

ASPETTI CLINICI DELLA SINDROME FETO-ALCOLICA

Luigi Tarani, Chiara Mancini, Michela Martini, Francesca Tarani, Giovanni Parlapiano, Leonardo Pimpolari, Francesca Mancini
Dipartimento di Pediatria e Neuropsichiatria Infantile, "Sapienza" Università di Roma, Roma

Introduzione

La sindrome feto-alcolica (*Fetal Alcohol Syndrome*, FAS) è una condizione malformativa complessa del neonato e del bambino, descritta nel 1968 da Lemoine, e classificata da K. Jones, dovuta all'effetto teratogeno dell'alcol consumato durante la gravidanza. Numerosi studi di epidemiologia hanno evidenziato che l'alcolismo materno in gravidanza è la più frequente causa prevenibile di ritardo mentale nell'infanzia. Gli effetti dell'alcol sul feto variano dall'aborto ad uno spettro di manifestazioni cliniche definito FASD (*Fetal Alcohol Spectrum Disorders*) che, oltre alla FAS, comprende la FAS parziale (PFAS), i difetti congeniti neonatali associati all'alcol (*Alcohol Related Birth Defects*, ARBD) e i disturbi dello sviluppo neurologico associati all'alcol (*Alcohol Related Neurodevelopmental Disorders*, ARND). Nel 2006 è stata pubblicata la prima indagine epidemiologica su FASD in Italia che ha rilevato una prevalenza nel campione del Lazio del 3,5%, contro una prevalenza che negli USA varia tra 0,5 e 9%, a seconda degli studi.

Le prime segnalazioni riguardo agli effetti teratogeni dell'alcol, risalgono, nella letteratura medica moderna, alla fine degli anni '60 del secolo scorso, quando Lemoine in Francia pubblicò un articolo intitolato "Les enfants de parents alcooliques: anomalies observes a propos de 127 cases". Cinque anni più tardi, nel 1973, alcuni membri della *Dysmorphology Unit* dell'Università di Washington pubblicarono tre articoli sulla rivista britannica *The Lancet*. In uno di questi articoli venne introdotta, per la prima volta, la definizione di FAS per indicare lo specifico spettro di malformazioni causate dalla esposizione intrauterina all'alcol (1, 2).

Nel 1978, Clarren e Smith (3) introdussero il termine *Fetal Alcohol Effects* (FAE), sostituita infine con la definizione di disturbo da fetopatia alcolica (FASD).

Con l'aumentare dei dati di letteratura e delle segnalazioni su casi di FAS, si sono delineate forme sfumate della sindrome, cosiddette a sintomatologia "parziale" (PFAS), da difetti congeniti associati all'alcol (ARBD), da disturbi dello sviluppo neurologico associati all'alcol (ARND).

Pertanto l'acronimo FASD viene utilizzato per indicare la gamma degli effetti che possono, eventualmente, manifestarsi in un individuo la cui madre abbia consumato alcol in gravidanza. Questi effetti possono comprendere: anomalie fisiche, alterazioni mentali, comportamentali e/o deficit dell'apprendimento che, generalmente, sono permanenti.

FASD è una causa comune di disabilità dovuta all'uso-abuso di alcol durante la gravidanza. Molti paesi, inclusa l'Italia, non hanno dati concordanti sulla reale prevalenza della sindrome, e una reale stima della diffusione di tale patologia nel mondo non è stata ancora effettuata. Le ragioni di questa lacuna sono molte: c'è una scarsa conoscenza delle problematiche alcol-correlate. In molti paesi FASD è scarsamente nota in ambito medico, questo porta a sottostimare il problema e a non identificare i soggetti affetti (4).

La diagnosi fino a poco tempo fa non era basata su linee guida uniformemente convalidate e molto spesso veniva posta sulla osservazione delle sole anomalie facciali, di fatto non sempre

presenti nei soggetti affetti. Nel 1973 Jones *et al.* (2) propose la definizione di sindrome feto-alcolica, FAS, come, un quadro patologico, espresso da una triade caratterizzata da: (a) segni di disfunzione del Sistema Nervoso Centrale (SNC); (b) anomalie cranio-facciali, quali filtro nasale lungo e appiattito, labbro superiore sottile e rime palpebrali brevi; (c) ritardo di crescita pre e/o post natale.

Più recentemente, l'espressione di "spettro di disturbi associati ad esposizione prenatale all'alcol", FASD, è entrata nell'uso comune come termine ombrello che riunisce sotto di sé l'intera gamma dei possibili effetti dell'esposizione prenatale all'alcol.

Epidemiologia

Incidenza

Negli USA i dati sull'incidenza di FASD derivano da una rete di 1500 ospedali partecipanti al progetto "Birth defect Monitoring Program" dei *Centers for Disease Control and prevention* (CDC). Questi dati rilevano un'incidenza nazionale di FAS di 1-3 per 1.000 nati vivi e per FASD di 9,1 per 1.000 nati vivi (5-7).

Molti studi hanno stimato che il 25-40% delle donne alcoliste darà alla luce un bambino affetto da FASD, se continueranno a bere durante la gravidanza (8). Il rischio di FASD sembra aumentare nelle alcoliste che continuano a bere nel corso del periodo fertile, ossia, è probabile che il figlio affetto da FASD sia l'ultimogenito, sebbene i figli più grandi possano mostrare segni più sfumati della malattia. Non esistono dati sull'incidenza di FASD in Italia.

Prevalenza

La prevalenza di FASD varia tra 0,2 e 1,5 casi su 1.000 nati vivi in varie popolazioni. Altri studi, che hanno utilizzato metodiche di accertamento variabile, hanno messo in evidenza tassi di prevalenza compresi tra 0,2 e 2 casi su 1.000 nati vivi. Questi sono dati comparabili, o superiori, a quelli di altre comuni patologie, come la sindrome di Down o la Spina bifida.

Si può stimare che negli USA, su circa 4 milioni di nati ogni anno, da 1.000 a 6.000 bambini presentino quadri ricollegabili a FASD.

Alla luce di tali dati il consumo di alcol in gravidanza, qualsiasi sia la sua frequenza o quantità, deve essere considerato rischioso.

È allarmante notare che negli USA il 50% delle donne in età fertile assume alcol, gran parte di loro solo occasionalmente ma ben il 15% del campione ha dichiarato consumi eccessivi. Il 13% ha affermato di aver consumato 5 UA (Unità Alcoliche)/die, o più, di alcol in almeno un'occasione, nel mese precedente l'intervista. Da questi dati si è stimato che il 2% delle donne americane ha una gravidanza a rischio di FASD, a causa del bere.

Da questi studi sono emersi numerosi fattori di rischio per la nascita di bambini con FASD, tra cui: continuare ad assumere alcol durante la gravidanza, la frequenza del consumo di alcol, la dipendenza o la polidipendenza da alcol, aver assunto alcol nelle gravidanze precedenti, l'abuso di alcol da parte di un convivente.

Come detto in precedenza non esistono dei livelli di alcol definiti sicuri. Si è calcolato che il 32% dei neonati di madri forti bevitrice (>5 UA/die) presenta anomalie congenite, contro il 9% dei figli di madri astemie e il 14% dei figli di madri che bevono con moderazione (<3 UA/die).

I principali sistemi di metabolizzazione dell'alcol sono: il sistema alcol deidrogenasi (*Alcohol DeHydrogenases*, ADH) presente a livello epatico, gastrico e cerebrale; il sistema

ossidante microsomiale (*Microsomal Ethanol Oxidizing System*, MEOS) nel reticolo endoplasmatico liscio e la catalasi perossisomiale.

Un elemento che espone il feto al rischio teratogeno dell'alcol è la ridotta capacità della donna di metabolizzare tale sostanza. È stato dimostrato che l'attività dell'ADH varia con l'età. Nei bevitori normali di sesso maschile, essa è massima tra i 20 e i 40 anni per poi decrescere, fino a dimezzarsi tra i 61 e gli 80 (9). Al contrario, nelle donne, l'attività dell'ADH gastrica è minima tra i 20 e i 40 anni, raggiunge il suo picco tra i 40 e i 60, e decresce in seguito analogamente a quanto accade negli uomini.

Il periodo critico corrisponde dunque alla fascia d'età 20-40 anni, quando la differenza di genere è più significativa, le donne sono metabolicamente più esposte agli effetti dell'alcol e soprattutto sono in età fertile, per cui i rischi di esposizione e danno fetale aumentano

A tale proposito assume importanza la funzione del filtro placentare.

La placenta, infatti, è il principale organo di comunicazione "biochimica" fra madre e feto e non è sempre una barriera naturale, in grado di proteggere il feto dall'esposizione a sostanze tossiche. Infatti, molti xenobiotici, fra i quali l'etanolo, che ha una molecola molto piccola e diffusibile, attraversano rapidamente il tessuto placentare entrando nel circolo sanguigno fetale.

Di conseguenza, l'alcol ingerito dalla gestante viene veicolato direttamente al feto. Tuttavia la placenta, essendo fornita di enzimi metabolizzanti, è in grado di bio-trasformare gli xenobiotici sia detossificandoli che attivandoli, giocando un ruolo decisivo nella protezione e/o nella produzione di un danno del feto.

Il profilo enzimatico placentare subisce cambiamenti durante la gravidanza: durante il primo trimestre la placenta esprime una più ampia varietà di enzimi funzionali rispetto alla fine della gestazione; inoltre il contenuto di enzimi del metabolismo può essere influenzato dall'esposizione della madre a diverse sostanze in grado di indurli o inibirli. Tuttavia, se comparate a quelle del fegato materno o fetale, le attività degli enzimi placentari sono relativamente basse e si pensa che questi sistemi enzimatici abbiano come funzione principale il metabolismo degli steroidi. Nonostante ciò, molti studi hanno ipotizzato che la variazione dell'attività del CYP2E1 placentare possa avere un ruolo nella variabilità che si osserva nei difetti correlati al danno del nascituro dovuto all'alcol. Il CYP2E1 è stato misurato nella placenta umana in diversi periodi di gestazione. In donne non bevitrici, alla fine della gravidanza, nelle placente è stata rilevata la presenza di mRNA del CYP2E1; la misura dell'ossidazione placentare dell'etanolo ad acetaldeide dimostra che l'enzima è funzionalmente attivo.

I livelli di proteina CYP2E1 nella placenta umana sono stati messi in relazione con il consumo di alcol in donne con gravidanze concluse positivamente e non: nelle placente di madri consumatrici di alcol i risultati hanno dimostrato un'alta variabilità nell'aumento di espressione del CYP2E1, suggerendo che l'induzione del CYP2E1 placentare è molto probabilmente sotto controllo genetico.

Le differenze nell'induzione del CYP2E1, associate con un aumento di incidenza di FAS, potrebbero avere un ruolo nella suscettibilità fetale all'esposizione intrauterina ad etanolo, pur non potendo escludere altri meccanismi. Anche l'ADH è espressa nella placenta umana pur essendo probabilmente molto più importante in questo tessuto l'espressione del CYP2E1: infatti, l'affinità dell'ADH placentare per l'etanolo è significativamente più bassa di quella del CYP2E1 placentare che, al contrario dell'ADH, è anche indotto dall'alcol così come da altri xenobiotici o farmaci.

Sappiamo, infatti, che il consumo di alcol amplifica in maniera significativa gli effetti negativi della contemporanea esposizione (professionale o ambientale) ad altri tossici. Lo stile di vita e l'ambiente giocano insieme un ruolo significativo che, in termini così gravi, non sembrano avere situazioni paragonabili nell'ambito delle problematiche relative alla salute

mondiale, lasciando un ampio margine di intervento efficace alle politiche di prevenzione della disabilità e del disagio sociale.

La possibilità di diagnosticare tempestivamente un abuso alcolico durante la gravidanza consentirebbe di contrastare più efficacemente la FASD e a tal proposito molto si attende dallo studio dei biomarcatori (FAEE, EtG ed EtS).

Meccanismi del danno sul feto

Gli effetti devastanti esercitati dall'esposizione prenatale all'alcol, sull'embrione e sul feto in via di sviluppo, possono essere rappresentati come un *continuum* di anomalie fisiche e di deficit neuro-cognitivi e comportamentali. La consapevolezza che l'alcol possa essere dotato di un effetto teratogeno sul prodotto del concepimento è di recente acquisizione (7, 10, 11). Questo, a causa della grande variabilità degli effetti che l'esposizione prenatale può indurre, che impedisce una facile e immediata correlazione con uno specifico meccanismo. Diversi studi hanno evidenziato come alterazioni, in particolar modo a carico dell'SNC (dovute ad esposizione dalla 3^a alla 16^a settimana), ricorrano con elevata frequenza nei soggetti con FASD (12-18).

Sono vari i meccanismi di danno indotti dall'alcol sull'embrione/feto, e si possono riassumere come danni in grado di poter interferire con la neurogenesi, la migrazione neuronale (19), l'adesione cellulare. Agiscono attraverso diversi meccanismi, quali: alterazione dell'espressione di geni regolatori, la distruzione della sinaptogenesi, l'interferenza con i segnali molecolari che regolano la morte e la sopravvivenza cellulare.

Sono stati proposti vari meccanismi teratogeni dell'alcol, tra i quali:

1. ridotta sintesi delle prostaglandine;
2. ridotto trasporto placentare di glucosio, amminoacidi e ipossia;
3. ridotta sintesi dell'*insulin-like growth factor*;
4. alterazioni della trasmissione cellulare IL1-mediata;
5. induzione dell'apoptosi neuronale;
6. aumento dello stress ossidativo;
7. disturbo sviluppo recettore GABA, NMDA e GABA/A durante la sinaptogenesi;
8. *downregulation* di reti funzionali di geni dello sviluppo (Shh, Pax6);
9. inibizione DNA-metiltransferasi.

Lo stress ossidativo è il danno maggiormente compreso fino ad oggi. L'alcol incrementa la formazione di radicali liberi dell'ossigeno attraverso la respirazione mitocondriale con produzione di superossido e radicali idrossilici, o attraverso l'ossidazione dell'etanolo da parte dell'isoforma 2E1 del citocromo P450 che genera il radicale idrossietile, o superossido, durante l'ossidazione dell'acetaldeide ad acetato. Il perossido induce a sua volta, danni cellulari sufficienti a produrre la morte di cellule, quali astrociti, neuroni corticali, cellule della cresta neurale, neuroni cerebellari tramite l'induzione dell'apoptosi.

Pax6, ad esempio, è un gene che funziona come fattore di trascrizione importante per lo sviluppo di cervello, midollo spinale, occhi, naso, ipofisi e pancreas; e l'alcol stimola la produzione di radicali liberi che danneggiano tutte le classi di biomolecole (DNA, proteine, ecc.) determinando alterazioni epigenetiche (metilazione del DNA) della trascrizione di geni neurali o delle reti di segnali neuro genetici.

Si potrebbe concludere, in via del tutto speculativa, che la FAS sia una malattia genetica multifattoriale; infatti risponde ai criteri inclusi nella definizione poiché necessita di una familiarità, e sono note famiglie con FAS, collegata evidentemente ad una predisposizione

poligenica, e abbiamo visto che i geni coinvolti nel danno sono numerosi, poi è caratteristica una manifestazione “a soglia”, infatti, anche se non è ancora nota, deve esistere una soglia di dose alcolica oltre la quale si determina il danno e, infine, necessita di un fattore ambientale scatenante, rappresentato dall'alcol stesso.

Principali effetti fisici

L'encefalo è la struttura cerebrale più suscettibile al danno ossidativo per relativa carenza dell'attività della catalasi, che è il 10% rispetto di quella epatica, e per l'elevato consumo di ossigeno. Inoltre, a livello cerebrale è rilevante la presenza di acidi grassi polinsaturi, che sono i principali bersagli della perossidazione lipidica. Da ciò si deduce come l'assunzione di alcol durante la gestazione determini la comparsa di alterazioni cranio-facciali nel feto.

Le strutture cerebrali maggiormente colpite dal danno alcolico, sono state studiate tramite RMN e sono, soprattutto, il corpo calloso, i nuclei della base, il verme cerebellare e alcune aree associative corticali (20, 21). I problemi neuro-cognitivi e comportamentali, espressi costantemente in questi bambini, sono il risultato di precise alterazioni embriogenetiche in queste strutture.

Oltre alla stretta associazione causale con l'assunzione materna di alcol, è determinante anche il periodo nel quale tale esposizione si verifica. Esiste, infatti, un periodo critico di maggiore vulnerabilità all'azione teratogena dell'alcol che corrisponde ai primi 90 giorni di gravidanza, periodo dell'embriogenesi in cui avviene la differenziazione morfo-funzionale delle principali strutture cerebrali.

Prima dell'avvento delle tecniche di neuroimaging, per caratterizzare la morfologia cerebrale associata alla FAS ci si basava su esami autoptici.

È stata in tal modo descritta una vasta gamma di esiti neuropatologici, tra cui: idranencefalia, anencefalia, oloprosencefalia, disgenesia cerebrale, migrazione cerebrale anomala, idrocefalia, microcefalia, microencefalia, grave disorganizzazione dell'SNC. Sono stati osservati, inoltre, difetti dei gangli della base, del cervelletto, del tronco encefalico, del nervo ottico, del bulbo olfattivo, dell'ippocampo, dell'ipofisi e del tubo neurale. Tuttavia, i dati raccolti *post-mortem* non sono necessariamente rappresentativi delle alterazioni presenti nei soggetti FAS viventi; infatti molti bambini presentano risonanze magnetiche (*Magnetic Resonance Imaging*, MRI) dell'encefalo esenti da danni strutturali, pur avendo deficit funzionali.

Attualmente, le linee guida per la diagnosi di FAS includono la microcefalia al disotto del 10° percentile, quale indicatore di deficit dell'SNC.

Le tecniche di neuroimaging ci consentono la comprensione delle relazioni tra cervello e comportamento del bambino-ragazzo con FASD. Tra le nuove tecniche di diagnostica per immagini, la risonanza magnetica funzionale (*functional Magnetic Resonance Imaging*, fMRI) e la spettroscopia di risonanza magnetica (*Magnetic Resonance Spectroscopy*, MRS; individua la presenza di marker di integrità o di morte cellulare), sono promettenti per lo studio di FASD.

Linee guida diagnostiche

Da quando è stata descritta per la prima volta nel 1973, la FAS è apparsa nella sua complessità: le persone affette hanno una variabilità fenotipica che può comprendere, variamente assortite, disabilità intellettive, difetti di crescita pondero-staturale e caratteristici dismorfismi facciali, che persistono per tutta la vita.

I primi criteri diagnostici per bambini FASD risalgono al 1996, redatti dall'*Institute of Medicine* (IOM) della *National Academy of Science*. L'intento era quello di definire l'intero spettro di disturbi fetali correlati all'alcol, ma la loro utilità era limitata e non abbastanza specifica. Nel 2004, i CDC propongono criteri diagnostici per adulti e bambini con FASD, ma anche in questo caso non comprendeva la vasta gamma di possibili manifestazioni della sindrome.

Attualmente, le due linee guida utilizzate universalmente sono: le *Canadian Diagnostic Guidelines* e i criteri IOM revisionati (22).

Il primo passo per l'identificazione di un possibile soggetto affetto da FASD consiste nell'accertare il consumo alcolico materno durante la gravidanza. Molto spesso questo è un dato difficile da ottenere: l'ammissione di aver consumato alcolici proprio durante la gravidanza è accompagnato dal senso di colpa della madre.

Comunque, l'impossibilità di ottenere questa informazione non esclude la diagnosi di FASD, possiamo, infatti, distinguere due condizioni:

1. *FASD con esposizione prenatale all'alcol confermata*

I dati vengono ottenuti con l'anamnesi algologica, una storia di patologie alcol-correlate o la dipendenza da alcol, il riscontro di *marker* biologici (gammaglutamiltransferasi, GGT; aspartato amino transferasi, AST; alanina amino transferasi, ALT; volume corpuscolare medio degli eritrociti, *Mean Corpuscular Volume*, MCV; *Fatty Acid Ethyl Esters*, FAEE) alterati e di BAC (*Blood Alcohol Concentration*) positivo.

2. *FASD senza conferma di esposizione prenatale all'alcol*

In questo caso non è possibile accertare se la madre abbia consumato alcolici durante la gravidanza, ma questo non esclude la diagnosi di FASD, sostenuta dalla presenza di altri elementi clinici.

Criteri IOM per la diagnosi FASD

I criteri IOM revisionati per la diagnosi FASD (22) sono raggruppabili in sei categorie:

1. *FAS con conferma materna di esposizione all'alcol in gravidanza*
(richiesti tutti i parametri A-D)

- A. Confermata assunzione di alcol in gravidanza
- B. Evidenza di 2 o più anomalie facciali tra:
 - a. rime palpebrali brevi (<10° percentile)
 - b. labbro superiore sottile (score 4 o 5 *lip/philter guide*)
 - c. filtro lungo e piatto (score 4 o 5 *lip/philter guide*)
- C. Ritardo di crescita pre/post natale: statura e/o peso <10° percentile
- D. Difetto di crescita o morfologia cerebrale incluso:
 - anomalie strutturali del cervello
 - circonferenza cranica (CC) <10° percentile

2. *FAS senza conferma dell'assunzione di alcol in gravidanza*

B, C, D come nel tipo 1.

3. *FAS Parziale (PFAS) (richiesti tutti i parametri A-C)*

- A. Confermata assunzione di alcol in gravidanza
- B. Evidenza di 2 caratteristiche facciali
 - a, b, c della FAS
- C. Una delle seguenti caratteristiche:

1. Ritardo di crescita pre- / post-natale
2. Difetto di crescita / morfologia cerebrale
3. Anomalie cognitive: difficoltà nella soluzione di problemi complessi, di astrazione, di pianificazione, di giudizio, di esecuzione di calcoli matematici; nonché il basso livello evolutivo del linguaggio espressivo e recettivo.
Anomalie del comportamento: difficoltà di assumere un contegno appropriato, labilità emotiva, rendimento scolastico e interazione sociale molto carenti.

4. *FAS Parziale*

- A. Manca la conferma materna dell'assunzione di alcol in gravidanza
- B.C. come nella 3

5. *Difetti congeniti correlati all'uso di alcol (ARBD)*

(richiesti tutti i parametri A-C)

- A. Conferma materna di assunzione di alcol in gravidanza
- B. 2 o più anomalie facciali tra a, b, c della FAS
- C. Difetti congeniti strutturali:
 - Cuore: DIA, DIV, anomalie cono-troncolari o dei grossi vasi.
 - Reni: a/ipo-displasie, reni a ferro di cavallo, duplicazioni reno-ureterali.
 - Scheletro: sinostosi radio-ulnare, difetti di segmentazione vertebrale, contratture grosse articolazioni, scoliosi.
 - Orecchie: ipoacusia trasmissiva e neurosensoriale.
 - Occhi: strabismo, ptosi palpebrale, anomalie vascolari retiniche.
 - Anomalie minori: ipoplasia ungueale, brevità e clinodattilia V dito, camptodattilia, plica palmare a mazza da hockey, *pectus excavatum/carinatum*, aspetto a "binario di treno" della cartilagine dell'antielice auricolare (Figura 1).

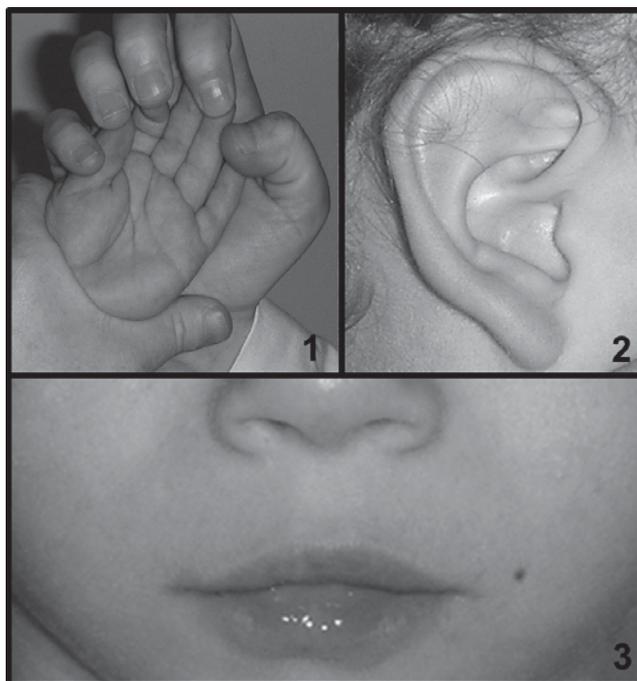


Figura 1. 1) Particolare conformazione della plica palmare "a mazza da hockey";
2) aspetto a "binario" della cartilagine dell'antielice auricolare;
3) filtro naso-labiale lungo e appiattito, labbro superiore sottile

6. *Disturbi dello sviluppo neuro-psicologico associati all'alcol (ARND)*
 (richiesti entrambi i parametri A-B)
- A. Conferma assunzione di alcol in gravidanza
 - B. Almeno uno dei seguenti:
 - Difetto di crescita e morfologia cerebrale
 - Anomalie cognitive-comportamentali analoghe a PFAS.

Quadro clinico

Ritardo di crescita

I soggetti FASD mostrano costantemente un ritardo di crescita. I parametri più utilizzati per le valutazioni sono: il peso, l'altezza e la circonferenza cranica occipito-frontale (*Occipito-Frontal Circumference*, OFC) valutati in base ad età, sesso e gruppo etnico di appartenenza. Il ritardo di crescita pre o post natale, si riscontra quando peso e altezza sono al 10° percentile o inferiori, o quando esiste una sproporzione del rapporto di crescita tra peso e altezza (sempre inferiore al 10° percentile). I bambini esposti all'alcol nella vita intrauterina possono avere deficit sia prenatali che postnatali. Possono essere piccoli per l'età gestazionale (*Small for Gestational Age*, SGA) e rimanere al di sotto della media durante la loro vita adulta. Molti bambini possono avere dei normali parametri di crescita ma sviluppare secondariamente un deficit di apprendimento e deficit cognitivi. Se non c'è stata esposizione fetale all'alcol nell'ultimo trimestre di gestazione i parametri di crescita potranno essere normali. Sono disponibili dei nomogrammi definiti "grafici dei percentili di peso, altezza e circonferenza cranica" prodotti dalla *World Health Organization* (WHO) e anche relativi ad alcune specifiche etnie studiate, che possono essere facilmente scaricati dal sito della WHO e che tengono conto anche delle possibili problematiche di malnutrizione che spesso si associano all'alcolismo.

Anomalie facciali

I soggetti FASD mostrano un particolare tipo di anomalie che includono:

- filtro naso-labiale allungato e appianato, da valutare con apposita *lip-philtrum guide*, con punteggio da tra 4 e 5;
- labbro superiore sottile, con punteggio tra 4 e 5 (Figura 3);
- rime palpebrali brevi, pari o inferiori al 10° percentile.

Queste malformazioni sono la diretta conseguenza del danno alcolico durante l'embriogenesi. Infatti poiché l'aspetto del volto è determinato dallo sviluppo della porzione rostrale dell'encefalo, il blocco maturativo di questa, determina l'ipoplasia delle strutture medio-facciali che contribuisce in modo decisivo allo sviluppo della tipica facies dismorfica del bambino con FAS.

Il danno sull'embrione porterà a evidenti problemi fisici divisibili in: deficit di sviluppo (peso, altezza e circonferenza cranica al di sotto del 10° percentile) e deficit di nascita (danno o incompleta formazione d'organo). Fondamentale per il corretto inquadramento è anche la valutazione delle anomalie facciali minori (classe 5 dei criteri Hoyme 2005) tra le quali, come già accennato: ipoplasia del massiccio facciale, anomalie di posizionamento delle orecchie, aspetto a binario ferroviario della cartilagine dell'antelice auricolare, ipertelorismo, malformazione delle creste palmari ("a mazza da hockey").

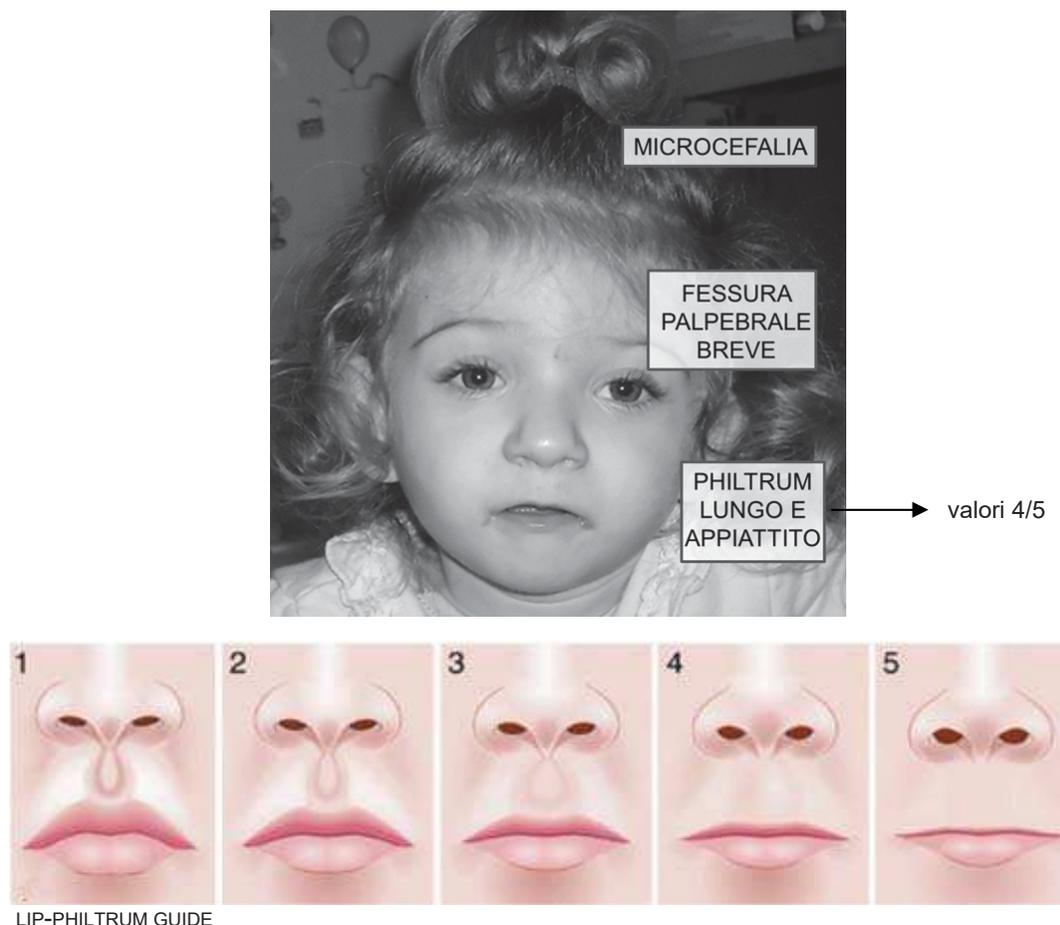


Figura 2. Anomalie facciali caratteristiche di FAS secondo la guida di riferimento (philtrum labiale corrispondente a punteggio 4/5)

L'identificazione delle tre principali alterazioni facciali, riscontrabili nei soggetti con FASD, può essere effettuata facilmente confrontandosi con le guide di riferimento come quelle di labbra e philtrum e con l'ausilio dei monogrammi con i percentili di crescita secondo età e sesso.

Invece, per la misurazione della lunghezza delle rime palpebrali, così come della distanza intercantale e interpupillare, è necessario esclusivamente munirsi di un righello rigido possibilmente trasparente (Figura 3). I parametri dismorfologici devono essere misurati in tutti i gruppi di età. Se i segni facciali del paziente cambiano nel tempo, con l'età, la diagnosi di anomalie facciali dovrà essere posta basandosi sul periodo in cui queste erano più severamente espresse (Figura 4).



Figura 3. Misurazione lunghezza rime palpebrali



Figura 4. Volti tipici di bambini con FASD

Visitando adulti ci si potrà aiutare con una fotografia dell'infanzia. È importante infatti osservare come la facies dei soggetti affetti da FAS rimane fondamentale inalterata nel tempo.

Diagnosi differenziale

Poiché la diagnosi di FAS è eminentemente clinica, non essendo ancora disponibili sicuri marker biochimici o genetici del danno da alcol, è indispensabile escludere altre condizioni polimalformative con facies dismorfica. È utile quindi elencare le possibili diagnosi differenziali delle singole anomalie facciali tipiche da FASD, anche se nessuna delle sindromi citate presenta la triade completa: rime palpebrali brevi, assottigliamento del labbro superiore e appiattimento e allungamento del philtrum (Tabella 1).

Tabella 1. Diagnosi differenziale dei segni associati a FASD

Segni	Diagnosi associata
Appiattimento del filtro	Sindrome di Cornelia de Lange Sindrome di Floating-Harbor Displasia geoleofisica Sindrome di Opitz Embriopatia da toluene
Assottigliamento del labbro superiore	Sindrome di Miller-Dieker Sindrome da valproato Displasia geoleofisica Sindrome di Cornelia de Lane Embriopatia da toluene
Rime palpebrali brevi	Displasia campo melica Sequenza di George Sindrome di Dubowitz Sindrome FG Effetti sul feto della fenilchetonuria materna Sindrome oculodentodigitale Sindrome di Opitz Sindrome trisomia 18 Sindrome di Williams Sindrome velocardiofaciale Embriopatia da toluene

Esistono altresì alcune sindromi genetiche o da teratogeni, in cui l'insieme di segni dismorfici e difetti congeniti dà luogo ad un quadro generale simile a FASD. Queste sindromi andrebbero considerate per completare la diagnosi differenziale (Tabella 2).

Tabella 2. Diagnosi differenziali tra FAS e altre sindromi

Sindrome	Segni in comune con FASD	Caratteri differenziali
Sindrome di Aarskog	Naso piccolo a sella, narici anteverse, philtrum ampio, ipertelorismo	Faccia rotonda, ptosi palpebrale, piega sotto il labbro inferiore, problemi di eruzione dentale
Sindrome di Williams	Rime palpebrali brevi, narici anteverse, philtrum allungato, epicanto, naso a sella	Bocca ampia, pattern a stella dell'iride, rigonfiamento periorbitale, disturbi delle cartilagini
Sindrome di Noonan	Ponte nasale abbassato, ipertelorismo, epicanto	Cheratocono, ptosi palpebrale, bocca ampia con protrusione del labbro superiore
Sindrome di Dubowitz	Rime palpebrali brevi, ipertelorismo, epicanto	Cresta sovraorbitale bassa con ponte del naso a livello della fronte
Sindrome di Brachmann-De Lange	Philtrum allungato, labbro superiore assottigliato, ponte nasale depresso	Sopracciglio singolo a cespuglio lungo la fronte, ciglia lunghe, arti corti, palato ad arco acuto
Embriopatia da toluene	Rime palpebrali brevi, ipoplasia viso mediano, labbro superiore assottigliato	Micrognazia, fontanella anteriore aperta, anomalie dei capelli, restringimento bifrontale
Sindrome fetale da Dilantin	Ipertelorismo, ponte nasale depresso	Naso corto con labbro superiore ad arco
Sindrome fetale da valproato	Narici anteverse, philtrum allungato, ipertelorismo	Fronte alta, piega infraorbitale, bocca piccola
Effetti sul feto da fenilchetonuria materna	Epicanto, rime palpebrali brevi, philtrum appiattito, labbro superiore sottile	Naso piccolo a sella, glabella prominente, faccia arrotondata

Anomalie dell'SNC

I numerosi studi sui danni dovuti a esposizione intrauterina all'alcol mostrano con evidenza uno spettro di esiti, cognitivi e comportamentali, a breve e lungo termine, derivanti proprio da anomalie dell'SNC. Le problematiche neurologiche sono di natura strutturale, funzionale od anche una loro combinazione.

Alterazioni strutturali

L'alterazione strutturale principale da FASD è la microcefalia, che si rileva quando la circonferenza cranica è al di sotto del 10° percentile rispetto all'età e al sesso, specie se accompagnata da uno scarso accrescimento complessivo (peso e altezza al di sotto del 10° percentile).

La comprensione sui vasti e vari effetti negativi che l'esposizione prenatale all'alcol ha sullo sviluppo del cervello si fonda anche sugli studi di *neuroimaging*.

Studi di MRI mostrano una riduzione complessiva del volume cerebrale e disorganizzazione del sistema nervoso centrale, con specifiche anomalie strutturali di corpo calloso, cervelletto, nucleo caudato e ippocampo.

I progressi nelle tecniche di *neuroimaging* hanno rilevato aumenti localizzati dello spessore corticale e della materia grigia, associati a diminuzione del volume e disorganizzazione della materia bianca negli individui FASD.

Questi studi hanno cominciato ad evidenziare l'associazione tra la gamma di anomalie strutturali e i disturbi neuropsicologici osservati in soggetti FASD.

La variabilità nelle dimensioni e funzioni del corpo calloso e del cervelletto potrebbe determinare una scarsa comunicazione interemisferica e contribuire ai deficit motori e dell'attenzione. Mentre le difficoltà di memoria e di apprendimento possono essere effetto delle alterazioni strutturali dell'ippocampo.

Anomalie a carico della corteccia frontale e dei gangli della base rappresentano i più frequenti difetti dell'SNC riscontrati negli studi strutturali e funzionali, suggerendo una associazione tra le reti sottocorticali-frontali aberranti, il deficit di apprendimento verbale e le funzioni esecutive nei bambini esposti all'alcol nel periodo prenatale. Inoltre, le anomalie della corteccia parietale e l'alterato funzionamento temporale e occipitale, segnalati attraverso i vari studi, possono contribuire alla disabilità nel linguaggio e nell'elaborazione visuo-spaziale.

Alterazioni neurologiche

Le alterazioni neurologiche evidenziabili sono problematiche che comprendono quadri convulsivi non riconducibili a traumi o febbre, ma anche quadri più sfumati come l'incoordinazione motoria, le difficoltà visuo-motorie, il nistagmo.

Alterazioni funzionali

Le alterazioni funzionali a carico del sistema nervoso centrale sono inizialmente aspecifiche e generalizzate, si fanno tuttavia sempre più focalizzate con la crescita.

Le aree altamente vulnerabili al danno alcolico (corpo calloso, gangli della base e cervelletto) sono responsabili della variabilità dei deficit strutturali, neurologici o funzionali, o di una loro combinazione. Le capacità funzionali lese, corrispondono ad alterazioni multiple a carico di diverse aree del cervello e dagli studi di RMN encefalo e TDI sono state individuate delle correlazioni anatomo-cliniche tra danno strutturale e deficit specifico, come ad esempio il deficit di coordinazione motoria nell'ipoplasia cerebellare, il deficit delle capacità attentive, verbali ed esecutive nelle anomalie del corpo calloso, il deficit di memoria e di apprendimento nelle anomalie dell'ippocampo, il deficit delle funzioni esecutive nelle anomalie dei nuclei della base; quando è ispessita la corteccia frontale è compromesso l'apprendimento verbale, quando la parietale il linguaggio stesso e quando l'occipitale il deficit è visuo-spaziale (23).

Le alterazioni funzionali tipiche dei bambini con FASD possono essere così elencate:

– *Deficit cognitivo, o significativa discrepanza evolutiva*

Per deficit cognitivo si intende scarso rendimento scolastico, discrepanze tra abilità verbali e non verbali e rallentamento delle capacità di movimento o di reazione a stimoli e persone. I bambini con FASD sono caratterizzati da un deficit generalizzato nell'elaborazione e integrazione dell'informazione.

– *Deficit di funzionalità esecutiva*

Il funzionamento esecutivo è l'appropriata capacità di risolvere i problemi per il raggiungimento di un obiettivo. Comprende la pianificazione, l'inibizione, le rappresentazioni mentali con un ridotto funzionamento intellettivo.

- *Ritardata funzionalità motoria*
Nella ritardata funzionalità motoria sia la motricità fine che la grossolana sono alterate. La coordinazione visuo-motoria e visuo-spaziale rappresentano aree funzionali particolarmente vulnerabili. I bambini hanno difficoltà a scrivere o disegnare, presentano una certa goffaggine, problemi di bilanciamento, tremori e scarsa destrezza. Nei neonati è possibile osservare una scarsa capacità di suzione, disturbi del sonno, pianto prolungato, irritabilità e aumentata sensibilità agli stimoli esterni.
- *Problemi di attenzione e iperattività*
Bambini con FASD sono spesso diagnosticati come affetti da disturbo da iperattività e deficit di attenzione (*Attention Deficit Hyperactivity Disorder*, ADHD), ma, a differenza di questi ultimi, hanno problemi a decodificare le informazioni con capacità di attenzione divergente e flessibile, mentre nell'ADHD c'è una incapacità a focalizzare e a sostenere l'attenzione. Anche l'impulsività e l'iperattività contraddistinguono i bambini con FASD, caratteristicamente descritti come indaffarati, distratti, difficili da calmare, iperattivi, con difficoltà a portare a termine un compito assegnatogli.
- *Problemi socio-relazionali*
Tipicamente, in questi bambini, è alterata la percezione, in ambito sociale, delle sfumature relazionali con problemi comunicativi, che rendono loro difficile la possibilità di afferrare i più sottili aspetti delle relazioni umane.

Inoltre, altre componenti meno specifiche possono essere deficitarie nei bambini con FASD, come ad esempio i problemi sensoriali quali: ridotta sensibilità tattile e orale; le problematiche inerenti il linguaggio pragmatico; il deficit di memoria; la difficoltà a rispondere appropriatamente alle comuni pratiche parentali, come la difficoltà a comprendere il ruolo educativo dei genitori.

La valutazione diagnostica di un bambino affetto da FASD deve mirare ad indagare i diversi domini funzionali e deve essere eseguita con il ricorso a metodi di misurazione normalizzati e standardizzati da parte di personale adeguatamente formato.

Percorso diagnostico

FASD può essere sospettata alle varie età in base a segni e sintomi che impongono una diagnosi differenziale con altre sindromi e, soprattutto, la ricerca della conferma dell'assunzione di alcol da parte della madre durante la gravidanza che è l'unico test diagnostico affidabile. Un ulteriore elemento di sospetto diagnostico rilevato all'anamnesi, può essere rappresentato dal fatto che il bimbo in esame sia stato adottato dai paesi dell'Est Europeo, infatti si è constatato che molte donne alcoliste abbandonano il loro figli che, successivamente, rientrano nel circuito dell'adozione internazionale.

In epoca neonatale si può sospettare in presenza di un piccolo per l'età gestazionale (SGA) con microcefalia e dimorfismi tipici. Il dato della microcefalia è saliente in quanto gli SGA in genere sono relativamente macrocefalici. Di recente è stato dimostrato che l'assunzione di alcol in gravidanza aumenta di 7 volte il rischio di SIDS (*Sudden Infant Death Syndrome*) (24).

Durante l'età pediatrica la diagnosi è più agevole perché, oltre al difetto di crescita e ai segni dimorfici del volto si possono rilevare il deficit psicomotorio, i disturbi del comportamento e il deficit di attenzione e concentrazione.

Nell'adolescenza, ai segni tipici dell'età pediatrica si possono sommare i problemi comportamentali, scolastici e, soprattutto, sociali.

La definizione dei segni dismorfici richiede che vengano eseguite precise misurazioni della statura, del peso e della circonferenza cranica, ma anche della lunghezza delle fessure palpebrali e del filtro. Tutti questi dati possono essere confrontati con le relative tabelle dei percentili. Anche l'aspetto del filtro e del labbro superiore, che sono dati qualitativi, sono stati resi misurabili come dati quantitativi dall'impiego della guida del filtro (*lip-philtrum guide*) mostrata in Figura 2.

Una volta sospettato un quadro sindromico, va ricordato che quella di FASD è una diagnosi di esclusione, quindi è bene ricercare difetti congeniti associati mediante le ecografie dell'encefalo, cuore e addome, l'Rx dello scheletro e l'eventuale RMN dell'encefalo, il test audiometrico e l'esame della vista, nonché i test genetici di screening come l'esame del cariotipo e l'array-CGH.

In questo modo è possibile porre la diagnosi differenziale con le sindromi che hanno segni in comune e, una volta raggiunta la ragionevole certezza, avviare il bambino ai test psicometrici specifici che sono volti a confermare il sospetto diagnostico e a programmare l'intervento riabilitativo e il follow up clinico assistenziale.

In Italia la FAS è classificata tra le malattie rare, e il DM 279 del 18/5/200 ha assegnato a questa condizione il codice di esenzione: RP0040.

Bibliografia

1. Lemoine P, Harousseau H, Borteyru JP, Menuet JC. Les enfants de parents alcooliques Anomalies observées à propos de 127 cas. *Ouest Med* 1968;21:476-82.
2. Jones KL, Smith DW. Recognition of the fetal alcohol syndrome in early infancy. *Lancet* 1973;302(7836):999-1001.
3. Clarren SK, Smith DW. The fetal alcohol syndrome. *N Engl J Med* 1978;298(19):1063-7.
4. Canadian Paediatric Society, Fetus and Newborn Committee. Position statement. Prevention of Fetal Alcohol Syndrome (FAS) and Fetal Alcohol Effects (FAE) in Canada. A joint statement with 17 other co-signatories. *Paediatr Child Health* 1997;2(2):143-5.
5. Abel EL, Sokol RJ. Incidence of fetal alcohol syndrome and economic impact of FAS-related anomalies. *Drug Alcohol Depend* 1987;19(1):51-70.
6. Little BB, Snell LM, Rosenfeld CR, Gilstrap LC 3rd, Gant NF. Failure to recognize fetal alcohol syndrome in newborn infants. *Am J Dis Child* 1990;144(10):1142-6.
7. Sokol RJ, Martier SS, Ager JW. The T-ACE questions: practical prenatal detection of risk-drinking. *Am J Obstet Gynecol* 1989;160(4):863-8.
8. Stratton K, Howe C, Battaglia F. *Fetal alcohol syndrome: diagnosis, epidemiology, prevention, and treatment*. Washington DC: National Academy Press; 1996.
9. Ferrence RG, Janecek Helen Elizabeth Ross and Eva. *Women and substance abuse: literature review*. Toronto: Addiction Research Foundation; 1990.
10. Chávez GF, Cordero JF, Becerra JE. Leading major congenital malformations among minority groups in the United States, 1981-1986. *MMWR CDC Surveill Summ* 1988;37(3):17-24.
11. Sampson PD, Bookstein FL, Barr HM, Streissguth AP Prenatal alcohol exposure, birthweight, and measures of child size from birth to age 14 years. *Am J Public Health* 1994;84(9):1421-8.
12. Agarwal DP. Genetic polymorphisms of alcohol metabolizing enzymes. *Pathol Biol (Paris)* 2001;49(9):703-9.

13. Goodlett CR, Horn KH, Zhou FC. Alcohol teratogenesis: mechanisms of damage and strategies for intervention. *Exp Biol Med (Maywood)* 2005;230(6):394-406.
14. Koren G, Nulman I, Chudley AE, Looke C. Fetal alcohol spectrum disorder. *CMAJ* 2003;169(11):1181-5.
15. Michaelis EK, Michaelis ML. Cellular and molecular bases of alcohol's teratogenic effects. *Alcohol Health Res World* 1994;18(1):17-21.
16. Sokol RJ, Delaney-Black V, Nordstrom B. Fetal alcohol spectrum disorder. *JAMA* 2003;290(22):2996-9.
17. Wattendorf DJ, Muenke M. Fetal alcohol spectrum disorders. *Am Fam Physic* 2005;72(2):279-85.
18. Yelin R, Schyr RB, Kot H, Zins S, Frumkin A, Pillemer G, Fainsod A. Ethanol exposure affects gene expression in the embryonic organizer and reduces retinoic acid levels. *Dev Biol* 2005;279(1):193-204.
19. Marcucio RS, Cordero DR, Hu D, Helms JA. Molecular interactions coordinating the development of the forebrain and face. *Dev Biol* 2005;284(1):48-61.
20. Jeret JS, Serur D, Wisniewski K, Fisch C. Frequency of agenesis of the corpus callosum in the developmentally disabled population as determined by computerized tomography. *Pediatr Neurosci* 1985-1986;12(2):101-3.
21. Johnston MC. The neural crest in abnormalities of the face and brain. *Birth Defects Orig Artic Ser* 1975;11(7):1-18.
22. Hoyme HE, May PA, Kalberg WO, Kodituwakku P, Gossage JP, Trujillo PM, Buckley DG, Miller JH, Aragon AS, Khaole N, Viljoen DL, Jones KL, Robinson LK. A practical clinical approach to diagnosis of fetal alcohol spectrum disorders: clarification of the 1996 institute of medicine criteria. *Pediatrics* 2005;115(1):39-47.
23. Norman AL, Crocker N, Mattson SN, Riley EP. Neuroimaging and fetal alcohol spectrum disorders. *Dev Disabil Res Rev* 2009;15(3):209-17.
24. O'Leary CM, Jacoby 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 e770-8.