

ALCOL E GRAVIDANZA

Aldo Maina

Servizio di Medicina Interna, Ospedale Sant'Anna, Torino

Introduzione

Chi scrive non è un esperto del settore né un ricercatore che ha prodotto studi sull'argomento; è un medico (internista) che lavora da 30 anni in ambiente ostetrico e si è posto delle domande.

Nel corso degli anni ho visto crescere i dubbi sulla tollerabilità dell'alcol in gravidanza: negli anni '70-'80 del secolo scorso si pensava che il rischio fosse legato all'esposizione ad elevate quantità e fino agli anni '90 si poteva pensare che di fatto l'esposizione a basse quantità non provocasse danni rilevanti. Negli ultimi 15 anni le prove di dannosità per l'esposizione prenatale sono diventate imponenti con la dimostrazione della presenza di danni non solo anatomici ma anche funzionali e non limitati da una soglia di esposizione.

A questa consapevolezza scientifica non è corrisposto l'atteggiamento sociale che di fatto è diventato più permissivo nell'attitudine al bere alcolici in modo particolare per le donne in età fertile, con un forte e costante aumento dei consumi medi pro capite. Di fatto qualcosa non ha funzionato nel far uscire queste informazioni dai centri di ricerca sperimentale e clinica e renderle disponibili e accessibili al pubblico.

La percezione del rischio non è andata di pari passo all'aumentare delle conoscenze; l'esposizione viene sottostimata dalla paziente e il rischio sottovalutato dai *care giver* (medici, specialisti e non, ostetriche). Di fatto esiste uno scollamento impressionante fra ciò che dicono in modo netto le ricerche sperimentali e cliniche (l'alcol è tossico per l'embrione e il feto) che orienta ad estrema prudenza e ciò che in pratica si sa, si fa o si applica.

Scorrendo la letteratura scientifica tematica degli ultimi 10 anni (500-600 articoli all'anno recensiti su Pubmed alla voce alcol e gravidanza) si può reperire una crescente serie di documenti che comprovano la gravità e la prevalenza del rischio da esposizione prenatale all'alcol. Se l'alcol fosse un farmaco e venisse venduto in farmacia probabilmente sarebbe già stato ritirato dal commercio per i possibili danni sulla salute riproduttiva.

Da medici si può non essere interessati a questo tipo di ricerche, ma non si possono ignorare le conclusioni.

A questo punto non vi sono dubbi sul da farsi: consigliare l'astensione assoluta dall'alcol durante la gravidanza. In questo caso lo sforzo preventivo non costa molto, basta informare. Ma ciò non è quel che viene fatto, per vari motivi (disinformazione, sottoinformazione, trascuratezza, occultamento?).

A dire il vero qualcosa s'è fatto: la campagna sostenuta dalla associazione dei ginecologi (Società Italiana di Ginecologia e Ostetricia, SIGO) e finanziata dall'Assobirra aveva i toni giusti. Sulle bottiglie di alcolici in vendita in alcuni Stati europei, ma non in Italia, è comparso il logo che ne sconsiglia l'assunzione alla donna in stato interessante. Spero che una parte delle risorse umane ed economiche possano essere dedicate all'informazione e alla prevenzione ed è con questo intento che ho accettato l'invito di collaborare alla monografia.

Esposizione prenatale all'alcol

L'alcol etilico (etanolo) è uno dei più importanti tossici esogeni a cui una donna in età fertile e in gravidanza può essere esposta. È molto più pericoloso dei farmaci poiché l'esposizione prenatale all'alcol può causare al bambino molti danni e può dar luogo ad alterazioni fisiche e comportamentali irreversibili, globalmente definite FASD (*Fetal Alcohol Spectrum Disorders*), che possono manifestarsi anche per esposizioni alcoliche modeste. La più grave delle patologie del feto indotte dal consumo materno di alcol durante la gravidanza è la sindrome feto-alcolica (*Fetal Alcohol Syndrome*, FAS) descritta da Ken Jones all'inizio degli anni '70 (1).

Per chi lavora in un reparto ostetrico o in ospedale ostetrico non è facile rendersi conto di quanto sia reale il problema dell'esposizione alcolica in gravidanza, dal momento che di rado tale condizione è motivo di ricovero o di osservazione contestuale in corso di ricovero.

Le statistiche disponibili a livello locale sulla FAS restano piuttosto elusive per vari motivi tra cui difficoltà oggettive, anamnesi incompleta o reticente, mancanza di metodo nella raccolta dei dati. Di fatto, l'abuso di alcol, soprattutto quello femminile, resta frequentemente nascosto nell'ambito familiare, oppure viene rilevato in altri contesti quali i consultori, il medico di famiglia, i centri di assistenza socio-sanitaria.

Le domande che il medico deve porsi sono le seguenti:

- l'esposizione all'alcol in gravidanza è un problema di salute pubblica?
- quali sono i rischi connessi?
- come identificare le situazioni di uso a rischio nella donna in gravidanza?
- come intervenire in senso preventivo?

Dati epidemiologici

Per aver una stima attendibile del problema alcol in gravidanza si possono utilizzare approcci clinici diretti o indagini sistematiche tramite questionari. In letteratura la maggior parte dei risultati è stata ottenuta tramite questionari validati da sottoporre alle donne in gravidanza in forma anonima. Tra questi il più usato è l'AUDIT (*Alcohol Use Disorders Identification Test*).

Qui di seguito sono riportati i risultati di alcuni studi effettuati in Europa tramite intervista materna:

- Italia, 1994: il consumo di alcol è globalmente basso, risultando più elevato in certe aree (Nord) che in altre (Centro-Sud);
- Regno Unito, 1995: il 10% delle donne in gravidanza ha un consumo regolare fino a 1 bicchiere al giorno; l'1% assume più di 1 bicchiere;
- Svezia, 2003: il 15% ammette consumo pericolosamente elevato di alcol prima della gravidanza. Il 60% smette di bere in gravidanza;
- Svizzera, 2004: 450 donne. Il 7,4% presentava un consumo di alcol a rischio (studio dell'Università di Berna).

Nel 2003 fu effettuato in Italia il primo studio condotto con metodologia di accertamento attivo basato sulla osservazione clinica e comportamentale di una popolazione di circa 1000 alunni della prima classe di 25 scuole elementari del Lazio. I dati clinici furono associati ad un ampio questionario somministrato alle madri. Lo 0,4% della popolazione risultò affetto da sindrome feto alcolica e, complessivamente. In circa il 3% dei bambini furono diagnosticate anomalie fisiche e comportamentali ascrivibili ad esposizione alcolica prenatale (2). Le valutazioni sono state corrette negli anni successivi essendo risultata essere sottostimata e ha portato a una stima della FAS in questa popolazione fra lo 0,4-1,2% e la prevalenza dei FASD

fra il 2,3-6,3% (3). Si tratta in ogni caso di dati di proporzioni allarmanti che non possono essere ignorati da coloro che si occupano di salute e di prevenzione, sia in contesto medico che politico: la nostra società non può più permettersi di far finta di non sapere.

Ad ulteriore conferma che non si tratta di dati isolati, uno studio simile è stato più di recente effettuato nelle regioni rurali della Croazia e porta a conclusioni sovrapponibili: la percentuale complessiva di anomalie anatomiche e funzionali ascrivibili ad esposizione alcolica prenatale risulta essere superiore al 6%.(4) Lo studio italiano sottolinea quali siano le possibili implicazioni di tali dati applicati alla nostra realtà. Anche bere alcol in eccesso regolarmente durante i pasti in una popolazione ben nutrita e di buon livello culturale materno può comportare effetti negativi sotto forma di un aumento della prevalenza di FASD. È questo un tipo di esposizione diverso da quello del *binge drinking* in popolazioni malnutrite e di basso livello socioeconomico descritto in altre realtà.

Contesti di esposizione

I contesti sociali in cui si sviluppa il problema possono essere molto diversi per epoche storiche, regioni geografiche, cultura, tradizioni. Comunque il disagio sociale e la disoccupazione sono situazioni predisponenti riconosciute anche se non più esclusive.

Vi sono sensibili differenze fra uno stato e l'altro dell'Unione Europea: le statistiche più recenti affermano che la prevalenza di forti bevitrici fra le donne è 11 volte maggiore nel Regno Unito rispetto all'Italia o alla Germania. Al momento vi sono pochi dati sulle donne immigrate: in generale l'esposizione appare più consueta nelle donne immigrate dall'Est Europeo, mentre è molto limitata nelle migranti dall'Africa.

Anche il ceto sociale di appartenenza appare giocare qualche differenza: una statistica del 1994 evidenziava che al Nord bevono più alcolici le donne di ceto inferiore, mentre nel Sud Italia sono più esposte le donne socialmente più agiate. È peraltro molto probabile che a distanza di 15 anni queste differenze di esposizione nel sesso femminile in base alla classe sociale siano più sfumate.

Per quanto riguarda la scolarità, dati epidemiologici recenti indicano che nelle donne, il consumo di alcol aumenta con il titolo di studio: la percentuale di bevitrici è più alta tra le laureate (73,7%) che tra le meno istruite con licenza elementare (43%). Tali differenze sono più evidenti tra le donne di 25-44 anni.

Un dato molto significativo è l'abbassamento dell'età di primo uso e il fatto che la percentuale di ragazze che inizia a bere nell'adolescenza è pari a quella maschile. Nel 2009 gli studi di Bernstein *et al.* hanno dimostrato che l'uso precoce di alcol danneggia la normale maturazione cerebrale durante l'adolescenza, influenza il comportamento dell'adulto e aumenta il rischio di sviluppare alcol-dipendenza. Nelle ragazze quindi, aumenta la probabilità di acquisire abitudini a rischio, di incorrere in patologie da alcol e di usare inadeguatamente l'alcol anche in gravidanza.

Metabolismo e tipologie di esposizione

Gli effetti negativi dell'esposizione all'alcol possono essere aggravati da fattori che possono contribuire ad amplificarne il danno: età, sesso femminile, fumo di sigaretta, uso/abuso di droghe o farmaci, carenze nutrizionali quali la malnutrizione calorico-proteica, carenza di tiamina (vitamina B1). La particolare suscettibilità della donna al danno da alcol dipende anche da

livelli ematici più elevati fisiologicamente dovuti al minore *Body Mass Index* (BMI) e da minore contenuto di acqua corporea (5).

Anche il metabolismo ha alcune specificità: la ridotta attività dell'alcol deidrogenasi gastrica nella donna, specie in età fertile, rende minore la quantità di alcol sottoposto a *First-Pass Metabolism* (FPM) gastrico, cioè metabolizzato già nello stomaco, e contribuisce all'assorbimento portale e all'innalzamento dei livelli di alcol nel sangue.

Oltre alla quantità di alcol complessivamente assunta, ai fini del danno, conta anche la modalità di esposizione. Schematizzando si possono avere tre tipi di esposizione:

- cronica, continua;
- episodica a dosi basse o moderate;
- episodica ad alte dosi (ubriacatura o *binge drinking*).

Farmacocinetica

Per valutare le potenzialità di danno in gravidanza è necessario conoscere alcuni dati di cinetica di questa sostanza nell'unità materno-fetale. Vi è un passaggio facilitato bidirezionale fra compartimento materno e fetale per cui i livelli alcolemici fetali sono pari a quelli materni dopo 15' dall'assunzione. Questo passaggio transplacentare è maggiore verso il termine di gravidanza ed esiste un effetto serbatoio del liquido amniotico per cui i livelli alcolemici sono più lenti a modificarsi, ma più persistenti.

Alcol e salute riproduttiva femminile

L'alcol danneggia la salute riproduttiva attraverso vari meccanismi:

- alterazioni del ciclo mestruale;
- diminuzione della fertilità (cicli anovulatori);
- aumento del rischio di aborto 1° trimestre (da alterazioni della ploidia);
- aumento del rischio di aborto 2° trimestre;
- rallentamento della crescita fetale (IUGR, intrauterine growth retardation);
- aumento del rischio di distacco di placenta (6);
- teratogenicità e soprattutto tossicità sul Sistema Nervoso Centrale (SNC) fetale.

Inoltre, è recente la dimostrazione di un aumento del rischio di SIDS (*Sudden Infant Death Syndrome*) e di mortalità infantile totale correlato all'esposizione alcolica in gravidanza (7).

Effetti dell'alcol

Gli aspetti morfologici nel bambino riguardano il ritardo di crescita pre e post-natale con statura e/o peso <10° percentile; difetto di crescita o morfologia cerebrale con anomalie strutturali del cervello (es. anomalie del corpus callosum); circonferenza cranica <10° percentile; presenza di due o più anomalie facciali minori tra rime palpebrali brevi (<10° percentile), labbro superiore sottile, filtro lungo e piatto. Le anomalie cognitive e/o comportamentali riguardano la difficoltà nella soluzione di problemi complessi, astrazione, giudizio, matematica.

Contesti diagnostici della FAS

L'ammissione dell'esposizione o dell'abuso di alcol può non essere facile per la madre anche perché implica una serie di risvolti sociali negativi (es. verso la famiglia). D'altro canto, l'esposizione all'alcol, benché comprovata, non è di per sé sufficiente a far diagnosi di FAS. Oggettivamente la diagnosi di FAS può non essere evidente alla nascita, ma solo in seguito soprattutto in età scolare. D'altra parte, ci si può trovare di fronte ai tratti tipici della FAS, ma non essere in grado di accertare l'avvenuta esposizione (es. bambini adottati).

Per poter descrivere le situazioni che non rientrano nella FAS, ma che sono comunque legate all'esposizione prenatale all'alcol (il danno è una variabile continua) sono state introdotte nuove definizioni diagnostiche:

- FAE (*Fetal Alcohol Effects*);
- FASD (*Fetal Alcohol Spectrum Disorders*) (definizione che comprende la FAS e i FAE);
- ARND (*Alcohol Related Neurodevelopment Disorder*).

Il danno non è correlato alla dose e queste alterazioni non sono solo disfunzioni transitorie dell'infanzia, ma si tratta di danni permanenti o addirittura progressivi. L'intervento educativo può essere utile soprattutto se precoce ma potrebbe non essere sufficiente a compensare il danno (8).

Bioindicatori di alcol in gravidanza

Gli esami di chimica clinica sono utile supporto diagnostico per il clinico ma il loro significato può essere limitato da variabili confondenti:

- Aspartato aminotransferasi (AST) e alanina aminotransferasi (ALT)
L'alterazione di questi enzimi è legata all'uso eccessivo di alcol ma anche a patologie proprie della gravidanza quali l'iperemesi nel 1° trimestre o la colestasi nel 3° trimestre o concomitanti come la calcolosi biliare. Tutte queste patologie sono, di fatto, relativamente frequenti, quasi certamente più dell'abuso di alcol.
- Gamma-glutamyltransferasi (GGT)
GGT spesso alterata nell'abuso alcolico, in gravidanza è di regola normale, anche nella situazione di colestasi gravidica.
- Volume corpuscolare medio degli eritrociti (*Mean Corpuscular Volume*, MCV)
Un MCV elevato può evidenziare uno stato carenziale di vitamina B12 o folati associato all'abuso di alcol, ma non sempre è presente
- Trigliceridi
sono elevati nell'abuso di alcol, ma anche per effetto della gravidanza, pertanto sono confondenti
- Transferrina carboidrato carente o desialilata (*Carbohydrate Deficient Transferrine*, CDT)
buon indicatore nell'uomo, meno efficace nella donna. Uno studio del 2010 dimostra che CDT aumenta fisiologicamente durante la gravidanza soprattutto nell'ultimo trimestre per poi rientrare nei limiti dopo il parto.

Nessun *marker* da solo è sicuramente indicativo di abuso alcolico perciò bisogna valutare più marcatori. È stato dimostrato che i bambini, nati da madri positive a due o più marcatori, avevano peso alla nascita, lunghezza e circonferenza cranica significativamente inferiori ai

bambini nati da madri negative per tutti i markers (9). In particolare, dallo studio di Sarkola l'associazione MCV+GGT risulta la più significativa per il follow-up durante la gravidanza (10).

Tra gli esami strumentali, l'ecografia fetale è in grado di rilevare la microcefalia e alcuni dismorfismi dello scheletro cranio facciale, ma richiede un training specifico e non ha un valore assoluto nella diagnosi di FAS. Si tratta comunque di situazioni difficili che dovrebbero essere seguite da operatori specializzati nel campo delle tossicodipendenze, ma che richiedono grande attenzione dai medici di medicina generale che potrebbero essere coinvolti come primi osservatori.

Aspetti di prevenzione specifica per il contesto riproduttivo

Esistono modalità di intervento individuale personalizzato in cui il messaggio arriva a una sola persona che, ad esempio, fa un visita dal medico generico, dallo specialista ginecologo o dall'ostetrica, oppure collettiva in cui l'intervento si dirige a più persone (donne in gravidanza e non, i suoi parenti, il pubblico in generale).

Il setting dell'intervento di prevenzione può essere pertanto collocato in ambito esclusivamente medico comunicando sempre le regole in fase preconcezionale o almeno all'inizio della gravidanza singolarmente alla paziente: se non passano altri messaggi è meglio che niente.

Oppure il messaggio informativo può uscire dal contesto sanitario e utilizzare altri mezzi comunicazione.

Un intervento di prevenzione non medicalizzato raggiunge molte più persone, anche prima che decidano di avere una gravidanza e quindi appare complessivamente uno strumento più efficace.

Ovviamente la tipologia del messaggio deve cambiare nei due ambienti, più spiegata e meno allarmistica nel caso dell'approccio individuale, più di effetto nel caso dell'approccio collettivo. È importante che i messaggi siano univoci, chiari e di effetto in modo che restino impressi. Alcuni esempi di campagne di informazione ben fatte sono quelle dell'ISS (Istituto Superiore di Sanità) (www.iss.it/alcol info: alcol@iss.it), dell'SFA-ISPA (*Schweizerische Fachstelle für Alkohol und andere Drogenprobleme-Institut suisse de prévention de l'alcoolisme et autres toxicomanies*, ente svizzero per la prevenzione delle tossicodipendenze) (www.sfa-ispa.ch), quelle della SIGO (Società Italiana Ginecologia Ostetricia) (www.sigo.it) e quella commissionata dalla Provincia di Treviso all'agenzia pubblicitaria Fabrika del gruppo Benetton, di forte impatto visivo.

Ma negli studi medici passa l'informazione? A sentire quanto riferiscono le pazienti, spesso non viene chiesto o detto nulla sui rischi dell'esposizione prenatale all'alcol oppure passano messaggi discordanti e quindi fuorvianti.

Per ciò che concerne l'atteggiamento delle pazienti almeno il 50% dice di essere astemia, ma il dato può essere soggetto a variazioni geografiche, in quanti in alcune regioni del nord Italia l'abitudine all'assunzione di alcol è più diffusa.

Quindi l'intervento di informazione e prevenzione è direzionato sul restante 50%. In questo gruppo vi possono essere bevitrici occasionali, bevitrici regolari, dipendenti da alcol. L'ultima categoria è da affrontare con interventi strutturati nei Servizi per le Tossicodipendenze (Ser.T) e va affrontata possibilmente prima della gravidanza.

Per le altre donne, tranne un po' di sorpresa iniziale, non vi sono di regola problemi ad astenersi. Tale intervento è ancora più importante se si tiene conto del mutamento delle abitudini degli ultimi 20 anni, ben documentato dalle statistiche ISTAT (Istituto Nazionale di Statistica), e che vede i giovani iniziare prima, le donne a bere molto più spesso sia come abitudine regolare che come esposizione occasionale (fine settimana) e che porta l'alcol ad essere un problema più diffuso nella popolazione in età fertile.

Certamente utili sono la cartellonistica e i fogli informativi da esporre negli studi medici, consultori ecc., ma va tenuto presente che esistono disomogeneità culturali e di lingua, e pertanto i messaggi devono essere semplici e chiari perché arrivino al bersaglio.

Conclusioni

In caso di dubbio, l'indicazione per il medico è di porre attenzione al problema ed evitare assolutamente approcci di tipo colpevolizzante. Infatti, nel sospetto clinico di abuso di alcol nella donna in gravidanza occorre considerare che l'ammissione dell'abuso/dipendenza da alcol è pervasa da sensi di colpa. Inoltre, il timore di riprovazione familiare o sociale è tale da scoraggiare ammissioni pubbliche o di fronte ai familiari per cui l'anamnesi accurata è utile, ma solo a certe condizioni.

La collaborazione dello specialista con il medico di famiglia è quanto mai importante per individuare l'esistenza di un problema da alcol. Occorre ricordare che l'obiettività della paziente risulta compromessa solo in casi gravi e in gravidanza vi possono essere segni confondenti, come gli angiomi (*spider nevi*) e l'eritema palmare dovuti all'aumento degli estrogeni. Le alterazioni dei dati di laboratorio possono essere di aiuto ma saranno più utili e indicative se potranno essere confrontate con la situazione preesistente alla gravidanza. In ogni caso l'esperienza clinica conferma che è meglio un colloquio riservato e franco con la paziente, prima di iniziare un qualunque programma di assistenza specifica.

L'informazione riveste un ruolo essenziale nella prevenzione. In ogni caso, conviene identificare in fase preconcezionale i casi a rischio di abuso anche perché l'intervento tardivo lascia aperta la possibilità di danno soprattutto in pazienti molto giovani. È opportuno quindi far conoscere i danni da alcol e consigliare a tutte le donne di ridurre l'assunzione alcolica possibilmente a 1 bicchiere di vino al giorno. Inoltre, poiché ad oggi non c'è evidenza di sicurezza per il nascituro per nessuna dose di alcol, è necessario far arrivare alle pazienti in età fertile il messaggio semplice e chiaro di evitare del tutto l'esposizione all'alcol in gravidanza e in allattamento per tutelare la salute propria e del bambino.

Bibliografia

1. CDC. Guidelines for identifying and referring persons with fetal alcoholic syndrome. *MMWR* 2005;54.
2. May PA, Fiorentino D, Gossage JP, *et al.* Epidemiology of FASD in a province in Italy: prevalence and characteristics of children in a random sample of schools. *Alcohol Clin Exp Res* 2006;13(9):1562-75.
3. May PA, Fiorentino D, Coriale G, Kalberg WO, Hoyme HE, Aragón AS, Buckley D, Stellavato C, Gossage JP, Robinson LK, *et al.* Prevalence of children with severe fetal alcohol spectrum disorders in communities near Rome, Italy: New estimated rates are higher than previous estimates. *Int J Environ Res Public Health* 2011;8:2331-51.

4. Petković G, Barišić I. Prevalence of fetal alcohol syndrome and maternal characteristics in a sample of schoolchildren from a rural province of Croatia. *Int J Environ Res Public Health* 2013;10:1547-61.
5. Mancinelli R, Guiducci MS. La donna e l'alcol: vulnerabilità biologica? *Ann Ist Super Sanità* 2004;40(1):19-23.
6. Aliyu MH, Lynch O, Nana PN, Alio AP, Wilson RE, Marty PJ, Zoorob R, Salihu HM. Alcohol consumption during pregnancy and risk of placental abruption and placenta previa. *Maternal and Child Health Journal* 2011;15(5):670-6.
7. O'Leary CM, Jacob PJ, Bartu A, D'Antoine H, Bower C. Maternal alcohol use and sudden infant death syndrome and infant mortality excluding SIDS. *Pediatrics* 2013;131(3):770-8.
8. Mancinelli R, Laviola G, Ceccanti M (Ed.). Fetal alcohol spectrum disorders (FASD): From experimental biology to the quest for treatment. *Neurosci Biobehav Rev* 2007;31(2):165-286
9. Stoler JM, Huntington KS, Peterson CM, Peterson KP, Daniel P, Aboagye KK, Lieberman E, Ryan L, Holmes LB. The prenatal detection of significant alcohol exposure with maternal blood markers. *J Pediatr* 1998;133(3):346-52.
10. Sarkola T, Eriksson CJ, Niemelä O, Sillanaukea P, Halmesmäki E. Mean cell volume and gamma-glutamyl transferase are superior to carbohydrate-deficient transferrin and hemoglobin-acetaldehyde adducts in the follow-up of pregnant women with alcohol abuse. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2000;79(5):359-66.