

Dalla sindrome feto-alcolica allo spettro dei disordini feto-alcologici

Muggli E, Matthews H, Penington A, et al.

Association Between Prenatal Alcohol Exposure and Craniofacial Shape of Children at 12 Months of Age

JAMA Pediatr. 2017;171(8):771-780

Rubrica *L'articolo del mese*

a cura di *Costantino Panza*

L'esposizione del feto all'alcol è una causa prevenibile di danno cerebrale irreversibile. La prevalenza del consumo di alcol in gravidanza e della sindrome feto alcolica in Italia è tra le più elevate nel mondo.

Background

I bambini che ricevono una diagnosi di sindrome feto-alcolica (FAS) hanno un aspetto caratteristico del volto oltre a presentare alterazioni dello sviluppo. Attualmente non sappiamo se esiste un gradiente delle caratteristiche facciali dei bambini esposti all'alcol durante la gravidanza (prenatal alcohol exposure - PAE) e che non hanno ricevuto una diagnosi di disordine feto-alcologico.

Scopi

Esaminare l'associazione tra dose, frequenza e periodo del consumo di alcol in gravidanza e il fenotipo craniofaciale del bambino a 12 mesi dalla nascita.

Metodi

Studio prospettico di coorte. Le gestanti, reclutate nel primo trimestre di gravidanza da un ambulatorio di maternità a Melbourne (Australia), hanno compilato dettagliati questionari all'8-18a settimana, 26-28a settimana e alla 35 settimana di gravidanza. Il consumo di alcol è stato classificato secondo la frequenza e la quantità di assunzione in: nessun consumo, basso (≤ 20 gr/occasione, < 70 gr/sett), moderato (21-49 gr/occasione e ≤ 70 gr/settimana) alto (> 70 gr/sett, oppure 'binge' ossia ≥ 50 gr/occasione). All'età di 12 mesi i bambini sono stati sottoposti a studio fotografico tridimensionale del cranio e del volto con una analisi computerizzata delle caratteristiche morfometriche della superficie del volto e delle misure del cranio. Sono state eseguite analisi tra i gruppi delle diverse esposizioni all'alcol in gravidanza (PAE sì/no in tutta la gravidanza; PAE al solo primo trimestre; PAE in diverse modalità di quantità ed epoca) e le diverse regioni craniofaciali.

Risultati

Le gestanti arruolate sono state 2.146, di cui 1.570 (73%) hanno completato il protocollo di indagine. All'età di 12 mesi 517 bambini hanno effettuato uno studio di imaging tridimensionale craniofaciale. L'analisi dei risultati è stata effettuata su 415 bambini

(220 maschi) di cui si avevano tutti i dati anamnestici dell'epoca fetale e le cui madri non erano astemie. 326 bambini hanno avuto una esposizione all'alcol prenatale, di cui 133 (40.8%) durante il primo trimestre e 193 (59.2%) per tutta la gravidanza. I dati di 89 bambini che non hanno presentato esposizione all'alcol durante tutta la gravidanza sono stati utilizzati come controllo. Il confronto tra studio di imaging e l'esposizione prenatale all'alcol ha permesso di osservare una importante associazione tra la conformazione craniofaciale e l'esposizione prenatale all'alcol, indipendentemente dall'epoca di esposizione del feto, e non rilevabile all'ispezione clinica. Le differenze più significative sono state rilevate al naso (accorciamento e punta all'insù), agli occhi, alle labbra e alla regione zigomatica (ipoplasia). In particolare, le differenze sono state maggiormente pronunciate, nel confronto con il gruppo senza esposizione, nei gruppi con bassa esposizione all'alcol nel primo trimestre (regione frontale), da moderata a alta esposizione all'alcol nel primo trimestre (occhi, zigomi, mento e regione parietale), ed esposizione in modalità 'binge' nel primo trimestre (mento). Sono state rilevate differenze significative tra le modificazioni craniofaciali e alcune caratteristiche come l'età materna, il BMI pregravidico, il peso alla nascita e il sesso, ma non all'abitudine al fumo in gravidanza. È stata considerata anche l'autopercezione dalla madre dell'effetto dell'alcol su se stessa che, anche se soggettiva, può essere correlata allo specifico modello di metabolismo dell'alcol della persona. Ad un'analisi stratificata, le alterazioni craniofaciali sono risultate più evidenti nelle madri che dichiaravano di sentire presto l'effetto dell'alcol.

Conclusioni

L'esposizione all'alcol prenatale, anche a bassi livelli, può influenzare lo sviluppo craniofaciale. Sebbene il significato clinico di questi risultati sullo sviluppo del bambino deve ancora essere compreso, questi dati sostengono la conclusione che la donna in gravidanza, o che ha in programma una gravidanza, deve considerare l'astinenza completa dall'alcol come la scelta più sicura per la salute del bambino.

Commento

Questa che vi proponiamo è la prima parte dei risultati di uno

studio più ambizioso (Asking QUEStions about Alcohol in pregnancy - AQUA), che prevede un follow-up dello sviluppo cognitivo all'età di 24 mesi dei bambini esposti all'alcol durante la gravidanza. L'obiettivo di questa ricerca è verificare l'ipotesi di un continuum di effetti dell'alcol sulle caratteristiche morfometriche facciali e su un possibile danno o ritardo nello sviluppo valutando contemporaneamente molteplici cofattori, sia ambientali che genetici, che possono influenzare gli esiti sulla salute del bambino.

Si ritiene che, oltre alla classica FAS, possano essere presenti molti fenotipi in cui le alterazioni dello sviluppo neurologico, i difetti di crescita e le dismorfie craniofacciali possano mostrarsi nelle più variate sfumature. Il termine spettro dei disturbi feto-alcolici (Fetal Alcohol Spectrum Disorder - FASD) è usato per raccogliere, in un'unica definizione, i diversi effetti dell'alcol a cui è stato esposto il bambino durante la gravidanza. I FASD sono caratterizzati da un ampio ventaglio di disturbi, da

difetti fisici a deficit cognitivi, comportamentali, socio-emotivi (Alcohol-Related Neurodevelopmental Disorder - ARND), a difetti congeniti (Alcohol-Related Birth Defects - ARBD), oltre alla stessa sindrome fetto-alcolica (Fetal Alcohol Syndrome - FAS). Quest'ultima, nella forma pienamente espressa, è caratterizzata da: a) 2 o 3 tipici dimorfismi facciali (rima palpebrale corta, filtro naso-labiale allungato e appiattito e labbro superiore sottile), b) una circonferenza cranica $\leq 10^{\circ}$ centile o ritardo dello sviluppo $\leq 1DS$ o disturbo dell'attenzione e, infine, c) una crescita staturale o ponderale $\leq 10^{\circ}$ centile [1]. Il riconoscimento di tutte le possibili forme di FASD, se si riuscisse a diagnosticarle, porterebbe probabilmente all'individuazione di una elevata prevalenza di ritardo mentale nella popolazione pediatrica che, anche se di lieve entità in molti singoli casi, costituirebbe un importante problema di sanità pubblica considerato il numero di bambini con PAE.

La prevalenza di PAE nel mondo è stimata essere il 9.8% (IC 95% 8.9, 11.1) e la stima di FAS nella popolazione generale è del

Figura. volti di persone affette da disturbo dello spettro fetale alcolico (Da: FAS Family Resource Institute: www.fetalalcoholsyndrome.org e Duke University)



14.6 per 10.000 persone (IC 95% 9.4 - 23.3) con 1 neonato affetto da FAS ogni 67 donne che consumano alcol in gravidanza: ossia 119.000 nuovi nati con FAS nel mondo ogni anno. Tuttavia, i dati di prevalenza sono molto differenti a seconda delle aree geografiche, del sistema di rilevamento e delle situazioni culturali. In Europa le donne che bevono in gravidanza sono circa il 25%, con una prevalenza di FAS quasi triplicata (37.4 ogni 10.000 nascite). I cinque paesi nel mondo con la prevalenza massima di FAS ogni 10.000 persone sono la Bielorussia (69.1), l'Italia (82.1), l'Irlanda (89.7), la Croazia (115.2) e il Sud Africa (585.3) [2]. In particolare, una indagine epidemiologica svolta in Lazio su 976 studenti di 6,6 anni di età media ha evidenziato una prevalenza di FAS da 4 a 12 per 1.000 e una stima di FASD nella popolazione tra il 2.3 e il 6.3% [3].

Ad oggi non esistono prove cliniche certe di un effetto dell'alcol prenatale sullo sviluppo neurocomportamentale del bambino in assenza di alterazioni fisiche chiaramente evidenziabili, in quanto potrebbero essere coinvolti in questi esiti molti fattori ambientali tra cui il fumo, sostanze farmacologiche attive, stili di vita, alimentazione, stimolazioni domestiche postnatali e fattori genetici. La forza di questo studio è di aver raccolto dati prospettici di un'ampia popolazione di madri non a rischio e di aver identificato alterazioni morfometriche facciali in molti bambini con PAE che non hanno avuto una diagnosi clinica di FASD nel primo anno di vita. Dobbiamo attendere il completamento del trial per comprendere se nei bambini coinvolti in questo studio le caratteristiche facciali valutate attraverso una tecnica computerizzata siano correlate a un danno neurologico. Una recente ricerca osservazionale, svolta in una comunità sudafricana ad elevato rischio, suggerisce questa possibilità [4]: se ciò venisse confermato si potrebbero definire nuove modalità di diagnosticare i disordini fetto-alcolici migliorando le nostre possibilità di intervento, dalla prevenzione alla individuazione precoce.

Cosa possiamo dire oggi, in attesa di conoscere di più sulla clinica delle FASD? E' necessario mostrare più sensibilità e attenzione nell'indagare possibili situazioni a rischio tra i genitori e nelle donne intenzionate ad avere figli; in una indagine svolta nelle cure primarie australiane solo il 38% dei sanitari chiede sul consumo di alcol in gravidanza e il 34% considera questo argomento nelle donne che pianificano una gravidanza, mentre appena il 9% affronta il problema con le mamme [5]. Sono presenti questi

nari ad hoc per guidare il medico nella valutazione, soprattutto nelle situazioni in cui si intravede un possibile rischio (Box 1) [6]. Infine, non mancare mai di informare i genitori dei rischi dell'assunzione di alcol in gravidanza. È dimostrato che interventi brevi in popolazioni selezionate di donne a rischio sono efficaci nel modificare le abitudini al bere [7-8]. Oltre le tante campagne informative intraprese in Italia dai media così come in altre realtà in tutto il mondo (Box 2), offrire in un incontro ambulatoriale una breve guida anticipatoria, semplice e necessaria, come ad esempio: "Non consumare bevande alcoliche in gravidanza è l'unica scelta sicura per proteggere tuo figlio", ci propone come interlocutori scientificamente aggiornati e sinceramente interessati a quella famiglia.

1. May PA, Baete A, Russo J, et al. Prevalence and characteristics of fetal alcohol spectrum disorders. *Pediatrics*. 2014;134(5):855-66
2. Popova S, Lange S, Probst C, et al. Estimation of national, regional, and global prevalence of alcohol use during pregnancy and fetal alcohol syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob Health*. 2017;5(3):e290-e299
3. 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(6):2331-51
4. Suttie M, Foroud T, Wetherill L, et al. Facial dysmorphism across the fetal alcohol spectrum. *Pediatrics*. 2013;131(3):e779-e788
5. Arnold K, Burke M, Decker A, et al. Fetal alcohol spectrum disorders: knowledge and screening practices of university hospital medical students and residents. *J Popul Ther Clin Pharmacol*. 2013;20(1):e18-25
6. Burns E, Gray R, Smith LA. Brief screening questionnaires to identify problem drinking during pregnancy: a systematic review. *Addiction*. 2010;105(4):601-14
7. O'Connor MJ, Whaley SE. Brief intervention for alcohol use by pregnant women. *Am J Public Health*. 2007;97(2):252-8
8. Floyd RL, Sobell M, Velasquez MM, et al. Preventing alcohol-exposed pregnancies: a randomized controlled trial. *Am J Prev Med*. 2007;32(1):1-10

Per corrispondenza
costpan@tin.it

BOX 2

Alcuni siti web istituzionali o di società scientifiche di interesse rivolte ai genitori:

- <http://salute.regione.emilia-romagna.it/news/ausl-mo/alcol-e-gravidanza-se-tu-bevi-beve-anche-lui>
- http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_opuscoliPoster_101_ulterioriallegati_ulterioreallegato_1_alleg.pdf
- <http://www.seaspettiunbambino.it/home.php>
- <http://www.mammabevebimbobeve.it/>
- http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_1620_allegato.pdf
- <http://www.pensiamociprima.net/content/Scheda-Alcol.pdf>
- <http://www.genitoripiu.it/pagine/non-bere-bevande-alcoliche-gravidanza-e-durante-lallattamento>
- <http://2016.tooyoungtodrink.org/>
- <https://www.cdc.gov/ncbddd/fasd/freematerials.html>
- <https://www.healthychildren.org/English/health-issues/conditions/chronic/Pages/Fetal-Alcohol-Spectrum-Disorders.aspx>

BOX 1

Alcuni strumenti di screening di possibile utilizzo per valutare l'abitudine al bere nelle donne in gravidanza o nelle cure primarie. T-ACE, TWEAK e AUDIT-C considerano un sistema di punteggio per misurare il profilo di rischio.

Punti chiave per uno screening e un breve colloquio sull'alcol

- Chiedere al paziente sulle sue abitudini al bere.
- Parlare con termini semplici sui benefici e su quello che il paziente pensa di positivo e di negativo nel suo comportamento al bere.
- Proporre delle alternative: se è intenzionato a ridurre oppure a smettere, se desidera un aiuto o un programma per modificare le sue abitudini.
- Concludere in termini positivi, indipendentemente dalle risposte del paziente.

Da: Schuchat A. The CDC's Recommendations to Help Prevent Fetal Alcohol Spectrum Disorders. *Am Fam Physician.* 2017;95(1):6-7 (modificato).

T-ACE

- Tolerance: "Quanti bicchieri ci vogliono per farla sentire euforica?"
- Annoyed: "Ci sono persone che ti infastidiscono criticando la tua abitudine a bere?"
- Cut Down: "Sente che dovrebbe ridurre il bere?"
- Eye Opener: "Ha mai bevuto di primo mattino per calmare i nervi o per rimettersi da una sbornia?"

Da: Sokol RJ, Martier S, Ager JW. The TACE questions: Practical prenatal detection of risk drinking. *Am J Obstet Gynecol.* 1989; 160(4): 863-70 (modificato).

TWEAK

- Tolerance: "Quanti bicchieri può bere?"
- Worried: "I suoi amici più cari o i suoi parenti si sono preoccupati, nell'ultimo anno, per le sue bevute?"
- Eye Opener: "Talvolta beve un bicchiere quando si alza da letto al mattino?"
- Amnesia: "Un amico o un suo familiare le ha mai riferito di cose che ha fatto o detto mentre stava bevendo e di cui potrebbe non ricordarsi?"
- (K) Cut Down: "Talvolta sente la necessità di ridurre il suo bere?"

Da: Floyd RL, O'Connor MJ, Sokol RJ, et al. Recognition and prevention of fetal alcohol syndrome. *Obstet Gynecol.* 2005;106(5):1059-64 (modificato)

AUDIT-C (Alcohol Use Disorders Identification Test)

1. Con che frequenza beve una bevanda alcolica?
2. Quante bevande alcoliche consuma in una giornata tipo?
3. Quanto spesso beve 6 o più bevande alcoliche in un'unica occasione?

Da: Dawson DA, Grant BF, Stinson FS, et al. Effectiveness of the derived Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT-C) in screening for alcohol use disorders and risk drinking in the US general population. *Alcohol Clin Exp Res.* 2005;29(5):844-54 (modificato).