi al mancato incontro e fusione delle prominenze mascellari tra la 6a e la 7a settimana di gestazione, i difetti ostruttivi delle vie urinarie derivano dall'incapacità dell'uretere di crescere sufficientemente e di cavitarsi (23).

I difetti degli arti possono avere varie cause.

Le più comuni sono l'incompleta o l'alterata morfogenesi che può derivare da un ridotto apporto di sangue o da un occlusione vascolare nell'arto che si sta formando. Poichè l'iperomocisteinemia è causa di trombofilia, questa potrebbe essere responsabile degli incidenti vascolari alla base dell'alterata morfogenesi in caso di malformazioni degli arti (24).

Un'altra importante complicanza del primo trimestre di gravidanza per la quale l'iperomocisteinemia ed il polimorfismo MTHFR sono ritenuti fattori concausali è l'aborto spontaneo ricorrente (25). Sfortunatamente, in letteratura esistono pareri molto discordanti sull'argomento. In Tabella I sono riportati sei studi recenti, che hanno analizzato l'associazione tra il genotipo MTHFR TT e l'aborto spontaneo ricorrente.

Osservando gli Odds Ratio si osserva come l'associazione sia non significativa secondo Holmes (27) e Foka (30), come il rischio aumenti lievemente secondo Brenner (26) e Nelen (29) e come invece l'associazione omozigosi MTHFR TT ed aborto spontaneo ricorrente sia quasi quattro volte più frequente nella popolazione studiata da Ray (28) e da Unfried (31).

Nella nostra esperienza, l'analisi del genotipo MTHFR di 146 pazienti con aborto spontaneo ricorrente, giunte alla nostra osservazione tra il 1997 e il 2002, e di un campione di donne in età riproduttiva che avevano già avuto figli e avevano richiesto la contraccezione estroprogestinica, ha permesso di evidenziare una maggiore frequenza del genotipo TT nel gruppo di donne con aborto spontaneo ricorrente rispetto al gruppo di controllo (Tabella II). Non abbiamo riscontrato incrementi

Tabella I: Associazione tra genotipo MTHFR TT ed aborto spontaneo ricorrente

Autore	Anno	OR (*)	Ref.
Brenner B,	1999	1,95	(26)
Holmes ZR,	1999	0,9	(27)
Ray JG,	1999	3,7	(28)
Nelen WL,	2000	1,4	(29)
Foka ZJ,	2000	0,4	(30)
Unfried G,	2002	3,7	(31)

(*) Odds Ratio

Tabella II: Frequenza del genotipo MTHFR nella popolazione esaminata

Genotipo MTHFR (*)	Casi n = 146	Controlli n = 146	[Omocisteina] µmol/L (**)
T677T	25 (17,1%)	8 (5,4%)	7,4 ± 3,1
C677T	49 (33,6%)	46 (31,4%)	7,1 ± 2,1
C677C	72 (49,3%)	92 (63,2%)	6,7 ± 2,6

(*) $P = 0,03$ OR 3,1 (T/T vs. C/T e C/C). (**) $P = n.s.$

significativi della concentrazione plasmatica di omocisteina in relazione al genotipo MTHFR né nelle donne con aborto spontaneo ricorrente né nel gruppo di controllo (Tabella II).

La presenza di una normale concentrazione plasmatica di omocisteina nel gruppo delle donne affette da aborto spontaneo ricorrente e nel gruppo di controllo e la frequenza del polimorfismo MTHFR nella popolazione di controllo fanno ritenere che siano altri i meccanismi alla base dell'aborto spontaneo ricorrente. In Tabella III riportiamo le altre trombofilie genetiche evidenziate nel nostro campione, cioè lo stato di portatore del fattore V Leiden e della mutazione della protrombina A20210G. In 8 casi (5%) ma in nessuna donna del gruppo di controllo lo stato di portatore di fattore V Leiden era associato all'omozigosi MTHFR TT. I sostenitori del ruolo dell'iperomocisteinemia nell'aborto spontaneo ricorrente ritengono che questa molecola possa agire determinando un difetto nella vascolarizzazione coriale a causa della disfunzione endoteliale che potrebbe verificarsi con due diversi meccanismi d'azione. Il primo sembra essere dovuto all'alterata interazione monocita-endotelio, mediata dalle glicoproteine di membrana C11/b-C18 e C14, con produzione di perossidi, perossidazione dei lipidi delle membrane plasmatiche, attivazione piastrinica e proliferazione di cellule muscolari lisce nella parete vasale. Il secondo meccanismo di azione si realizzerebbe mediante la produzione di radicali ossidativi in seguito al blocco enzimatico della metiltransferasi mediato dall'accumulo di S-adenosil-omocisteina (SAH)

Tabella III: Frequenza di trombofilia genetica nella popolazione esaminata

		Casi n = 146	Controlli n = 146
Genotipo MTHFR	T677T	25 (17,1%)	8 (5,4%)
	C677T	49 (33,6%)	46 (31,4%)
	C677C	72 (49,3%)	92 (63,2%)
Fattore V Leiden	+/+	1 (0,7%)	0
	+/-	12 (8,3%)	10 (6,8%)
	-/-	133 (91%)	136 (93,2%)
G20210A	+/+	0	0
	+/-	3 (2%)	4 (2,7%)
	-/-	143 (98%)	142 (97,3)

(32). In entrambi i casi, il momento patogenetico della vasculopatia mediata dall'omocisteina è una disfunzione endoteliale ossidativa, con proliferazione di cellule muscolari lisce ed anomalie della coagulazione. La disfunzione endoteliale, inducendo una alterata reattività vascolare, la attivazione della cascata emocoagulativa e la perdita dell'integrità vasale, potrebbe rappresentare il punto

nodale sia nel determinismo dell'aborto spontaneo ricorrente che nella fisiopatologia della preeclampsia. Powers et al. (32) hanno dimostrato che nella preeclampsia non vi è solo aumento dell'omocisteina plasmatica ma anche della fibronectina cellulare e che l'aumento di quest'ultima si correla positivamente all'aumento dell'omocisteina, suffragando ulteriormente l'ipotesi dell'attivazione endoteliale. Gli studi più recenti sui rapporti tra iperomocisteinemia ed aborto spontaneo ricorrente sono volti alla definizione del genotipo MTHFR negli embrioni abortiti (33) ed alla ricerca di altre mutazioni che, insieme a quelle della MTHFR, potrebbero indurre iperomocisteinemia. L'ultima identificata, in ordine di tempo, è la mutazione del gene della transcobalamina (34).

CONCLUSIONI

In conclusione, non esistono ancora evidenze definitive sul ruolo e sul meccanismo d'azione dell'omocisteina e delle mutazioni della MTHFR nel determinismo della patologia gravidica, che sembra avere una genesi multifattoriale. Se gli studi futuri dimostreranno che la riduzione dei livelli plasmatici materni di omocisteina può prevenire importanti complicazioni della gravidanza quali l'aborto ricorrente, la preeclampsia ed i difetti cardiaci e del tubo neurale, bisognerà porre ancora più attenzione all'apporto dietetico di acido folico, vitamina B₆ e B₁₂, in quanto questi cofattori enzimatici sono in grado di contribuire alla diminuzione dei livelli plasmatici di omocisteina.

L'eventuale definizione di un ruolo chiaro dell'omocisteina nella patologia gravidica potrebbe renderne utile il dosaggio in gravidanza iniziale o in epoca pre-gravidica al fine di identificare i soggetti a rischio che potrebbero giovare di un maggiore apporto dietetico di vitamine, soprattutto in epoca preconcezionale. Meno utile, soprattutto in un ottica costo/beneficio, sembra essere lo screening del polimorfismo MTHFR, esteso all'intera popolazione in età riproduttiva. Infatti, mentre la scoperta di un genotipo omozigote mutato (TT) non modifica il management della gravidanza, implicando solo la somministrazione preconcezionale di folati, la scoperta di un genotipo omozigote sano potrebbe al contrario conferire un falso senso di immunità nei confronti di complicazioni della gravidanza comunque possibili.

BIBLIOGRAFIA

1. Scholl TO, Johnson WG. Folic acid: influence on the outcome of pregnancy. *Am J Clin Nutr* 2000; 71:1295S-303S.
2. Wenstrom KD, Johanning GL, Johnson KE, et al. Association of the C677T methylenetetrahydrofolate reductase mutation and elevated homocysteine levels with congenital cardiac malformations. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 184:806-17.
3. Selhub J. Homocysteine metabolism. *Annu Rev Nutr* 1999; 19:217-46.
4. Finnell RH, Shaw GM, Lammer EJ, et al. Does prenatal screening for 5, 10-methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) mutations in high-risk neural tube defect pregnancies make sense? *Genetic Testing* 2002; 6:47-52.
5. Vollset SE, Refsum H, Irgens LM, et al. Plasma total homocysteine, pregnancy complications and adverse pregnancy outcomes: the Hordaland homocysteine study. *Am J Clin Nutr* 2000; 71:962-8.
6. Walker MC, Smith GN, Perkins SL, et al. Changes in homocysteine levels during normal pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180:660-4.
7. Molloy AM, Mills JL, McPartlin J, et al. Maternal and fetal plasma homocysteine concentrations at birth: the influence of folate, vitamin B₁₂, and the 5, 10-methylenetetrahydrofolate reductase C677T variant. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 186:499-503.
8. Lockwood CJ. Inherited thrombophilias in pregnant patients. *Obstet Gynecol* 2002; 99:333-9.
9. Botto LD, Yang Q. 5, 10-methylenetetrahydrofolate reductase gene variants and congenital anomalies: a HuGE review. *Am J Epidemiol* 2000; 151:862-77.
10. Weisberg I, Tran P, Christensen B, et al. A second genetic polymorphism in methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) associated with decreased enzyme activity. *Mol Genet Metab* 1988; 64:169-72.
11. Rozen R. Molecular genetics of methylenetetrahydrofolate reductase deficiency. *J Inher Metab Dis* 1996; 19:589-94.
12. Campbell LR, Dayton DH. Neural tube defects: a review of human and animal studies on the etiology of neural tube defects. *Teratology* 1986; 34:171-87.
13. Rosenquist TH, Ratashak A. Homocysteine induces congenital defects of the heart and neural tube: effect of folic acid. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93:15227-32.
14. Khoury MJ, Shaw, Moore CA. Does periconceptional vitamin use reduce the risk of neural tube defects associated with other birth defects? Data from two population-based case-control studies. *Am J Med Genet* 1996; 61:30-6.
15. Van der Put NMJ, Steegers-Theunissen RP, Frosst P, et al. Mutated methylenetetrahydrofolate reductase as a risk factor for spina bifida. *Lancet* 1995; 346:1070-1.
16. Kirke PN, Mills JL, Whitehead AS, et al. Methylenetetrahydrofolate reductase mutation and neural tube defects. *Lancet* 1996; 348:1037-8.
17. De Franchis R, Buoninconti A, Mandato C, et al. The C677T mutation of the 5, 10-methylenetetrahydrofolate reductase gene is a moderate risk factor for spina bifida in Italy. *J Med Genet* 1998; 35:1009-13.
18. Volcik KA, Blanton SH, Tyerman GH, et al. Methylenetetrahydrofolate reductase and spina bifida: evaluation of level of defect and maternal genotypic risk in hispanics. *Am J Med Genet* 2000; 95:21-7.
19. Papapetrou C, Lynch SA, Burn J, et al. Methylenetetrahydrofolate reductase and neural tube defects. *Lancet* 1996; 348:58.
20. Christensen B, Arbour L, Tran P, et al. Genetic polymorphism in methylenetetrahydrofolate reductase and methionine synthase, folate levels in red blood cells, and risk of neural tube defects. *Am J Med Genet* 1999; 84:151-7.
21. Lengauer C, Kinzler KW. DNA methylation and genetic instability in colorectal cancer cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997; 94:2545-50.
22. Leyton C, Mergudick D, de la Torre C, et al. Impaired chromosome segregation in plant anaphase after moderate hypomethylation of DNA. *Cell Prolif* 1995; 28:481-96.
23. Czeizel AE. Reduction of urinary tract and cardiovascular defects by periconceptional multivitamin supplementation. *Am J Med Genet* 1996; 62:179-83.
24. Shaw GM, O'Malley CD, Wasserman CR et al. Maternal periconceptional use of multivitamins and reduced risk for conotruncal heart defects and limb deficiencies among offspring. *Am J Med Genet* 1995; 59:536-45.
25. Nelen WLD, Blom HJ. Methylenetetrahydrofolate reductase polymorphism affects the change in homocysteine and folate concentrations resulting from low dose folic acid supplementation in women with unexplained recurrent miscarriages. *J Nutr* 1998; 128:1336-41.
26. Brenner B, Sarig G, Weiner Z, et al. Thrombophilic polymorphisms are common in women with fetal loss without apparent cause. *Thromb Haemost* 1999; 82:6-9.
27. Holmes ZR, Regan L, Chilcott I, et al. The C677T MTHFR gene mutation is not predictive of risk for recurrent fetal loss. *Br J Haematol* 1999; 105:98-101.
28. Ray JG, Laskin CA. Folic acid and homocysteine metabolic defects and the risk of placental abruption, pre-eclampsia and spontaneous pregnancy loss: a systematic review. *Placenta* 1999; 20:519-29.
29. Nelen WL, Blom HJ, Steegers EA et al. Hyperhomocysteinemia and recurrent pregnancy loss: a meta-analysis. *Fertil Steril* 2000; 74:1196-9.
30. Foka ZJ, Lambropoulos AF, Saravelos H et al. Factor V Leiden and prothrombin G20210A mutations, but not methylenetetrahydrofolate reductase C677T, are associated with recurrent miscarriage. *Hum Reprod* 2000; 15:458-62.

31. Unfried G, Griesmacher A, Weismuller W, et al. The C677T polymorphism of the methylenetetrahydrofolate reductase gene and idiopathic recurrent miscarriage. *Obstet Gynecol* 2002; 99:614-9.
32. Powers RW, Evans RW, Majors AK, et al. Plasma homocysteine concentration is increased in preeclampsia and is associated with evidence of endothelial activation. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 179:1605-11.
33. Zetterberg H, Regland B, Palmer M, et al. Increased frequency of combined methylenetetrahydrofolate reductase C677T and A1298C mutated alleles in spontaneously aborted embryos. *Eur J Hum Genet* 2002; 10:113-8.
34. Zetterberg H, Zafropoulos A, Spandidos DA, et al. Gene-gene interaction between fetal MTHFR 677C>T and transcobalamin 776C>G polymorphism in human spontaneous abortion. *Hum Reprod* 2003; 18:1948-50.