

Capitolo 3.

DIAGNOSI DELLA SINDROME FETOALCOLICA E DELLO SPETTRO DEI DISTURBI FETO ALCOLICI

Luigi Tarani (a), Patrizia Riscica (b), Luigi Memo (c), Giovanna Coriale (d), Marisa Patrizia Messina (a), Francesco Paolo Busardò (e), Alba Ricchi (f), Carla Trevisan (b), Simona Pichini (g)

(a) Dipartimento Materno Infantile e Scienze Urologiche, Sapienza Università di Roma, Roma

(b) Associazione Italiana Disordini da Esposizione Fetale ad Alcol e/o Droghe, Spresiano (TV)

(c) Ambulatorio di Genetica Clinica, AULSS n 3, Serenissima e AULSS n 8 Berica, Vicenza

(d) ASL Roma 1, Roma

(e) Dipartimento di Eccellenza di Scienze Biomediche e Salute pubblica, Università Politecnica delle Marche, Ancona

(f) Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche Materno-Infantili e dell'Adulto, Università degli studi di Modena e Reggio Emilia, Modena

(g) Centro Nazionale Dipendenze e Doping, Istituto Superiore di Sanità, Roma

Diagnosi di FAS/FASD

La diagnosi di FAS/FASD (*Foetal Alcohol Syndrome/Foetal Alcohol Spectrum Disorders*) è attualmente possibile secondo il criterio di esclusione poiché non esiste ad oggi un test biochimico o genetico che la possa confermare (Hoyme *et al.*, 2016; Klug *et al.*, 2021). La sua valutazione nasce da un sospetto clinico che porta all'esecuzione di test della medicina generale e di test genetici; dopodiché si basa sull'esame obiettivo del bambino e soprattutto sull'anamnesi del consumo di alcol gestazionale, proprio perché l'elemento diagnostico fondamentale è quello nel quale si conferma l'assunzione di alcol da parte della madre durante il periodo gestazionale. Vanno poi connessi degli elementi anamnestici che riguardano la storia della madre (es. la permanenza in carcere, gli abusi fisici e psicologici, l'uso di droghe o incuria nello stile di vita, ecc.).

Diversamente, se il bambino viene adottato da orfanotrofi dai Paesi dell'Est Europa, è necessario conoscere le schede anamnestiche o tentare una diagnosi differenziale (Colom *et al.*, 2021; Tenenbaum *et al.*, 2020). Tutti questi elementi anamnestici vanno convogliati in un quadro clinico che risponde a criteri diagnostici. La difficoltà più grande da affrontare è rappresentata dall'attuale assenza di uniformità sulle linee guida di FASD applicate nei diversi Paesi nel mondo. Nel corso degli anni sono state sviluppate da differenti gruppi di ricerca diverse linee guida per la diagnosi: le *Institute of Medicine Guidelines* (IOM) (Stratton *et al.*, 1996); il *4-Digit Diagnostic Code* (Astley, 2004); le *Hoyme Updated Clinical Guidelines* (Hoyme *et al.*, 2016), le *Canadian FASD Guidelines* (Chudley *et al.*, 2005); le *Centers for Disease Control and Prevention (CDC) Guidelines* (Bertrand *et al.*, 2004), le *British Medical Association Guidelines* (BMA Board of Science, 2007) e la *Australian Guide to the diagnosis of FASD* (Bower & Elliott, 2016).

La mancanza di criteri diagnostici uniformemente accettati a livello internazionale rende la diagnosi di FAS/FASD una sfida complessa, in continua evoluzione e ancora in corso.

Attualmente in Italia si utilizzano le *Hoyme Updated Clinical Guidelines* (Hoyme *et al.*, 2016), di cui si presenta un prospetto nel Riquadro 1.

L'applicazione di questi criteri clinici fa in modo che sia possibile effettuare una diagnosi che si inserisca fra le quattro della FASD. Anche per questi motivi, l'acronimo FASD è riconosciuto come un termine "ombrello" che raccoglie varie situazioni cliniche che sono descritte in base alle possibili disabilità presenti.

RIQUADRO 1. Criteri aggiornati per la diagnosi di FASD

I. Sindrome Feto Alcolica (FAS)

La diagnosi richiede tutti i criteri indipendentemente dalla documentata esposizione prenatale all'alcol:

- A. Specifiche anomalie facciali, tra cui ≥ 2 :
 1. Rime palpebrali brevi ($\leq 10^\circ$ percentile)
 2. Labbro superiore sottile (di tipologia 4 o 5, valutato su specifica scala)
 3. Filtro naso-labiale appianato (di tipologia 4 o 5, valutato su specifica scala)
- B. Ritardo di crescita pre/o post-natale:
 1. Altezza e / o peso $\leq 10^\circ$ percentile
- C. Deficit della crescita celebrale/anomalie del sistema nervoso centrale tra cui ≥ 1 :
 1. Circonferenza cranica $\leq 10^\circ$ percentile
 2. Anomalie cerebrali strutturali (in particolare anomalie del corpo calloso, dei gangli della base, della corteccia cerebrale e del cervelletto)
 3. Convulsioni non febbrili ricorrenti (essendo state escluse altre cause di crisi epilettiche)
- D. Alterazioni neuro-comportamentali:
 1. Per i bambini ≥ 3 anni:
 - Alterazioni cognitive:
 - Evidente alterazione del funzionamento globale (abilità intellettive generali $\geq 1,5$ SD sotto la media, o QI performance o QI verbale o QI spaziale $\geq 1,5$ SD sotto la media)
 - Oppure
 - Deficit cognitivo in almeno 1 dominio neuro-comportamentale $\geq 1,5$ SD sotto la media (funzionamento esecutivo, difficoltà specifiche di apprendimento, difficoltà di memoria o difficoltà visuo-spaziali)
 - Alterazioni comportamentali senza alterazioni cognitive:
 - Evidente deficit del comportamentale in almeno 1 dominio $\geq 1,5$ SD sotto la media in difficoltà di auto-regolazione (difficoltà di regolazione dell'umore o del comportamento, deficit dell'attenzione o controllo degli impulsi)
 2. Per bambini < 3 anni:
 - Evidenza di ritardo dello sviluppo $\geq 1,5$ SD sotto la media

II. Sindrome Feto Alcolica Parziale (PFAS)

Per bambini con esposizione prenatale all'alcol documentata la diagnosi richiede i criteri A e B:

- A. Specifiche anomalie facciali, tra cui ≥ 2 :
 1. Rime palpebrali brevi ($\leq 10^\circ$ percentile)
 2. Labbro superiore sottile (di tipologia 4 o 5, valutato su specifica scala)
 3. Filtro naso-labiale appianato (di tipologia 4 o 5, valutato su specifica scala)
- B. Alterazioni neuro-comportamentali (come per FAS).

Per bambini senza esposizione prenatale all'alcol documentata la diagnosi richiede i criteri A-B-C:

- A. Specifiche anomalie facciali, tra cui ≥ 2 :
 1. Rime palpebrali brevi ($\leq 10^\circ$ percentile)
 2. Labbro superiore sottile (di tipologia 4 o 5, valutato su specifica scala)
 3. Filtro naso-labiale appianato (di tipologia 4 o 5, valutato su specifica scala)
- B. Ritardo della crescita pre/o post-natale o deficit della crescita celebrale/anomalie del sistema nervoso centrale:
 1. Altezza e/o peso $\leq 10^\circ$ percentile
oppure
 2. Deficit della crescita celebrale/anomalie del sistema nervoso centrale tra cui ≥ 1 :
 - a. Circonferenza cranica $\leq 10^\circ$ percentile
 - b. Anomalia strutturali del cervello (come per FAS)
 - c. Ricorrenti convulsioni non febbrili (essendo state escluse altre cause di crisi epilettiche)
- C. Alterazioni neuro-comportamentali (come per FAS)

III. Disturbi dello sviluppo neurologico associati all'alcol (ARND)

La diagnosi richiede i criteri A-B e non può essere posta sotto i 3 anni di età:

- A. Documentata esposizione prenatale all'alcol
- B. Deficit neuro-comportamentale (come per FAS, ma solo per bambini con età superiore >3 anni)

IV. Difetti congeniti neonatali associati all'alcol (ARDB)

La diagnosi richiede i criteri A-B:

- A. Documentata esposizione prenatale all'alcol
- B. Una o più malformazioni specifiche maggiori a carico di cuore (difetti del setto interatriale, del setto interventricolare, difetti troncoconali, grossi vasi aberranti) scheletro (sinostosi radioulnare, difetti della segmentazione vertebrale, grandi contratture articolari, scoliosi); reni (reni aplasici, ipoplasici, displasici, a "ferro di cavallo", duplicazioni ureterali); occhi (strabismo, ptosi, anomalie vascolari retiniche, ipoplasia del nervo ottico); orecchie (ipoacusia trasmissiva, ipoacusia neurosensoriale).

La FAS è la manifestazione completa della sindrome, mentre possiamo avere manifestazioni meno gravi con alterazioni fisiche e neuro comportamentali. Le possibili varianti cliniche sono: Sindrome Feto Alcolica Parziale (*Partial Foetal Alcohol Syndrome*, PFAS); Difetti congeniti causati dall'Alcol (*Alcohol Related Birth Defects*, ARBD); Disturbo dello Sviluppo Neurologico correlato all'Alcol (*Alcohol Related Neurodevelopmental Disorder*, ARND).

In passato è stato utilizzato anche il termine *Foetal Alcohol Effects* (FAE, effetti fetali dell'alcol) ora in disuso. L'ARND, che comprende una gamma di disturbi neuro comportamentali correlati all'esposizione fetale all'alcol, è definito anche come Disturbo dello Sviluppo Neurologico correlato all'Alcol (DSNA). Il corrispondente in lingua italiana dell'ARBD è Difetti alla Nascita Causati dall'Alcol (DNCA).

Dunque, la diagnosi è un procedimento clinico e successivamente di tipo laboratoristico, in quanto sono previste tecniche diagnostiche esplorative quali la risonanza magnetica cerebrale, le ecografie dell'encefalo, del cuore o dei reni tra i test viene consigliata l'ibridazione genomica comparativa su *microarray* (*Array - Comparative Genomic Hybridization* o Array-CGH) per identificare anomalie del DNA possono essere la causa di diverse patologie.

In generale, le linee guida di cui si è accennato sopra hanno in comune l'utilizzo di quattro criteri diagnostici: la presenza di segni dismorfologici, difetti di accrescimento, l'esposizione documentata all'alcol e la presenza di disturbi a livello cognitivo/comportamentale. Sono anche presenti disturbi cognitivi comportamentali.

Ciò che differenzia le varie linee guida è il punto da cui partono per la raccolta dei dati, le linee guida IOM (Stratton *et al.*, 1996) e quelle canadesi (Chudley *et al.*, 2005) prendono in considerazione la raccolta dati relativamente ai segni dismorfologici e alla predisposizione all'alcol, mentre quelle australiane si basano sulle informazioni relative al funzionamento cognitivo e comportamentale dell'individuo, con l'aggiunta della raccolta di informazioni sull'esposizione documentata all'alcol.

Oltre le linee guida internazionali si possono utilizzare anche i criteri del DSM che nella sua quinta edizione (APA, 2013), ha inserito la Sindrome Feto Alcolica nella categoria diagnostica: Disturbo neurocomportamentale associato all'esposizione prenatale all'alcol (ND-PAE). Le persone che soddisfano i criteri per una diagnosi FASD secondo le linee guida IOM possono anche soddisfare i criteri per ND-PAE.

A differenza delle linee guida internazionali, il DSM 5 utilizza due criteri per produrre una diagnosi: i disturbi del funzionamento del sistema nervoso centrale (cognitivi e comportamentali) e i dati rispetto all'esposizione del feto all'alcol.

Utilità della diagnosi precoce di FAS/FASD

Come per tutte le patologie degenerative, anche nel caso della FAS o della FASD, la diagnosi precoce permette di ridurre quella che è la potenzialità prospettica del danno.

Poiché i problemi in questo caso sono soprattutto di carattere neuropsicologico (con delle carenze in aree ben precise) è chiaro che prima si interviene sulle alterazioni con gli strumenti della riabilitazione (logopedia, psicomotricità, fisioterapia) e prima si cagionano minori disfunzioni al paziente.

Nell'osservazione dell'ARBD ci sono bambini con cardiopatie congenite isolate, a cui non vengono eseguite anamnesi alcolologiche materne. Verosimilmente, se fossero inserite all'interno dell'anamnesi delle domande sul consumo materno di alcol nel periodo gestazionale, sarebbe possibile dare a tali cardiopatie (che hanno un'incidenza molto elevata 1/300 neonati) una giustificazione legata all'esposizione prenatale all'alcol (Burd *et al.*, 2007).

Rispetto poi alle disabilità di natura cerebrale, è importante ricordare che la plasticità neuronale è massima nei bambini e si perde con l'avanzare dell'età. Il corpo di un adulto è ormai

strutturato, mentre un bambino nei primi mesi e nei primi anni di vita ha delle capacità residue su cui è possibile lavorare, in termini di riabilitazione.

La diagnosi può essere eseguita per campo intellettivo, per quello motorio, per quello emotivo/affettivo e di conseguenza può manifestarsi con un ritardo del linguaggio (sovente verso i due anni) o con un ritardo mentale.

Per risalire alle cause di questo ritardo mentale si deve necessariamente investigare sulle abitudini di vita della madre e l'ambiente in cui è nato il bambino.

Nei bambini piccoli possono esserci dei circuiti cerebrali silenti che vengono stimolati sia dal lavoro della famiglia che dal lavoro di un buon terapeuta.

Dunque, è importante lavorare in équipe, ognuno con i compiti ben delineati perché la sindrome è molto vasta e comprende moltissimi ambiti della riabilitazione, che deve essere giustappunto il più precoce possibile per recuperare il gap tempestivamente.

Sindromi genetiche e diagnosi differenziale

Proprio perché nel caso della FASD o della FAS si tratta di una diagnosi di esclusione, bisogna analizzare quando i segni clinici sono presenti e a quali sindromi si possono associare.

Nel caso della FAS, i segni essenziali sono rappresentati da quella che più comunemente viene chiamata "triade": bassa statura, faccia dismorfica, ritardo psicomotorio.

È chiaro che la diagnosi è differente e più complessa in funzione dell'età in cui essa viene richiesta: l'età neonatale, l'età scolare e l'adolescenza.

Nel neonato è possibile apporre diagnosi di FAS, per esempio osservando il basso peso alla nascita e quando sono presenti dei segni dismorfici del volto.

I segni del volto sono principalmente le fessure delle palpebre corte, gli zigomi poco sviluppati, il filtro allungato (la zona che va dal naso al labbro superiore) che nei bambini con la FAS è anche molto appiattito. Un altro elemento da prendere in considerazione è il labbro superiore molto sottile.

Queste caratteristiche sono l'espressione di un blocco della maturazione del volto in conseguenza dell'interruzione della maturazione del sistema nervoso centrale. Il volto è l'espressione dello sviluppo del cervello, se lo sviluppo di esso si arresta si ferma anche quello della faccia, soprattutto nella parte mediana.

Il ritardo dello sviluppo neuromotorio è un parametro rilevabile nei primi tre anni di vita. I neonati hanno dei segni abbastanza caratteristici rappresentati ad esempio dalla irrequietezza, dal fatto che rifuggono lo sguardo; tutti elementi che richiedono una certa sensibilità clinica.

Un'età ottimale per fare una diagnosi in realtà è quella scolare, momento in cui i bambini presentano tutti i segni di questa triade, espressi in modo chiaro.

Nell'adolescente, a questi elementi clinici già citati, si possono aggiungere i disturbi del comportamento sia individuale che sociale. La lista dei segni da identificare è abbastanza articolata, però anche generica, quindi può appartenere ad una serie di sindromi simili alla FAS (la sindrome di Aarskog-Scott, la sindrome di DiGeorge o sindrome velo-cardiofacciale, la sindrome di Cornelia de Lange, la sindrome di Dubowitz, la sindrome di Noonan, la sindrome di Williams) che devono essere escluse.

Ci sono poi delle condizioni legate all'utilizzo di farmaci in gravidanza (es. idantoina, valproato) che possono dare gli stessi segni dismorfologici nel neonato, nonché la fenilchetonuria materna (<https://rarediseases.org/rare-diseases/fetal-hydantoin-syndrome/>) (Woodward *et al.*, 2018).

Il complesso lavoro di distinzione di queste sindromi è compito del genetista clinico, che deve eseguire una serie di misurazioni nel neonato e nei successivi momenti di crescita in termini di statura, peso, circonferenza cranica e valutare se il bambino ha rispettato le tappe dello sviluppo

psicomotorio, per poi fotografarlo e valutare gli aspetti dismorfici del volto a quale di queste condizioni possono essere associati.

Esistono dei sistemi diagnostici, anche computerizzati, nei quali si possono inserire i segni o sintomi del paziente per avere successivamente una lista di proposte diagnostiche di sindromi compatibili con quella del paziente in esame (Pelz *et al.*, 1996).

Una volta identificate le possibili patologie, è importante esplorare anche la possibilità di un test genetico specifico di ogni sindrome.

Come già accennato, la sindrome parziale e la sindrome totale sono caratterizzate da segni dismorfologici che le rendono facilmente individuabili. Ciò può essere diagnosticato anche in assenza della informazione circa l'esposizione prenatale all'alcol. La ARND, invece, è caratterizzata da disturbi neurocognitivi e per essere diagnosticata è necessaria una documentazione sull'esposizione all'alcol.

Non sempre però è facile ottenere l'informazione riguardante l'abitudine all'alcol della mamma nel corso della gravidanza. In primo luogo, perché la risposta alla domanda "hai bevuto durante la gravidanza?" può determinare nella donna dei meccanismi di difesa tali da bloccare eventuali risposte oneste, rispetto alle abitudini alcoliche assunte nel passato. In secondo luogo, perché a volte questo tipo di informazioni non vengono raccolte dall'operatore.

In generale, la diagnosi di ARND è difficile da eseguire. Se si considera che il 90% dei pazienti con FASD è diagnosticabile come ARND, si deduce facilmente che molti individui esposti all'alcol prima della nascita non arrivano alla diagnosi (Vorgias *et al.*, 2021).

I soggetti FASD hanno il 70% di possibilità di sviluppare un disturbo dell'attenzione e dell'iperattività. Non essendo diagnosticati come FASD, accade molto frequentemente che la diagnosi che ricevono è quella di sindrome di iperattività e deficit dell'attenzione (*Attention Deficit Hyperactivity Disorder*, ADHD) (Mattson *et al.*, 2019).

Numerosi bambini FASD vengono diagnosticati per un disturbo di attenzione e iperattività. Il problema sorge quando bisogna iniziare il trattamento terapeutico di questi pazienti.

Pur avendo a livello fenomenologico caratteristiche molto simili, le due diagnosi si differenziano fra di loro per i processi cognitivi deficitari. Alcuni studi hanno messo in evidenza come nella FASD il processo cognitivo più frequentemente deficitario sia quello dell'*encoding*, ovvero quello della codifica dell'informazione o di aggancio dell'attenzione. Questa sembrerebbe una caratteristica specifica del funzionamento cognitivo della FASD.

A livello terapeutico, se si lavora come in presenza dell'ADHD si corre il rischio che il percorso terapeutico non risulti efficace; diverso sarebbe stato se il bambino fosse stato trattato come un soggetto con ADHD con una condizione clinica di FASD.

Altro disturbo frequentemente presente in concomitanza alla FASD è il Disturbo dello Spettro Autistico (Stevens *et al.*, 2012). Molti bambini con FASD presentano sintomi simili a quelli che caratterizzano lo spettro autistico. Si conosce ancora poco rispetto a come i sintomi autistici si esprimano all'interno della condizione clinica della FASD e in che cosa si differenzia dal disturbo dello spettro autistico. Sicuramente, avrà delle caratteristiche specifiche qualora i disturbi dello spettro autistico siano presenti nella condizione clinica della FASD.

Ulteriori disturbi frequentemente associati, sono quelli a carattere psichiatrico che nella FASD si configurano come disabilità secondarie o come conseguenza dei disturbi cognitivi comportamentali (Wozniak *et al.*, 2019).

Altra condizione, spesso associata alla FAS, è quella clinica dei disturbi psicopatologici, anche rispetto a tale ambito conosciamo poco.

Ciò che è conosciuto è che la manifestazione dei disturbi psichiatrici nella condizione FASD risulta essere molto più grave, intensa e farmaco-resistente rispetto ai disturbi psichiatrici che si presentano come patologia a sé stante (Hoyme *et al.*, 2016).

Prospettive della diagnosi precoce

È auspicabile che la diagnosi possa essere intrapresa ovunque, che non sia soltanto ad appannaggio di alcuni centri. Quindi, tutte le figure sanitarie coinvolte in questo ambito dovrebbero conoscere non solo la parte teorica e pratica dell'esame obiettivo, ma anche le basi del settore laboratoristico strumentale.

Numerosi genetisti clinici hanno trovato decisivo ripercorrere il lavoro del prof. Hoyme nel visitare i bambini, proprio perché c'è uno stile diverso da quello adottato per altre sindromi.

Come accennato, una forte componente della capacità diagnostica è relativa all'attività di laboratorio, quindi l'obiettivo primario è quello di potenziare le capacità diagnostiche e diffonderle a tutto il territorio nazionale.

Da tempo, l'Istituto Superiore di Sanità è promotore di un lavoro sui biomarcatori di consumo materno e di esposizione fetale all'alcol (es. metaboliti dell'alcol) che si possono rintracciare nelle matrici biologiche

Un biomarcatore in una matrice biologica della puerpera permette di individuare il consumo gestazionale di alcol in una forma obiettiva, così come la misura di un biomarcatore in una matrice biologica neonatale indica l'esposizione fetale all'alcol materno.

Biomarcatori per la diagnosi di consumo di alcol in gravidanza e di esposizione fetale nel neonato

Normalmente in gravidanza il consumo di alcol, così come il consumo di farmaci o di sostanze psicotrope, viene identificato attraverso dei questionari.

Questa tipologia di rilevazione funziona molto bene nel contesto anglosassone, dove lo stigma di essere consumatori è sicuramente meno forte rispetto a quello che si avverte nel sud dell'Europa e nell'area mediterranea dove le madri tendono a omettere il consumo di alcol più frequentemente a causa del senso di colpa (palesato di fronte alla comunità, al proprio medico o al proprio compagno) oppure perché reputano grave il consumo di droghe o perché il consumo di alcolici in questo contesto è sicuramente più limitato rispetto a quello che avviene nel nord Europa.

L'ultima frontiera della ricerca su questo argomento pone accanto alla raccolta di informazioni, l'esame dei biomarcatori dell'alcol proprio perché questi ultimi costituiscono la misura oggettiva di ciò che viene consumato dalla madre ed eventualmente ricevuto dal feto.

Il biomarcatore del consumo di alcol in gravidanza è l'etilglucuronide (EtG), un metabolita ossidativo dell'alcol, che è possibile misurare nel sangue e nelle urine, per l'evidenziazione di un consumo recente.

Per poter esaminare invece il consumo di alcol in ogni momento della gravidanza e anche subito prima del suo inizio, questo biomarcatore si misura nei capelli della puerpera (Busardò *et al.*, 2018). I capelli crescono mediamente 1 cm al mese e sono come un nastro registratore di tutti i consumi di xenobiotici, ossia sostanze esterne all'organismo nei mesi di crescita del capello stesso. Effettuando quindi una analisi segmentale (per segmenti di 1 o più cm) è possibile identificare i consumi mensili e quindi facendo un'analisi a ritroso, segmentale centimetro per centimetro, è semplice identificare tale consumo durante ogni mese della gravidanza o prima che essa sia iniziata.

Esistono dei valori soglia dell'EtG nel capello per identificare una madre astinente, che dunque non beve; tale valore è pari o inferiore a 5 picogrammi per milligrammo di capello.

Un altro valore soglia importante è quello di 30 picogrammi per milligrammo di capello e tutti i valori superiori ad esso che indica invece una bevitrice cronica eccessiva (Gomez-Roig *et al.*, 2018).

Il *range* di valori tra 5 e 30 picogrammi per milligrammo di capello indica invece le madri che bevono in maniera sociale e comunque non raccomandata durante la gravidanza, in cui l'unica raccomandazione è l'astinenza totale dall'alcol.

Da uno studio condotto dal gruppo di ricerca del Centro Nazionale Dipendenze e Doping dell'ISS nel 2016 emerge ad un valore superiore agli 11 picogrammi di EtG per milligrammo di capello materno nell'intera ciocca di 9 cm relativa a tutta la gravidanza corrisponde una esposizione fetale (riscontrabile con valori elevati di EtG nel meconio neonatale) e quindi l'alcol giunge sino al feto (Joya *et al.*, 2016)

Il taglio del capello, previo consenso materno si può fare nel corso della prima visita antenatale o in quelle successive, per fare poi successivamente un intervento breve sui rischi connessi all'uso di alcol. Dai cm di capello esaminati prossimali al cuoio capelluto si può risalire alle abitudini di consumo prima e durante tutta la gravidanza.

Sul nascituro è possibile utilizzare il meconio come matrice. Si tratta in un materiale organico di colore bruno-verdastro contenuto nell'intestino fetale, che si produce a partire dal secondo/terzo trimestre e fornisce quindi informazioni su eventuale esposizione del feto a xenobiotici durante gli ultimi due trimestri della gravidanza.

Nel 2008 il gruppo di ricerca del Centro Nazionale Dipendenze e Doping dell'Istituto Superiore di Sanità in collaborazione con la Tossicologia Forense dell'Università di Pavia ha messo a punto l'esame dell'EtG nel meconio neonatale, stabilendo un valore soglia al disopra del quale era provata una esposizione fetale all'alcol gestazionale (Morini *et al.*, 2008). Il valore soglia è stato rivisto nel tempo e nell'attualità un valore di EtG di 30 ng per grammo di meconio è il valore sopra il quale un neonato viene considerato prenatalmente esposto all'alcol gestazionale (Malaca *et al.*, 2019).

Tale esame non è mai stato introdotto nella routine degli esami di screening neonatale per l'elevato costo delle analisi e la strumentazione complessa richiesta per tale analisi normalmente non disponibile nei laboratori ospedalieri.

L'esame dell'EtG nel meconio può essere richiesto ai dipartimenti di Medicina Legale e tossicologia Forense di molte Università Italiane, ma attualmente in Italia viene effettuata presso il Centro Nazionale Dipendenze e Doping dell'Istituto Superiore di Sanità e dal Dipartimento di Scienze Biomediche e Sanità Pubblica, Università Politecnica delle Marche, Università delle Marche.

Attraverso il meconio è possibile stabilire quale sia stato il consumo alcolico da parte della madre nel secondo e terzo trimestre, con dei quali valori che possono essere attribuiti alla concentrazione di EtG nello stesso, ovvero 30 nanogrammi per grammo di meconio.

Un valore superiore ai 30 nanogrammi rivela un'esposizione all'alcol etilico; pertanto, una volta che il meconio è positivo (con un valore superiore a tale concentrazione di 30) sarà necessario adottare alcune azioni di monitoraggio.

Dato di laboratorio

Il meconio viene espulso nel corso delle prime 24 ore, con una raccolta assai semplice che avviene attraverso il pannolino.

Per ciò che attiene la madre, questo dato è utile per comprendere il reale consumo di alcol ed eventualmente di altre sostanze da abuso, per poi indirizzarla verso un intervento breve e mirato da parte di un professionista di settore.

Il comparto scientifico è concorde sul fatto che tale percorso diagnostico dovrebbe esser di routine, assieme a tutte le altre analisi propedeutiche ad accertare lo stato di salute. A maggior ragione, si dovrebbe svolgere obbligatoriamente quando c'è un sospetto, quando si palesa una situazione di particolare fragilità ed è conosciuta la storia della madre, con un conclamato consumo alcolico.

Se c'è un'astinenza nel corso della prima visita antenatale, l'esame si può ripetere o non ripetere, ma qualora sia presente un valore di EtG sopra gli 11 picogrammi è doveroso informare la madre.

In questo secondo caso, l'esame andrebbe ripetuto nel secondo trimestre, per vedere se la madre continua a bere ed eventualmente indirizzarla presso un centro di alcologia o allungare l'intervento breve rispiegando nuovamente tutti rischi dovuti all'assunzione di alcol in gravidanza (anche minimo). Se poi nel terzo trimestre ci sono ancora dei valori elevati, diviene obbligatorio intraprendere l'analisi del meconio.

Su come utilizzare il dato nel neonato il cui meconio ha valore di EtG pari o superiori ai 30 nanogrammi gramma è fondamentale evidenziare che tali valori non sono sicuramente forieri di uno sviluppo della FAS o della FASD. Tuttavia, sarà necessario (proprio perché al momento non ci sono dei protocolli precisi) iniziare con una visita presso un neuro psichiatra infantile e monitorare qualsiasi comportamento anomalo; ciò per ripetere con intervalli di tempo stabiliti un follow-up costante nel tempo.

Ruolo dell'ostetrica

L'ostetrica è la figura professionale sanitaria di riferimento per la promozione della salute riproduttiva nella donna e la prevenzione della FASD.

Un maggior chiarimento sulle funzioni degli operatori sanitari che assistono le donne in gravidanza viene fornito dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (World Health Organization, WHO), che ha preso in considerazione questa condizione fisiologica (tramite delle apposite linee guida) per l'identificazione e il trattamento dell'uso di sostanze in gravidanza.

Già dal primo incontro con la donna, in periodo pre-concezionale, in gravidanza o in puerperio l'ostetrica individua fattori di rischio per la salute materno neonatale attraverso l'anamnesi ostetrica personale e familiare, attua un intervento minimo di sensibilizzazione sui possibili rischi associati a stili di vita e consumo di sostanza potenzialmente dannosi, e pianifica un piano assistenziale personalizzato, quando indicato con il coinvolgimento di altre figure professionali, e con il consenso della donna.

Tuttavia, non sempre i genitori che risultano positivi allo screening sull'uso di alcol sono disponibili a modificare le proprie abitudini e stili di vita, spesso a causa di senso di colpa, stigma sociale o scarsa consapevolezza delle reali possibili implicazioni per la salute nel lungo termine, ad esempio se associate ad un consumo moderato o occasionale di alcol.

L'ostetrica, così come tutti i professionisti sanitari, ha la responsabilità professionale e deontologica di trasmettere informazioni oggettive basate su evidenza scientifica, affinché la donna e la coppia possano attuare una scelta autonoma e consapevole. Inoltre, laddove indicato, attiva la rete di supporto territoriale multidisciplinare per sostenere la coppia nel tempo attraverso follow-up mirati.

L'anamnesi ostetrica prevede di fatto già nella sua routine domande sulle abitudini alimentari e sugli stili di vita; tuttavia sono spesso generiche in riferimento alla tipologia di sostanza, modalità e tempistiche di assunzione.

È quindi di fondamentale importanza introdurre nell'anamnesi delle domande anamnestiche di carattere alcologico, mirate ad individuare non solo il consumo di alcol ma anche la sua modalità e tempistiche di assunzione.

Tale metodologia si rivela importante per identificare le consumatrici o le donne che consumano occasionalmente e che hanno un'inconsapevolezza rispetto ad un possibile danno causato dall'alcol.

Infine, un'anamnesi ostetrica mirata e una conseguente analisi alcologica mirata sono non solo fondamentali per evidenziare situazioni a rischio e pianificare l'assistenza, ma anche occasioni di intervento assistenziale minimo, ovvero un tempo specifico di prevenzione che l'operatore dedica per sensibilizzare circa i rischi associati ad un consumo di alcol in gravidanza.

Nei Paesi anglosassoni vengono utilizzati dei test standardizzati, come l'AUDIT Test (*Alcol Use Disorders Identification Test*) (WHO, 2001), l'AUDIT-C (Bazzo *et al.*, 2015) e T-ACE (*Tolerance – Annoyed, Cut down, or Eye-opener question*) (Chang *et al.*, 2010) utilizzati anche per la popolazione italiana. Quindi, è utile il dosaggio di marcatori biologici come l'EtG, prodotto diretto del metabolismo dell'alcol che consente di individuare il consumo della sostanza durante la gestazione.

Tale indagine non è costosa, non è invasiva. È un semplice esame delle urine che viene inserito insieme ad altri accertamenti richiesti alla paziente in fase di controllo. Qualsiasi ammissione o rilevamento di consumo in gravidanza va registrato come uno screening positivo e in questi casi l'ostetrica deve informare la donna sui rischi connessi all'assunzione di alcol nel periodo gestazionale e incoraggiarla a smettere di bere.

Se la donna ha una dipendenza da alcol, deve essere indirizzata verso i servizi deputati al trattamento del disturbo da alcol.

Nel caso di un accertamento positivo in gravidanza già in atto, l'ostetrica ha il compito di tranquillizzare la madre e informarla che non sempre questa sindrome si sviluppa e che comunque verranno prese tutte le precauzioni affinché la salute del bambino sia tutelata.

Infatti, si dovrebbe dare avvio ad un percorso di assistenza programmata del bambino. Alla nascita andrebbe programmata una visita con il pediatra dimorfologo e genetista, che procederà ad altre valutazioni con cadenza annuale fino a definizione della diagnosi, anche dal punto di vista psicologico, per individuare alcuni deficit tipici. Per ogni specifico caso è indicato intervenire precocemente e con modalità personalizzate.

Secondo le più recenti linee guida nazionali (Ministero della Salute *et al.*, 2011) per la gravidanza fisiologica, i professionisti di settore e, in particolare, l'ostetrica debbono informare le donne gravide (o che hanno pianificato una gravidanza) di assumere zero alcol durante la gravidanza. Questo perché l'alcol passa la barriera placentare e influenza il normale sviluppo del feto in qualsiasi momento della gravidanza.

L'intervento di sensibilizzazione e prevenzione dei possibili danni alcol correlati per la salute materno neonatale è altrettanto fondamentale in puerperio. L'ostetrica nell'intervento assistenziale post natale informa la donna e la coppia sui rischi associati al consumo di alcol in allattamento, in quanto l'alcol, per osmosi, passa nel latte, rendendolo alcolico. I neonati esposti all'alcol presentano irritabilità, disfunzioni della suzione, alterazioni sonno veglia. Il consumo di alcol è contro indicato sempre, anche nelle madri che scelgono la formula per alimentare i propri neonati, perché è sostanza psicotropa, e può quindi alterare e rallentare la risposta di accudimento rispetto i bisogni primari del neonato.

Criticità e utilità

Questa sindrome, di solito è diagnosticata in una fase avanzata dell'infanzia, benché la diagnosi precoce sia importante per garantire al bambino l'accesso a programmi educativi e servizi sociali specifici, sia per lui e per il nucleo familiare.

Difatti, i bambini affetti da FASD su cui si interviene tempestivamente e che ricevono un'educazione particolare hanno maggiori probabilità di sviluppare pienamente il proprio potenziale.

Una diagnosi attendibile è possibile se l'eccessivo consumo di alcol della madre è documentato e se si verificano i casi di ritardo pre e postnatale della crescita, di peculiarità fisiche specifiche (testa e viso), di disfunzioni del sistema nervoso centrale e danni conseguenti.

La diagnosi finale combina la valutazione psicologica, i segni fisici e la storia prenatale, richiedendo lo sforzo congiunto di genetisti, psicologi clinici, logopedisti e neuropsicologi.

Per i nati è invece possibile identificare la FAS attraverso la diagnosi ecografica prenatale incentrata su: ritardo di crescita intrauterino, specifico dismorfismo facciale, malformazioni del corpo calloso, dei tessuti oculari e renali (https://www.epicentro.iss.it/alcol_fetale).

Criticità della diagnosi

La diagnosi di FASD è una diagnosi clinica con la caratteristica di *esclusione*. Il primo passo è esaminare perfettamente l'anamnesi di questa tipologia di pazienti, per eseguire i test genetici di massima e infine giungere alle conclusioni diagnostiche.

Quindi, essendo una diagnosi clinica e pur sempre discutibile, ciò accade anche in tutte quelle condizioni cliniche genetiche note, in cui esistono test genetici che si possono fare degli errori diagnostici per entusiasmo, figurarsi in questa dove non ci sono possibilità di comprovare con test biochimici o genetici, l'ipotesi diagnostica di tipo clinico.

Il dato essenziale, di conseguenza, è quello dell'assunzione da parte della madre di alcol nel corso del periodo gestazionale, ma questo non sempre si può rilevare perché molto spesso si incontrano dei bambini adottati.

Ma la vera criticità diagnostica è far emergere la parte immersa, quella molto più profonda dell'iceberg, dove ci sono i disturbi neurologici associati a fenotipi.

Quando la sindrome è evidente nei primi anni di vita, si palesa con una determinata evidenza una stigmata del volto. Se invece i sintomi del bambino cominciano a manifestarsi più avanti, dai 3 ai 5 anni o addirittura in adolescenza, la sindrome si può confondere (a causa della pluralità di manifestazioni) con tutta una serie di disturbi del neurosviluppo che vanno dalla mancanza di concentrazione, all'iperattività, al ritardo cognitivo, fino ai disturbi dell'umore e ai i disturbi della condotta. Questo perché il danno provocato dall'alcol e dai suoi metaboliti sul feto, durante la gravidanza, dipende da tanti fattori. Prima di tutto dal periodo in cui il feto è stato aggredito, poi dalla quantità assunta. Di conseguenza le manifestazioni sono estremamente variabili.

La difficoltà che si trovano ad affrontare gli operatori è proprio riuscire a distinguere i sintomi della FASD da quelli di altri disturbi del neurosviluppo.

I principali impedimenti per acquisire un'anamnesi dichiarata e sufficientemente completa risiedono nei sentimenti materni riverberati nell'onestà intellettuale di ammettere che il bambino ha dei disturbi, un ritardo o delle malformazioni causate dall'uso di alcol da parte della madre.

Sovente si assiste alla mancanza di consapevolezza del danno arrecato, poiché non si conosce quello che si è fatto, si ignorano le ripercussioni negative a lungo termine delle proprie abitudini non corrette. Di solito manca la consapevolezza, ma anche quando c'è, si presentano dei sentimenti di vergogna e di colpa che contrastano l'ammissione di aver consumato alcol durante

la gravidanza. Quindi, molto spesso non si giunge ad una diagnosi, proprio perché non c'è una anamnesi completa, non c'è una documentazione medica che supporta la possibile diagnosi. Non solo nelle madri naturali, ma anche rispetto all'alveo familiare dei bambini adottati. I genitori adottivi (spesso non informati dalle associazioni) non sono a conoscenza dell'ambiente di provenienza del bambino ed erroneamente pensano che con un amore incondizionato il bambino possa migliorare; purtroppo, questo bambino ha un danno organico.

Nei casi di adozione, la criticità maggiore da superare è avere la possibilità di conoscere tutta la storia del bambino e che inizia con il rapporto che ha con la madre (storia della gravidanza).

Utilità della diagnosi precoce

L'utilità della diagnosi tempestiva in generale vale per tutte le condizioni genetiche, ma anche oncologiche o per le patologie degenerative; prima si intercetta, prima si interviene.

Siccome i danni nella FAS sono di carattere neuro-psicologico (con delle carenze in ambiti ben precisi) è chiaro che prima si interviene in determinate aree con gli strumenti della riabilitazione (logopedia, psicomotricità, fisioterapia) e prima si arreca beneficio al paziente.

Questo perché la plasticità neuronale dei bambini nei primi mesi e nei primi anni di vita consente di lavorare, in termini di riabilitazione, sulle capacità residue. Diventa palese il vantaggio di una diagnosi precoce.

Per esempio, nell'osservazione dell'ARBD accade di incontrare bambini con cardiopatie congenite isolate, a cui non viene fatta un'anamnesi alcolica materna. Per tale problema se all'interno dell'anamnesi fosse inserita una domanda sul consumo materno di alcol, sarebbe possibile dare a queste cardiopatie (che hanno un'incidenza molto elevata 1/300 neonati) un'etichetta di riconoscimento. Ciò serve per capire la genesi del problema, intervenire precocemente ed evitare che si possa ripetere nuovamente ad esempio negli eventuali futuri fratelli.

In generale, il vantaggio della diagnosi precoce è quello di consentire il pieno conseguimento delle abilità di un soggetto anche con abilità ridotte e fare leva anche sui minimi potenziali residui, fare proprio un punto di forza su quello che c'è di residuo per poterlo sviluppare.

Nei bambini piccoli possono esserci dei circuiti cerebrali silenziosi che vengono stimolati sia dal lavoro della famiglia che dal lavoro di un buon terapeuta.

Inoltre, è importante sottolineare ancora una volta quanto sia determinante lavorare in équipe, ognuno con i compiti ben delineati perché la sindrome è molto vasta e comprende moltissimi ambiti della riabilitazione che deve essere giustappunto il più precoce possibile per recuperarli tempestivamente.

Bibliografia

- American Psychiatric Association. *DSM-5 Manuale diagnostico e statistico dei disturbi mentali*. Milano: Raffaello Cortina Editore; 2014.
- Astley SJ. *Diagnostic guide for fetal alcohol spectrum disorders: The 4-Digit Diagnostic Code*. Third Edition. Seattle, WA: University of Washington; 2004. Disponibile all'indirizzo: <http://depts.washington.edu/fasdpn/pdfs/guide2004.pdf>; ultima consultazione 4/10/2021.
- Bazzo S, Battistella G, Riscica P, Moino G, Dal Pozzo G, Bottarel M, Geromel M, Czerwinsky L, Reliability of a self-report Italian version of the AUDIT-C questionnaire, used to estimate alcohol consumption by pregnant women in an obstetric setting. *Riv Psichiatr* 2015;50(2):89-94 doi 10.1708/1872.20456.

- Bertrand J, Floyd RL, Weber MK, O'Connor ML, Riley EP, Johnson KA, Cohen DE. *National Task Force on Fetal Alcohol Syndrome and Fetal Alcohol Effect. Fetal Alcohol Syndrome: guidelines for referral and diagnosis*. Atlanta, GA: Centers for Disease Control and Prevention; 2004.
- BMA Board of Science. *Fetal alcohol spectrum disorders: A guide for healthcare professionals*. 2007. London: British Medical Association; 2007.
- Bower C, Elliott EJ on behalf of the Steering Group. *Australian Guide to the diagnosis of Fetal Alcohol Spectrum Disorder (FASD)*. Canberra: Australian Government Department of Health; 2020. Disponibile all'indirizzo: https://www.fasdhub.org.au/contentassets/32961d4a5cf94de48ebcf985c34d5456/australian-guide-to-the-diagnosis-of-fasd_all-appendices_feb2020_isbn.docx.pdf; ultima consultazione 2/11/2021.
- Burd L, Deal E, Rios R, Adickes E, Wynne J, Klug MG. Congenital heart defects and fetal alcohol spectrum disorders. *Congenit Heart Dis*. 2007 Jul-Aug;2(4):250-5. doi: 10.1111/j.1747-0803.2007.00105.x.
- Busardò FP, Pichini S, Zaami S, Pacifici R, Kintz P. Hair testing of GHB: an everlasting issue in forensic toxicology. *Clin Chem Lab Med*. 2018 Jan 26;56(2):198-208. doi: 10.1515/cclm-2017-0397.
- Chang G, Fisher ND, Hornstein MD, Jones JA, Orav EJ. Identification of risk drinking women: T-ACE screening tool or the medical record. *J Womens Health (Larchmt)*. 2010 Oct;19(10):1933-9. doi: 10.1089/jwh.2009.1911.
- Chudley A, Conry J, Cook J, Looock C, Rosales T, LeBlanc N. Fetal alcohol spectrum disorder: Canadian guidelines for diagnosis. *CMAJ*. 2005;1(172(5 Suppl):S1-S2
- Colom J, Segura-García L, Bastons-Compta A, Astals M, Andreu-Fernandez V, Barcons N, Vidal R, Ibar AI, Fumadó V, Gómez N, Russiñol A, Garcia-Algar O. Prevalence of Fetal Alcohol Spectrum Disorders (FASD) among Children Adopted from Eastern European Countries: Russia and Ukraine. *Int J Environ Res Public Health*. 2021 Feb 3;18(4):1388. doi: 10.3390/ijerph18041388.
- Gomez-Roig MD, Marchei E, Sabra S, Busardò FP, Mastrobattista L, Pichini S, Gratacós E, Garcia-Algar O. Maternal hair testing to disclose self-misreporting in drinking and smoking behavior during pregnancy. *Alcohol*. 2018 Mar;67:1-6. doi: 10.1016/j.alcohol.2017.08.010.
- Hoyme HE, Kalberg WO, Elliott AJ, Blankenship J, Buckley D, Marais AS, Manning MA, Robinson LK, Adam MP, Abdul-Rahman O, Jewett T, Coles CD, Chambers C, Jones KL, Adnams CM, Shah PE, Riley EP, Charness ME, Warren KR, May PA. Updated clinical guidelines for diagnosing fetal alcohol spectrum disorders. *Pediatrics*. 2016 Aug;138(2):e20154256. doi: 10.1542/peds.2015-4256.
- Inkelis SM, Thomas JD. Sleep in infants and children with prenatal alcohol exposure. *Alcohol Clin Exp Res*. 2018 May 31;42(5):1011-1016. doi: 10.1111/acer.13803.
- Joya X, Marchei E, Salat-Batlle J, García-Algar O, Calvaresi V, Pacifici R, Pichini S. Fetal exposure to ethanol: relationship between ethyl glucuronide in maternal hair during pregnancy and ethyl glucuronide in neonatal meconium. *Clin Chem Lab Med*. 2016 Mar;54(3):427-35. doi: 10.1515/cclm-2015-0516.
- Klug MG, O'Connell AM, Palme A, Kobrinsky N, Burd L. A Validation study of the alcohol related neurodevelopmental disorders behavioral checklist. *Alcohol Clin Exp Res*. 2021 Apr;45(4):765-772. doi: 10.1111/acer.14570.
- Malaca S, Marchei E, Barceló Martín B, Minutillo A, Pichini S. Novel fast ultra-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry (UHPLC-MS/MS) and extraction of ethylglucuronide in meconium samples. *Drug Test Anal*. 2019 Sep;11(9):1471-1475. doi: 10.1002/dta.2658.
- Mattson SN, Bernes GA, Doyle LR. Fetal Alcohol Spectrum Disorders: a review of the neurobehavioral deficits associated with prenatal alcohol exposure. *Alcohol Clin Exp Res*. 2019 Jun;43(6):1046-1062. doi: 10.1111/acer.14040.
- Ministero della Salute, Istituto Superiore di Sanità CeVEAS. *Gravidanza fisiologica*. Roma: Ministero della Salute; 2011. (Linea guida 20).

- Morini L, Marchei E, Pellegrini M, Groppi A, Stramesi C, Vagnarelli F, Garcia-Algar O, Pacifici R, Pichini S. Liquid chromatography with tandem mass spectrometric detection for the measurement of ethyl glucuronide and ethyl sulfate in meconium: new biomarkers of gestational ethanol exposure? *Ther Drug Monit.* 2008 Dec;30(6):725-32. doi: 10.1097/FTD.0b013e31818b2fd9.
- Pelz J, Arendt V, Kunze J. Computer assisted diagnosis of malformation syndromes: an evaluation of three databases (LDDDB, POSSUM, and SYNDROC). *Am J Med Genet.* 1996 May 3;63(1):257-67.
- Stevens SA, Nash K, Koren G, Rovet J. Autism characteristics in children with fetal alcohol spectrum disorders. *Child Neuropsychol.* 2013;19(6):579-87. doi: 10.1080/09297049.2012.727791.
- Stratton K, Howe C, Battaglia F (Ed.). *Fetal Alcohol Syndrome: Diagnosis, Epidemiology, Prevention, and Treatment.* Washington, DC: National Academy Press; 1996.
- Tenenbaum A, Mandel A, Dor T, Sapir A, Sapir-Bodnaro O, Hertz P, Wexler ID. Fetal alcohol spectrum disorder among pre-adopted and foster children. *BMC Pediatr.* 2020 Jun 3;20(1):275. doi: 10.1186/s12887-020-02164-z.
- Vorgias D, Bernstein B. *Fetal Alcohol Syndrome.* [Updated 2021 Jul 26]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island, FL: StatPearls Publishing; 2021 Jan-. Disponibile all'indirizzo: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK448178/>; ultima consultazione 2/11/2021.
- WHO. *AUDIT: the Alcohol Use Disorders Identification Test: guidelines for use in primary health care.* Geneva: World Health Organization; 2001. Disponibile all'indirizzo: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/67205>; ultima consultazione 2/11/2021.
- Woodward LJ, Christopher C, McPherson CC, Volpe JJ. Chapter 38 - Passive Addiction and Teratogenic Effects. In: Volpe JJ et al. (Ed). *Volpe's Neurology of the Newborn (Sixth Edition).* *Neurology of the Newborn.* Fifth Edition. Elsevier; 2018. p. 1149-1189.
- Wozniak JR, Riley EP, Charness ME. Clinical presentation, diagnosis, and management of fetal alcohol spectrum disorder. *Lancet Neurol.* 2019 Aug;18(8):760-770. doi: 10.1016/S1474-4422(19)30150-4.