

Gravidanza, neogenitorialità e tossicodipendenza II. La donna, il feto e il neonato

Rita Maria Pulvirenti*, Federica Righi**, Enrico Valletta*

*UO Pediatria, Ospedale G.B. Morgagni - L. Pierantoni, **Servizio Dipendenze Patologiche, AUSL della Romagna, Forlì

In questo secondo articolo descriviamo i principali effetti che l'assunzione di sostanze nel corso della gravidanza può avere nei riguardi della donna stessa, del feto e del neonato. Vengono prese in considerazione alcune delle più comuni sostanze di abuso illegale e legale, con particolare attenzione alla diagnosi e al trattamento della sindrome da astinenza neonatale e alle conseguenze dell'assunzione di alcolici sul neonato e sul bambino.

In this second paper we describe the main effects that substance abuse in pregnancy has on the woman herself, the foetus and the newborn. The most frequently used drugs, both illegal and legal, are considered especially addressing diagnosis and treatment of withdrawal syndromes and the consequences of alcohol consumption on the newborn and the child.

L'abuso di sostanze in epoca prenatale rappresenta un rischio rilevante per lo sviluppo e la salute del feto. Quasi tutte le droghe conosciute attraversano la placenta e producono effetti sul feto, direttamente o indirettamente, influenzando la salute materna¹. Nelle donne che fanno uso di sostanze, la gravidanza viene spesso scoperta in ritardo (per irregolarità del ciclo mestruale e scarsa cura/percezione del proprio stato fisico), i controlli prenatali possono essere occasionali e gli stili di vita poco consoni a una gestante. Frequentemente si associano patologie infettive legate alla modalità di assunzione delle droghe e alla promiscuità sessuale.

I fattori responsabili del danno fetale dipendono dalla qualità e quantità delle sostanze utilizzate e dalla loro interazione nel caso di assunzione contemporanea di più sostanze (Tabella 1). Se il periodo di esposizione coincide con la fase embriogenetica si potranno avere effetti teratogenetici e alterazioni dello sviluppo morfologico o funzionale di organi o sistemi fino all'aborto. Durante lo sviluppo fetale, le droghe daranno prevalentemente danni di tipo funzionale con alterazione dei neurotrasmettitori e dei loro recettori nell'ambito dell'organizzazione cerebrale¹. Le conseguenze potranno manifestarsi anche a distanza di anni nel corso dell'infanzia. Le sostanze tossiche possono inoltre interferire con le dinamiche del travaglio e del parto provocando allungamenti, ritardi o vere e proprie distocie.

Oppiacei

Eraina. Paragonati all'alcol, gli oppiacei non sono una causa rilevante di malfor-

mazioni nel neonato. Certamente interferiscono con l'accrescimento fetale con il concorso della malnutrizione materna. Questo effetto è più marcato per l'eroina che è responsabile di ipoplasia cellulare in diversi organi e apparati. L'esposizione prenatale può modificare il momento e la qualità della mielinizzazione alterando lo sviluppo degli oligodendrociti, inibendo la crescita dendritica, la migrazione e la ramificazione neuronale². Ne consegue la riduzione della circonferenza cranica e del volume cerebrale, con possibili alterazioni dello sviluppo cognitivo e del comportamento.

Metadone e buprenorfina: sono utilizzati nella terapia sostitutiva e ne è consentito l'impiego in gravidanza. Possono anch'essi dare una sindrome da astinenza neonatale.

Cocaina

Attraversa la barriera placentare ed è responsabile di vasocostrizione, tachicardia e contrazioni uterine con rischio di distacco di placenta, aborto o parto prematuro. L'ipossia intrauterina e la malnutrizione indotte dalla vasocostrizione determinano un ritardo di crescita dose-correlato. La cocaina si associa frequentemente con malformazioni congenite scheletriche, cardiovascolari, urogenitali e gastrointestinali^{3,4}. È causa di microcefalia e anomalie che coinvolgono il SNC e gli organi di senso (in particolare modo l'udito). Le complicanze cerebrovascolari come gli infarti emorragici, le lesioni cistiche, le emorragie intra-ventricolari e quelle intestinali (atresia, enterocolite necrotizzan-

te) sono probabilmente da collegare alla vasocostrizione e all'ischemia d'organo. Nel neonato i dismorfismi possono configurare la cosiddetta "sindrome cocainica" con allargamento delle fontanelle, glabella prominente, edema periorbitale, brevità della piramide nasale e ipoplasia delle unghie. L'utilizzo abituale di cocaina in gravidanza si associa inoltre all'emergere di disturbi neurocompartmentali nel corso dell'infanzia.

Cannabinoidi

È difficile studiare l'effetto isolato della *Cannabis* perché è spesso utilizzata in concomitanza con altre sostanze (es. tabacco e alcol). I metaboliti attraversano la placenta e hanno un metabolismo fetale molto lento. Determina uno scarso accrescimento endouterino e anomalie neurologiche diverse (tremori, irritabilità e ipertono). La *Cannabis* potenzia il rischio di prematurità e di basso peso alla nascita e gli effetti teratogeni di altre droghe. Più raramente sono stati segnalati difetti congeniti a carico del SNC, del cuore, degli arti, del labio-palato e dell'apparato digerente (gastroschisi). I cannabinoidi esogeni interferirebbero anche con il sistema recettoriale degli endocannabinoidi in grado di regolare l'eccitabilità neuronale e coinvolto in numerose condizioni fisiopatologiche.

Fumo di tabacco

Il fumo in gravidanza è probabilmente la minaccia più diffusa alla salute dei bambini. I componenti della nicotina attraversano la placenta, danno vasocostrizione e riducono il flusso uterino. Il monossido di carbonio ha maggiore affinità per l'emoglobina rispetto all'ossigeno e ne riduce il trasporto a livello dei tessuti. L'ipossiemia rallenta la crescita del feto e può dare basso peso alla nascita^{4,5}. Le complicanze ostetriche e perinatali sono simili a quelle provocate dai cannabinoidi: distacco e rottura di placenta, placenta previa, aborto, parto prematuro e aumento della mortalità perinatale. La nicotina ha un'azione teratogena e un effetto negativo sulla differenziazione e maturazione del SNC con

TABELLA 1. Effetti dell'assunzione di sostanze di abuso su feto e neonato.

	Eroina	Metadone	Cocaina	Cannabis	Alcol	Tabacco
Aborto e natimortalità	+		++	+	+	+
Prematurità	+		+	+	+	+
Ritardo di crescita intrauterino	++	+	++	+	+	+
APGAR basso			+			
Scarso accrescimento	++		++	+	+	+
Ritardo mentale	+		+		+	
Anomalie comportamentali	+		++	+	+	
SIDS	+	+	+	+		+
Malformazioni			++	+	+	
Microcefalia			+		+	+
Sindrome da astinenza neonatale	++	++	+	+	+	+

incremento del rischio di deficit cognitivi e neurocomportamentali.

Alcol e sindrome feto-alcolica (FAS)

L'alcol è una sostanza teratogena di largo consumo, legalmente e socialmente accettata. L'etanolo interferisce con la divisione, la crescita e la migrazione delle cellule cerebrali in via di sviluppo e altera i sistemi di neurotrasmissione con i relativi recettori. L'esposizione cronica all'alcol aumenta l'incidenza di aborti spontanei, natimortalità e distacco di placenta e, nel neonato, è causa di anomalie e disabilità permanenti. I quadri clinici variano da sfumate alterazioni neuro-comportamentali fino alla piena espressione della FAS (triade di dismorfismi facciali, ritardo della crescita e anomalie del SNC). Recentemente è stato coniato il termine FASD (*fetal alcohol spectrum disorder*) o spettro dei disordini feto-alcolici, definizione che include tutte le anomalie causate dall'esposizione fetale all'alcol: FAS (*fetal alcohol syndrome*: sindrome feto-alcolica pienamente espressa), FAE (*fetal alcohol effects*: effetti feto-alcolici, espressione parziale della FAS), ARND (*alcohol-related neurodevelopmental disorders*: disordini dello sviluppo neurocomportamentale e/o cognitivo, con o senza anomalie strutturali del SNC), ARBD (*alcohol-related birth defect*: difetti congeniti alcol-correlati, termine che descrive malformazioni diverse causate dall'esposizione fetale all'alcol)⁶.

La reale prevalenza della FAS (0,5-2/1000 nati) è probabilmente sottostimata, sia perché le forme più lievi possono sfuggire in epoca neonatale ed essere diagnosticate solo tardivamente, sia perché i pediatri non sempre ricercano il dato dell'assunzione di alcol in gravidanza e le madri difficilmente lo dichiarano⁷. Dati italiani delineano un fenomeno di ben altra rilevanza: l'esposizione prenatale all'alcol ri-

guarderebbe il 7,9% dei neonati, mentre la prevalenza di FAS e FASD sarebbe pari, rispettivamente, all'1,2% e al 6,3% dei neonati^{8,9}. Alla nascita, i neonati hanno peso, circonferenza cranica e lunghezza inferiori rispetto all'età gestazionale. Le anomalie tipiche includono ipoplasia medio-facciale, rima palpebrale corta, solco naso-labiale (filtro) allungato e piatto, labbro superiore sottile, pieghe epicantiche, radice nasale piatta, micrognazia, anomalie delle orecchie e padiglioni scarsamente modellati (Figura 1)¹⁰. Le problematiche neurocomportamentali includono sintomi neurologici (sensitivi e/o motori) di gravità variabile, anomalie strutturali del SNC, riduzione della capacità cognitiva, della comunicazione ricettiva ed espressiva, del rendimento scolastico, della memoria, delle funzioni esecutive e di astrazione e un deficit di attenzione/iperattività¹¹. Frequenza e gravità delle anomalie congenite sono in relazione alla quantità e alla modalità di assunzione dell'alcol, all'epoca gestazionale di esposizione (critico è il primo trimestre) e alla suscettibilità individuale (Tabella 2).

Sindrome da astinenza neonatale (SAN)

La SAN si manifesta per la privazione improvvisa di una sostanza in grado di indurre dipendenza fisica, assunta dalla madre in gravidanza. Gravità e tempi di insorgenza della SAN sono in rapporto al tipo di droga, alla durata e all'entità dell'esposizione, al tempo trascorso dall'ultima assunzione e al grado di maturità e stato nutrizionale del neonato (Tabella 3)¹². I sintomi della SAN coinvolgono il sistema nervoso centrale e autonomo e l'apparato gastrointestinale¹³. Eroina e metadone danno una SAN completa con tremori, irritabilità, insonnia, pianto insistente, ipertono, iperreflessia moro vivace e convulsioni. Ci sono rifiuto dell'alimen-

tazione, suzione frenetica e scoordinata, vomito, diarrea, disidratazione, scarso aumento ponderale. Il neonato ha sudorazione, sbadigli e starnuti frequenti, congestione nasale, febbre, instabilità termica e marezza.

Se la SAN da eroina esordisce a breve distanza dal parto e ha una durata di pochi giorni (Tabella 3), quella da metadone ha un esordio più tardivo e un andamento variabile. Talora i sintomi persistono attenuati anche per 4-6 mesi (l'acme è verso la 6^a settimana di vita) con irrequietezza, tremori e disturbi del sonno che configurano la "sindrome da astinenza subacuta". Non c'è un rapporto lineare tra dose di metadone assunta dalla madre ed entità della SAN e molto dipende dalla sensibilità di madre e neonato in termini di metabolismo del farmaco. I neonati a termine sembrano manifestare sintomi più gravi rispetto ai pretermine (probabilmente per una relativa immaturità delle aree del SNC bersaglio delle sostanze stupefacenti e per il minore tempo di esposizione) e l'incidenza della SAN è più elevata nei neonati esposti a una dose materna superiore a 20 mg/die^{13,14}. L'alternativa al metadone, la buprenorfina, può dare una SAN di gravità e durata inferiori¹⁵.

La SAN da cocaina e cannabinoidi è a insorgenza rapida e di durata limitata. Si manifesta con disturbi neuro-comportamentali: tremori, disturbi del sonno, iporeflessia, iperreattività e anoressia. La SAN da nicotina si esprime con irritabilità, tremori e disturbi del sonno. Gli effetti dell'alcol sono spesso potenziati dall'assunzione contemporanea di altre droghe e la SAN ha insorgenza rapida e durata breve.

La sorveglianza della SAN richiede l'osservazione del neonato a intervalli ravvicinati secondo una griglia che consente di formulare il cosiddetto punteggio di Finnegan (o,

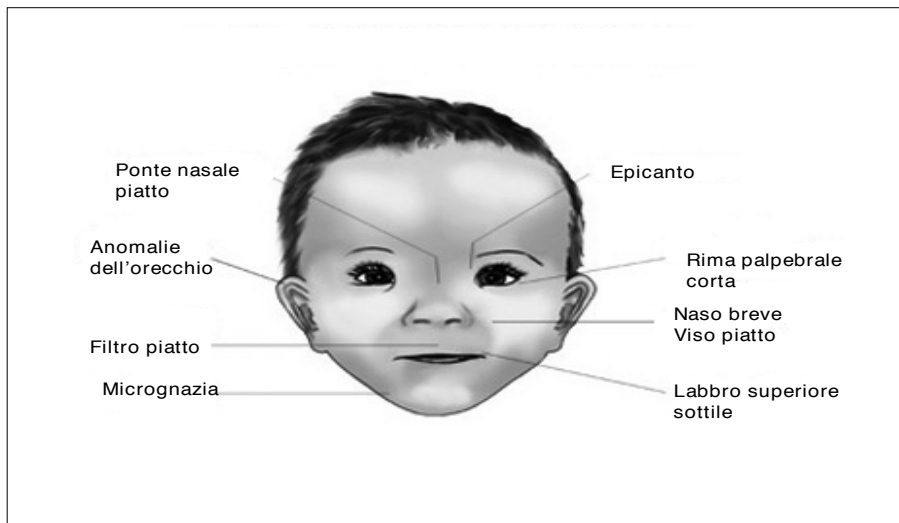


Figura 1. Principali anomalie facciali della sindrome feto-alcolica.

TABELLA 2. Anomalie congenite alcol-correlate (modificato da voce bibl. 6)

Cardiache <ul style="list-style-type: none"> > DIA > DIV > Anomalie dei grandi vasi > Tetralogia di Fallot 	Renali <ul style="list-style-type: none"> > Aplasia renale > Displasia renale > Ipoplasi renale > Duplicazioni ureterali > Idronefrosi > Reni a ferro di cavallo
Scheletriche <ul style="list-style-type: none"> > Unghie ipoplasiche > Clinodattilia > Accorciamento del 5° dito > Petto scavato e carenato > Sinostosi radio-ulnare > Sindrome di Klippel-Feil > Emispondilo > Camptodattilia > Scoliosi 	Oculari <ul style="list-style-type: none"> > Strabismo > Problemi di rifrazione > Anomalie vascolari della retina
	Uditive <ul style="list-style-type: none"> > Sordità trasmissiva > Sordità neurosensoriale

TABELLA 3. Esordio ed evoluzione della sindrome da astinenza neonatale

	Esordio dalla nascita	Durata
Eroina	Da poche ore a 24-48 ore	Breve, pochi giorni
Metadone	24-72 ore fino a 2-4 settimane	Lunga, ≥30 giorni
Cocaina	48-72 ore	Breve, pochi giorni
Cannabis	A breve distanza	Breve, pochi giorni
Alcol	6-12 ore	Breve, 2-3 giorni
Tabacco	A breve distanza	Breve, pochi giorni

in alternativa, viene utilizzato il *Lipsitz Neonatal Drug Withdrawal System*)^{16,17}. La griglia è costituita da 31 voci che indicano la gravità della SAN e l'eventuale necessità del trattamento, e ogni sintomo è associato a un punteggio. La prima valutazione è fatta già due ore dopo la nascita e, in seguito, ogni 4 ore per i primi 5 giorni. Se i sintomi sono assenti o lievi (30-50% dei casi), è possibile continuare l'osservazione o ricorrere alle sole terapie di supporto. Superato il valore soglia (punteggio ≥ 12 per almeno 2 volte in successione, o ≥ 8 per 3 volte), è indicato il trattamento farmacologico (Tabella 4)¹⁸. La terapia di supporto consi-

ste in: i) alimentazione precoce, frequente e ipercalorica; ii) apporto di liquidi ed elettroliti per evitare la disidratazione; iii) riduzione degli stimoli ambientali (tattili, visivi, acustici) e dolorosi.

L'allattamento

L'utilizzo di sostanze non rappresenta una controindicazione assoluta all'allattamento ma, trattandosi di una condizione a rischio, la decisione andrà presa caso per caso¹⁹. L'allattamento è sempre controindicato in caso di infezione materna da HIV. Le donne che fanno uso di eroina non dovrebbero allattare. L'effetto sul

neonato è la comparsa di tremori, irritabilità, vomito e inappetenza. Al contrario, l'uso di metadone e buprenorfina non rappresenta una controindicazione, a patto che la madre non assuma altre sostanze ed è anzi dimostrato che l'allattamento al seno è in grado di ridurre la probabilità e la gravità di un'eventuale SAN⁷. La cocaina passa nel latte e i neonati possono manifestare tachicardia, tachipnea, ipertensione, irritabilità, tremori, vomito, diarrea e convulsioni. L'allattamento è pertanto assolutamente controindicato. I cannabinoidi passano facilmente nel latte e danno letargia, ridotta suzione, scarsa crescita, ipotonia, disturbi neurocomportamentali e dello sviluppo motorio. L'allattamento è controindicato nelle donne che fanno uso regolare di cannabinoidi. La nicotina si ritrova nel latte materno in concentrazione 1,5-3 volte maggiore rispetto al plasma, con una emivita di circa 60-90 minuti. Le donne fumatrici producono meno latte e interrompono prima l'allattamento. La nicotina tende a dare dipendenza, e la sua tossicità si esprime con vomito, alterazione del colorito, aumento della frequenza cardiaca e irrequietezza. Il rapporto tra concentrazione nel latte e concentrazione ematica dell'alcol è molto vicino all'unità. Le conseguenze del passaggio al lattante sono soprattutto sullo sviluppo neurologico e sul rischio di crisi ipoglicemiche. La nutrice che beve un bicchiere di vino un'ora prima di allattare vede significativamente ridursi (circa del 20%) il riflesso di escrezione del latte. È consigliabile l'astensione completa dall'alcol.

Il follow-up

La dimissione di questi neonati richiede una presa in carico socio-sanitaria complessa e strettamente individualizzata, cercando di salvaguardare lo sviluppo delle funzioni genitoriali, ma con un occhio attento alla tutela del bambino e alla salvaguardia delle sue potenzialità evolutive. I figli di madri tossicodipendenti (in particolare coloro che avevano sviluppato la SAN) manifestano più frequentemente alterazioni del ritmo sonno-veglia, problemi di alimentazione e di crescita, ritardo dello sviluppo psico-motorio, disturbi neurocomportamentali e cognitivi. Queste problematiche, in contesti familiari già di per sé critici e con bassa soglia di tolleranza alla frustrazione, espongono il bambino a un rischio concreto di incuria e maltrattamento. Esiste, infine, la possibilità di ingestione accidentale o esposizione passiva a sostanze tossiche. Diagnosticare precocemente una FASD consente di intervenire per attenuare il progredire del-

TABELLA 4. Terapia farmacologica della SAN (modificato da voce bibliografica 18).

	Dose iniziale	Incremento della dose	Dose rescue	Terapie adiuvanti	Decremento della dose
Morfina	0,1 mg/kg/dose per os ogni 4 ore	Aumentare del 20-30% ogni 12 ore fino a punteggio <8 per 24 ore	Ripetere la dose precedente	Al dosaggio di morfina di 1,25 mg/kg/dose si può aggiungere fenobarbitale o clonidina	Ridurre del 10% ogni 24 se punteggio <8. Sospendere a 0,15 mg/kg/dose
Metadone	0,1 mg/kg/dose per os ogni 12 ore	Calcolare l'intera dose delle precedenti 24 ore e dividerla in due somministrazioni giornaliere	Dosi aggiuntive di 0,025 mg/kg/dose ogni 4 ore se punteggio >8. Dose massima 0,5 mg/kg/dose	Dopo avere raggiunto il dosaggio massimo	Ridurre del 10% ogni 1-2 settimane. Sospendere a 0,05 mg/kg/dose
Buprenorfina	5,3 mcg/kg/dose per os ogni 8 ore	Aumentare del 25%. Dose massima 60 mcg/kg/die	50% della dose precedente	Dopo avere raggiunto il dosaggio massimo	Dopo 3 giorni di stabilizzazione ridurre del 10% (se punteggio <8). Sospendere quando la dose è il 10% di quella iniziale
Fenobarbitale	20 mg/kg carico iniziale	Dose di mantenimento 5 mg/kg		Solo come terapia adiuvante	
Clonidina	Da 0,5 a 1,5 mcg/kg per os	Aumentare in 1-2 giorni fino a 3-5 mcg/kg/die da dividere ogni 4-6 ore		Solo come terapia adiuvante	Non necessario

le disabilità secondarie e le sue possibili conseguenze in termini di sviluppo psico-motorio, risultato scolastico, autonomia personale e relazioni socio-affettive.

✉ ritamaria.pulvirenti@auslromagna.it

- Behnke M, Smith VC. Committee on substance abuse and committee on fetus and newborn. Prenatal substance abuse: short and long term effects on the exposed fetus. *Pediatrics* 2013;131:e1009-24.
- Anand JSK, Campbell-Yeo M. Consequences of prenatal opioid use for newborns. *Acta Paediatr* 2015;104:1066-9.
- Behnke M, Eyler FD, Garvan CW, et al. The search for congenital malformations in newborns with fetal cocaine exposure. *Pediatrics* 2001;107:e74.
- Minnes S, Lang A, Singer L. Prenatal tobacco, marijuana, stimulant, and opiate exposure: outcomes and practice implications. *Addict Sci Clin Pract* 2011;6:57-70.
- Cuoghi G, Alessandrini F, Zoccatelli G. Uso di nicotina in gravidanza e alterazioni cerebrali nel bambino. In: *Neuroscienze delle Dipendenze. Il Neuroimaging*. Dipartimento

Politiche Antidroga. Presidenza del Consiglio dei Ministri. Novembre 2012, pgg 369-83.

- OSSFAD. Guida alla diagnosi dello spettro dei disordini feto-alcolici, 2010.
- Burns E, Gray R, Smith LA. Brief screening questionnaires to identify problem drinking during pregnancy: a systematic review. *Addiction* 2010;105:601-14.
- May PA, Fiorentino D, Coriale G, 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.
- Pichini S, Marchei E, Vagnarelli F, et al. Assessment of prenatal exposure to ethanol by meconium analysis: result of an Italian multicentre study. *Alcohol Clin Exp Res* 2012;36:417-24.
- Wattendorf DJ, Muenke M. Fetal alcohol spectrum disorders. *Am Fam Physician* 2005;72:279-85.
- Cook JL, Green CR, Lilley CM, et al. Fetal alcohol spectrum disorder: a guideline for diagnosis across the lifespan. *CMAJ* 2016;188:191-7.
- Kocherlakota P. Neonatal abstinence syndrome. *Pediatrics* 2014;134:e547-61.

13. Wolff K, Perez-Montejano R. Opioid neonatal abstinence syndrome: controversies and implications for practice. *Curr Drug Abuse Rev* 2014;7:44-58.

- Dysart K, Hsieh HC, Kaltenbach K, et al. Sequela of preterm versus term infants born to mothers on a methadone maintenance program: differential course of neonatal abstinence syndrome. *J Perinat Med* 2007;35:344-6.
- Jones HE, Kaltenbach K, Heil SH, et al. Neonatal abstinence syndrome after methadone or buprenorphine exposure. *N Engl J Med* 2010;363:2320-31.
- Jansson LM, Velez M, Harrow C. The opioid exposed newborn: assessment and pharmacologic management. *J Opioid Manag* 2009;5:47-55.
- Lipsitz PJ. A proposed narcotic withdrawal score for use with newborn infants: a pragmatic evaluation of its efficacy. *Clin Pediatr* 1975;14:592-4.
- Cramton REM, Gruchala NE. Babies breaking bad: neonatal and iatrogenic withdrawal syndrome. *Curr Opin Pediatr* 2013;25:532-42.
- D'Apolito K. Breastfeeding and substance abuse. *Clin Obst Gynecol* 2013;56:202-11.