

GUIDA ALLA DIAGNOSI DELLO SPETTRO DEI DISORDINI FETO - ALCOLICI

A cura dell'Osservatorio Fumo, Alcol e Droga
dell'Istituto Superiore di Sanità di Roma



Progetto realizzato grazie al finanziamento del fondo per le politiche giovanili - anno 2010

GUIDA ALLA DIAGNOSI DELLO SPETTRO DEI DISORDINI FETO - ALCOLICI

**Adattamento italiano alla Guida di Gideon Koren e
Irena Nulman del Programma Motherisk dell' Hospital
of Sick Children di Toronto, Canada**

a cura di

Simona Pichini

con

Ilaria Palmi, Piergiorgio Zuccaro, Roberta Pacifici

Dipartimento del Farmaco - Osservatorio

Fumo Alcol e Droga

Istituto Superiore di Sanità - Roma

In collaborazione con

Luigi Tarani

Dipartimento di Pediatria - Policlinico Umberto I,

Sapienza Università - Roma

Gruppo di lavoro

dell'Osservatorio Fumo, Alcol e Droga

Antonella Bacosi, Simonetta Di Carlo,

Rita Di Giovannandrea, Laura Martucci,

Luisa Mastrobattista, Claudia Mortali, Giulia Scaravelli,

Roberta Spoletini

Guida alla diagnosi dello “spettro dei disordini feto - alcolici”

Caro collega,

la maggior parte dei casi di “spettro dei disordini feto-alcolici” (Fetal Alcohol Spectrum Disorders, FASD) non sono ad oggi facilmente diagnosticati e dunque non sono trattati in modo appropriato. Un recente rapporto condotto dall’Istituto Superiore di Sanità in collaborazione con alcuni Reparti di Neonatologia e Pediatria di Ospedali Italiani (1), ha evidenziato come la maggior parte dei neonatologi e dei pediatri manifesti il desiderio di accrescere le proprie conoscenze sulla diagnosi di questo disordine infantile, ritenuto sottodiagnosticato. La presente guida intende offrire al personale sanitario che si occupa di neonati e bambini, la possibilità di acquisire nuove conoscenze per il riconoscimento e per la diagnosi delle anomalie fetali alcol-correlate.

La guida contiene tutte le informazioni necessarie per effettuare uno screening di base per lo spettro dei disordini feto-alcolici, includendo la Sindrome Feto-Alcolica (Fetal Alcohol Syndrome, FAS), la FAS parziale, i Disordini dello Sviluppo Neurologico Alcol-correlati (Alcohol-Related Neurodevelopmental Disorders, ARND) ed i Difetti Congeniti Alcol-correlati (Alcohol-Related Birth Defects, ARBD). La guida si limita a fornire informazioni essenziali, rimandando alla consultazione della bibliografia allegata gli eventuali approfondimenti degli argomenti trattati.

Questo documento è un adattamento, in italiano, della guida in lingua inglese redatta nella sua prima edizione del 2002 dal


Professor Gideon Koren, direttore del programma “Motherisk” presso l’Ospedale Pediatrico di Toronto (Canada) “The Hospital for Sick Children” e dalla sua collaboratrice Irena Nulman e rieditata nel 2007 con nuovi test per l’individuazione del fenotipo comportamentale della FASD e con l’introduzione dell’analisi degli esteri etilici degli acidi grassi (Fatty Acid Ethyl Esters FAEEs) nel meconio come biomarcatori di esposizione intrauterina all’alcol etilico.

Nella Edizione Italiana è stata aggiunta la più recente bibliografia internazionale sull’argomento e quella dei ricercatori che hanno contribuito alla stesura della presente guida, i nomogrammi di peso, di altezza, di accrescimento e della lunghezza della rima palpebrale relativi ai bambini italiani.

Sommario

Terminologia usata nella guida	7
Epidemiologia dello spettro dei disordini feto - alcolici	9
Disabilità principali e secondarie associate allo spettro dei disordini feto - alcolici	11
Diagnosi differenziale dello spettro dei disordini feto - alcolici	13
Criteri diagnostici per le anomalie fetali alcol - correlate	14
Accertamenti clinici e neurocomportamentali	16
1. Come dimostrare il consumo materno di alcol etilico	
Storia	
Questionari di screening sul consumo di alcol	
Biomarcatori di origine materna	
Biomarcatori di origine neonatale	
2. Ritardo nell'accrescimento pre - e post-natale	21
Carte di accrescimento neonatale	
Carte di accrescimento 0 - 2 anni	
Carte di accrescimento 2 - 20 anni	
3. Anomalie cranio-facciali	28
Anomalie tipiche cranio-facciali di tipo qualitativo	

Anomalie tipiche cranio facciali di tipo quantitativo	
Lunghezza della rima palpebrale	
Lunghezza e proporzioni del solco naso-labiale	
4. Diagnosi neurocomportamentale di FASD	35
Lista delle caratteristiche per l'assegnazione di un fenotipo comportamentale FASD	
5. Difetti congeniti alcol-correlati (ARBD)	41
Cardiaci	
Scheletrici	
Renali	
Oculari	
Uditivi	
Altri	
6. Il passo finale: riunire tutte le informazioni	42
Bibliografia	44



TERMINOLOGIA USATA NELLA GUIDA

La terminologia utilizzata in ambito scientifico per descrivere gli effetti dell'alcol etilico [alcol] sul feto è cambiata diverse volte nel corso degli ultimi due decenni. Qui vengono raccolte delle brevi definizioni dei termini che saranno utilizzati successivamente nel testo.

Sindrome Feto-Alcolica

(Fetal Alcohol Syndrome, **FAS**)

Questo termine viene utilizzato per indicare la sindrome pienamente espressa. Tuttavia, alcune persone utilizzano il termine FAS per indicare l'intero spettro di disordini feto-alcolici.

Effetti Feto-Alcolici

(Fetal Alcohol Effects, **FAE**)

Questo termine veniva precedentemente utilizzato per descrivere l'espressione parziale della sindrome feto-alcolica. Ad esempio, la presentazione può comprendere mutamenti nello sviluppo neurologico con anomalie facciali o difficoltà nell'accrescimento lievi o assenti, contestualmente all'ammisione di abitudine al consumo di alcol da parte della madre.

Disordini dello Sviluppo Neurologico Alcol-Correlati

(Alcohol-Related Neurodevelopmental Disorders, **ARND**)

Con questo termine si è soliti descrivere i danni causati dall'esposizione all'alcol in utero a livello neurocomportamentale e/o cognitivo, con o senza anomalie strutturali a livello del sistema nervoso centrale.

Difetti Congeniti Alcol-Correlati

(Alcohol-Related Birth Defect, **ARBD**)

Questo termine viene utilizzato per descrivere varie malformazioni causate dall'esposizione fetale all'alcol.

Spettro dei Disordini Feto Alcolici

(Fetal Alcohol Spectrum Disorder, **FASD**)

Questo è il termine coniato più di recente, è quello scelto per la presente guida, ed evidenzia come la sindrome sia in realtà un continuum, con diversi gradi di espressione, sia per quanto riguarda le disfunzioni del sistema nervoso centrale che per altri danni alcol correlati. La definizione include tutte le anomalie che possono presentarsi a causa dell'esposizione fetale all'alcol, ed è un termine "ombrello" che comprende appunto diverse disabilità, tutte dovute a tale esposizione.

EPIDEMIOLOGIA DELLO SPETTRO DEI DISORDINI FETO - ALCOLICI

L'alcol è una sostanza teratogena di largo consumo, legalmente culturalmente e socialmente accettata. Mediamente nel mondo, circa il 60% delle donne beve alcol in un qualche momento della gravidanza. Tuttavia, la letteratura non fornisce dati epidemiologici accurati circa l'incidenza dello Spettro dei Disordini feto alcolici (FASD) o della Sindrome Feto Alcolica (FAS) o, ancora, degli effetti feto-alcolici (FAE) nelle diverse parti del mondo, ma soprattutto nei paesi europei e in Italia.

Ad esempio, nel caso della FAS, la letteratura mostra grande variabilità nei dati che riportano l'incidenza e la prevalenza di tale sindrome. Questo dipende da differenze nei disegni sperimentali degli studi, nelle metodologie utilizzate, dalla non inclusione di fattori di confusione, dall'essersi concentrati su particolari popolazioni e dall'aver riportato e valutato dati non oggettivi.

Nel 1998, una metanalisi di 29 studi prospettici effettuati in tutto il mondo ha stimato una prevalenza media di FAS di 0.97 casi su 1000 nati vivi (2). Questo numero rappresenta soltanto una media ed è dunque importante ricordare come tale valore possa variare (per eccesso o per difetto) andando ad esami-



nare le diverse sottopopolazioni. Ad esempio, in popolazioni di nativi americani in Canada è stata trovata una incidenza di FAS di 190 casi su 1000 nati vivi, mentre nella Columbia Britannica e nella regione settentrionale di Manitoba, sono stati registrati rispettivamente 3,3 e 7,2 casi su 1000 nati vivi (3,4).

Ricercatori statunitensi (5) hanno ampliato il concetto di esposizione fetale all'alcol presentando nuove stime di incidenza dello spettro di disordini fetto alcolici (FAS e disordini dello sviluppo neurologico alcol correlati). Questi studiosi hanno stimato che la somma dei due disordini raggiunge un valore pari a 9,1 casi su 1000 nati vivi. Quindi, in totale, quasi l'1% di nati vivi sono bambini con FASD e rappresentano, pertanto, un serio problema di sanità pubblica.

Non esistono dati italiani circa l'incidenza della FAS o della FASD. In un unico studio retrospettivo su 543 bambini di scuole primarie in due provincie del Lazio, pubblicato dal gruppo del Professor Ceccanti del Policlinico Umberto I di Roma, è stata rilevata una prevalenza di FAS tra il 3,7 ed il 7,4 per 1000 nati vivi e una di FASD tra il 20,3 ed il 40,5 per 1000 nati vivi (6).

Uno studio successivo, di recentissima pubblicazione, su 976 bambini, porta la prevalenza della FAS fino ad un 12,0 per 1000 nati vivi e quella della FASD fino a un 63,0 per 1000 nati vivi (7).

Si pensa che tra le donne che bevono quantità rilevanti di alcol etilico in gravidanza da un 4 ad un 40% partorisce bambini con danni di vario grado alcol-correlati. Non si conoscono le ragioni per cui alcuni neonati nascono con danni più severi rispetto ad altri.

DISABILITÀ PRINCIPALI E SECONDARIE ASSOCIATE ALLO SPETTRO DEI DISORDINI FETO - ALCOLICI

L'esposizione prenatale all'alcol etilico può causare una serie di anomalie e disabilità che hanno conseguenze fisiche, mentali, comportamentali e sociali per tutta la durata della vita. Per dare una classificazione alle conseguenze a lungo termine dell'esposizione prenatale all'alcol etilico, è possibile prendere in considerazione la suddivisione delle disabilità alcol-correlate di Streissguth (8): disabilità primarie (o principali) e disabilità secondarie.

Le **disabilità primarie** sono quelle che riflettono i principali danni morfologici e neuropsicologici dello spettro dei disordini feto alcolici. Esse includono:

- dismorfismi facciali
- ritardo nell'accrescimento
- anomalie nello sviluppo neurologico del sistema nervoso centrale, con un pattern complesso di disfunzioni comportamentali e cognitive

Le **disabilità secondarie** sono quelle che compaiono più tardi nel corso della vita del paziente e si pensa siano il risultato di complicazioni dovute alla mancata diagnosi o trattamento delle disabilità primarie.

Tra gli esempi di disabilità secondarie ricordiamo:

- problemi di salute mentale (90%)
- mancanza di vita autonoma (80%)

- problemi con il lavoro (80%)
- esperienza scolastica fallimentare (60%)
- problemi con la legge (60%)
- isolamento (50%)
- comportamento sessuale inappropriato (50%)

I pazienti con lo spettro dei disordini feto alcolici e valori di quoziente intellettivo eterogenei, hanno tutti invariabilmente mostrato deboli capacità di giudizio e scarsa adattabilità (8). Una diagnosi di FAS completa (piuttosto che una diagnosi di disordine dello sviluppo neurologico alcol-correlato) unita alla precocità stessa della diagnosi (prima dei 6 anni) è stata associata ad una forte diminuzione nell'incidenza delle disabilità secondarie. La diagnosi precoce ed un intervento mirato possono diminuire il manifestarsi ed attenuare il progredire delle disabilità secondarie.

Poiché più del 90% dei bambini con diagnosi di FASD ha problemi di salute mentale, quando viene diagnosticato un nuovo caso (di FASD o ARND) bisognerebbe sempre predisporre un accertamento psichiatrico.



DIAGNOSI DIFFERENZIALE DELLO SPETTRO DEI DISORDINI FETO - ALCOLICI

Poiché i segni di FASD nella maggior parte dei casi non sono patognomici, è importante predisporre test genetici e una diagnosi differenziale che includano:

- la sindrome di Aarskog
- l'embriopatia da anticonvulsivanti
- la sindrome di Brachman-deLange o Cornelia deLange
- l'embriopatia da toluene
- le conseguenze neonatali per fenilchetonuria materna
- la sindrome di Noonan
- la sindrome velocardiofaciale (VCFS)
- la sindrome di Dubowitz
- i disturbi comportamentali esternalizzati
- i disturbi specifici dell'apprendimento



CRITERI DIAGNOSTICI PER LE ANOMALIE FETALI ALCOL - CORRELATE

Le anomalie fetali alcol correlate possono variare da lievi problemi neurocomportamentali fino alla piena manifestazione dei sintomi della FAS. Le cinque categorie che seguono sono state inizialmente individuate dall'Istituto di Medicina dell'Accademia Nazionale delle Scienze degli Stati Uniti d'America (9) per fini diagnostici:

Categoria 1:

FAS con accertata esposizione materna all'alcol

I pazienti che rientrano in questa categoria presentano la classica triade di sintomi: dismorfismi facciali, ritardo della crescita e anomalie nello sviluppo neurologico del sistema nervoso centrale. Questa categoria è anche conosciuta come Sindrome Feto-Alcolica pienamente espressa.

Categoria 2:

FAS senza accertata esposizione materna all'alcol

È possibile diagnosticare una FAS se è presente la triade di sintomi descritti nella Categoria 1, anche senza la certezza di un consumo materno di alcol.

Categoria 3:

FAS parziale con accertata esposizione materna all'alcol

Questi pazienti possono mostrare solo alcune delle caratteristiche anomalie facciali accompagnate o ad un ritardo nell'accrescimento e anomalie nello sviluppo del sistema nervoso centrale, o ad alterazioni comportamentali e cognitive.

Categoria 4:

difetti congeniti alcol-correlati

(Alcohol-Related Birth Defects, **ARBD**)

Questi pazienti mostrano malformazioni congenite e displasie come risultato della tossicità dell'alcol.

Categoria 5:

disordini nello sviluppo neurologico alcol-correlati

(Alcohol-related Neurodevelopmental Disorders, **ARND**)

I pazienti che rientrano in questa categoria mostrano un pattern complesso di anomalie comportamentali e /o cognitive.

Ad esclusione della categoria 2, tutti i gruppi sono caratterizzati da un eccessivo e certo consumo materno di bevande alcoliche in gravidanza, con diverse modalità di assunzione.



ACCERTAMENTI CLINICI E NEUROCOMPORIMENTALI

1. COME DIMOSTRARE IL CONSUMO MATERNO DI ALCOL ETILICO

Un eccessivo consumo materno di alcol etilico viene definito secondo parametri che prendono in considerazione o l'abituale e regolare consumo di alcol da parte della donna, o il periodico abuso (inteso come ubriacatura, binge drinking) da parte della stessa. Occorre dunque prendere in considerazione:

- la frequenza degli episodi di ebbrezza
- lo sviluppo di tolleranza al consumo di alcol o una sindrome di astinenza
- eventuali problemi sociali legati al consumo di alcol
- eventuali problemi legali legati al consumo di alcol
- la manifestazione di comportamenti pericolosi durante il consumo di alcol
- eventuali problemi medici legati al consumo di alcol come malattie epatiche

Lo spettro dei disordini feto alcolici si manifesta tipicamente nei figli di donne con consumo eccessivo di alcol in gravidanza, e non nei figli di donne non alcolizzate che hanno bevuto piccole quantità di alcol prima di venire a



conoscenza del loro stato di gravidanza.

Ci sono tre metodi principali per accertare il consumo alcolico materno: la storia del consumo da parte della donna, la determinazione dei biomarcatori del consumo alcolico materno e la determinazione dei biomarcatori neonatali di esposizione. Ciascuno di questi metodi è qui descritto in dettaglio.

STORIA

1) Consumo eccessivo di alcol riferito spontaneamente da parte della madre: E' generalmente accettato il fatto che per causare la FAS sia necessario un consumo cronico ed eccessivo di alcol (almeno 1-2 g/Kg/die di alcol etilico o più di 3 o 4 unità alcoliche al giorno). Una unità alcolica corrisponde ad una birra (330 ml), ad un bicchiere di vino (125 ml) o ad un bicchierino di superalcolico (40 ml). Non è nota la soglia oltre la quale l'alcol causa la FASD. Pertanto si deve sconsigliare alle donne di bere alcol in gravidanza.

2) Denuncia dell'abuso alcolico materno da parte di altri membri della famiglia, di amici o conoscenti: Queste dichiarazioni sono generalmente rinnegate dalla madre e debbono essere possibilmente confermate attraverso altre fonti.

QUESTIONARI DI SCREENING SUL CONSUMO DI ALCOL

Ci sono differenti questionari che possono essere proposti alla madre. Questi questionari includono il TWEAK (**Tolerance, Worry, Eye-opener, Amnesia, Cut-down**, ossia Tolleranza, Preoccupazione, Alcol consumato al risveglio mattutino, Amnesia, Ridurre la quantità), il T-ACE (**Take, Annoyed, Cut-down, Eye-opener**, overosia Quantità di alcol assunta per sentirsi "su", Essere infastidito, Ridurre la quantità, Alcol consumato al risveglio mattutino), il CAGE (**Cut-down, Annoyed, Guilty, Eye-opener**, overosia Ridurre la quantità, Essere infastidito, Sentirsi in colpa, Alcol consumato al risveglio mattutino).

La Tabella 1 mostra il questionario TWEAK, il più utilizzato nei paesi anglosassoni (10).

Tabella 1 TWEAK - TEST

TWEAK	DOMANDA	PUNTEGGIO
Tolleranza	Quante bevande alcoliche deve assumere per sentirsi euforico? (3 o più = 2 punti)	
Preoccupazione	Nell'ultimo anno i suoi amici più cari si sono preoccupati o lamentati del suo modo di bere? (si = 2 punti)	
Riconoscimento /risveglio	Le capita di bere, al mattino, non appena si alza dal letto? (si = 1 punto)	
Amnesia	Le è mai capitato che un amico o un membro della famiglia le abbia riferito di aver detto o fatto qualcosa mentre stava bevendo che lei poi non ricordava? (si = 1 punto)	
Riduzione	Le capita di avvertire la necessità di ridurre la quantità di alcol assunta? (si = 1 punto)	

Punteggio totale

Bevitore pesante/problematico **si** **no**
(3 o più punti)

BIOMARCATORI DI ORIGINE MATERNA

La misurazione dell'alcol etilico nel sangue o l'analisi dell'espirsto danno solo una indicazione di consumo recente.

Per accertare un significativo consumo di alcol da parte della madre in gravidanza, alcuni studiosi statunitensi (11) suggeriscono di prendere in considerazione quattro biomarcatori:

- **WBAA** (Whole Blood Associated Acetaldehyde, Acetaldeide associata al sangue intero): $> 9 \mu\text{mol/L}$
- **MCV** (Mean Corpuscular Volume, volume globulare medio): $> 98 \text{ fL}$
- **CDT** (Carbohydrate Deficient Transferrin, Transferrina carboidrato-carente): risultati positivi per valori superiori al 99mo percentile (i valori dipendono dal tipo di test eseguito)
- **GGT** (Gamma-Glutamyltranspeptidase, gamma-glutamyl transpeptidasi) $> 0.50 \mu\text{kat/L}$ (45 U/L) (indice di danno epatico)
- **AST:ALT** (aspartate aminotransferase, aspartato amino transferasi ed alanine aminotransferase, alanina amino transferasi) > 2 : se il rapporto tra AST e ALT è maggiore di 2, nel 90% dei casi dipende dal consumo di alcol (12).

È stato dimostrato (11) che le donne che bevono 30 o più grammi di alcol assoluto al giorno hanno valori alterati in almeno uno dei suddetti parametri. Inoltre la positività a due o più biomarcatori è predittiva per la nascita di un bambino di peso, altezza e circonferenza cranica minore di quanto previsto per la stessa gravidanza in assenza di consumo alcolico.

BIOMARCATORI DI ORIGINE NEONATALE

È stato ampiamente dimostrato che quando l'alcol materno attraversa tale barriera placentare, il feto transesterifica l'alcol etilico con gli acidi grassi fetali formando gli esteri etilici degli acidi grassi (Fatty Acid Etil Esters o FAEEs), i quali si accumulano nel meconio (13). Quindi, la presenza dei FAEEs nel meconio del neonato indica in maniera esclusiva l'esposizione prenatale a questo teratogeno (14).

Nel 2008, un gruppo di ricercatori italo-spagnoli ha individuato un nuovo biomarcatore dell'esposizione intrauterina all'alcol etilico: l'etilglucuronide (15). Il meconio per l'esecuzione del test può facilmente essere raccolto durante il primo o il secondo giorno di vita del bambino.



Allo stato attuale nel nostro paese i FAEEs e l'etilglucuronide nel meconio si analizzano per motivi sperimentali presso l'Istituto Superiore di Sanità di Roma, nel reparto "Farmacodipendenza, tossicodipendenza e doping" del Dipartimento del Farmaco. I ricercatori di questo reparto, hanno recentemente condotto uno studio multicentrico in collaborazione con le Unità di Neonatologia di 7 Ospedali Italiani per valutare l'esposizione prenatale all'alcol etilico. L'analisi dei

FAEEs e dell'etilglucuronide nel meconio ha evidenziato un'esposizione prenatale all'alcol nel 7,9% di neonati a livello nazionale con range variabili dallo 0% nella città di Verona al 29,4% nella città di Roma (16).

2. RITARDO NELL'ACCRESIMENTO PRE - E POST-NATALE

Deve essere dimostrato un ritardo nell'accrescimento in almeno una delle seguenti aree:

- I. Basso peso alla nascita per l'età gestazionale
- II. Diminuzione del peso nel tempo non causata da malnutrizione o altra patologia
- III. Peso proporzionalmente troppo basso rispetto all'altezza

Fase 1

Riportare il peso del bambino alla nascita, la sua circonferenza cranica e la lunghezza rispetto all'età gestazionale nelle carte corrispondenti (Figure 1a e 1 b).

Fase 2

Valutare l'accrescimento del bambino dopo la nascita riportando sulle carte di accrescimento realizzate per sesso ed età (Figure 2, 3a e 3b) i valori del peso, dell'altezza e della circonferenza cranica. Se le misurazioni vengono ripetute nel corso del tempo, vanno tutte riportate sulla carta per valutare i progressi nell'accrescimento.

CONSIDERAZIONI CLINICHE:

Tipicamente, si parlerà di ritardo nella crescita per valori di altezza, peso e circonferenza cranica costantemente al di sotto del 10° percentile. Tuttavia, per il 10% della popolazione, tali valori sono da considerarsi normali. Inoltre, potrebbero esserci dei casi in cui dei bambini vengono erroneamente definiti normali. Ad esempio, il bambino che dovrebbe essere al 90° percentile può, a causa dell'esposizione prenatale all'alcol, scendere fino al al 50° percentile.

È dunque importante, quando possibile, valutare i parametri di altezza, peso e circonferenza cranica nei genitori biologici, al fine di poter stabilire l'influenza dei geni sulle caratteristiche antropometriche del bambino. È noto, infatti, che la maggior parte dei genitori alti ha bambini alti e viceversa. Sebbene i grafici dell'accrescimento non tengano conto delle diversità etniche tra bambini, un valore che supera di ± 2 deviazioni standard il valore medio di popolazione ha senz'altro un significato diagnostico definitivo.



Figura 1b Carte di accrescimento neonatale

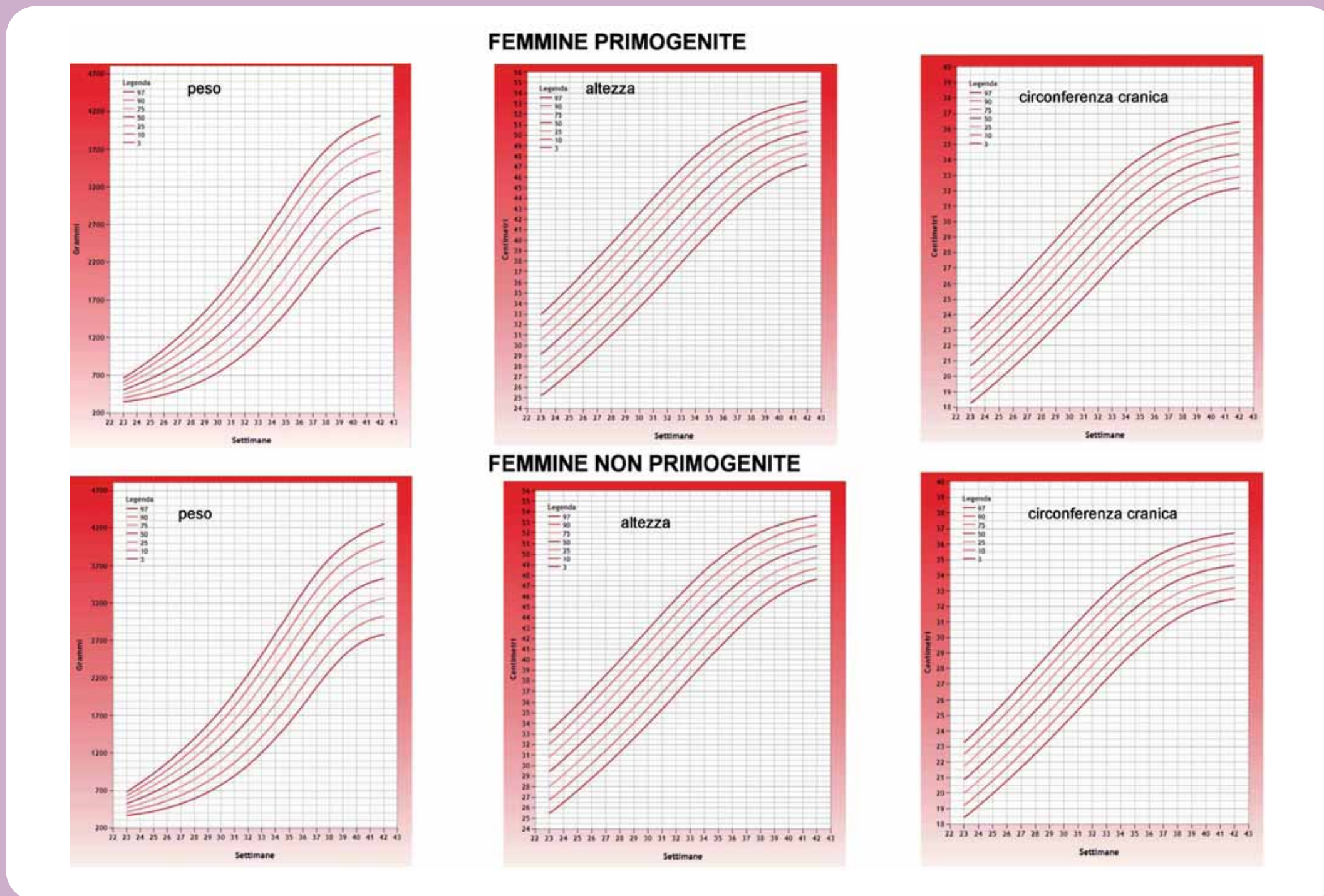


Figura 2 Carte di accrescimento 0-2 anni

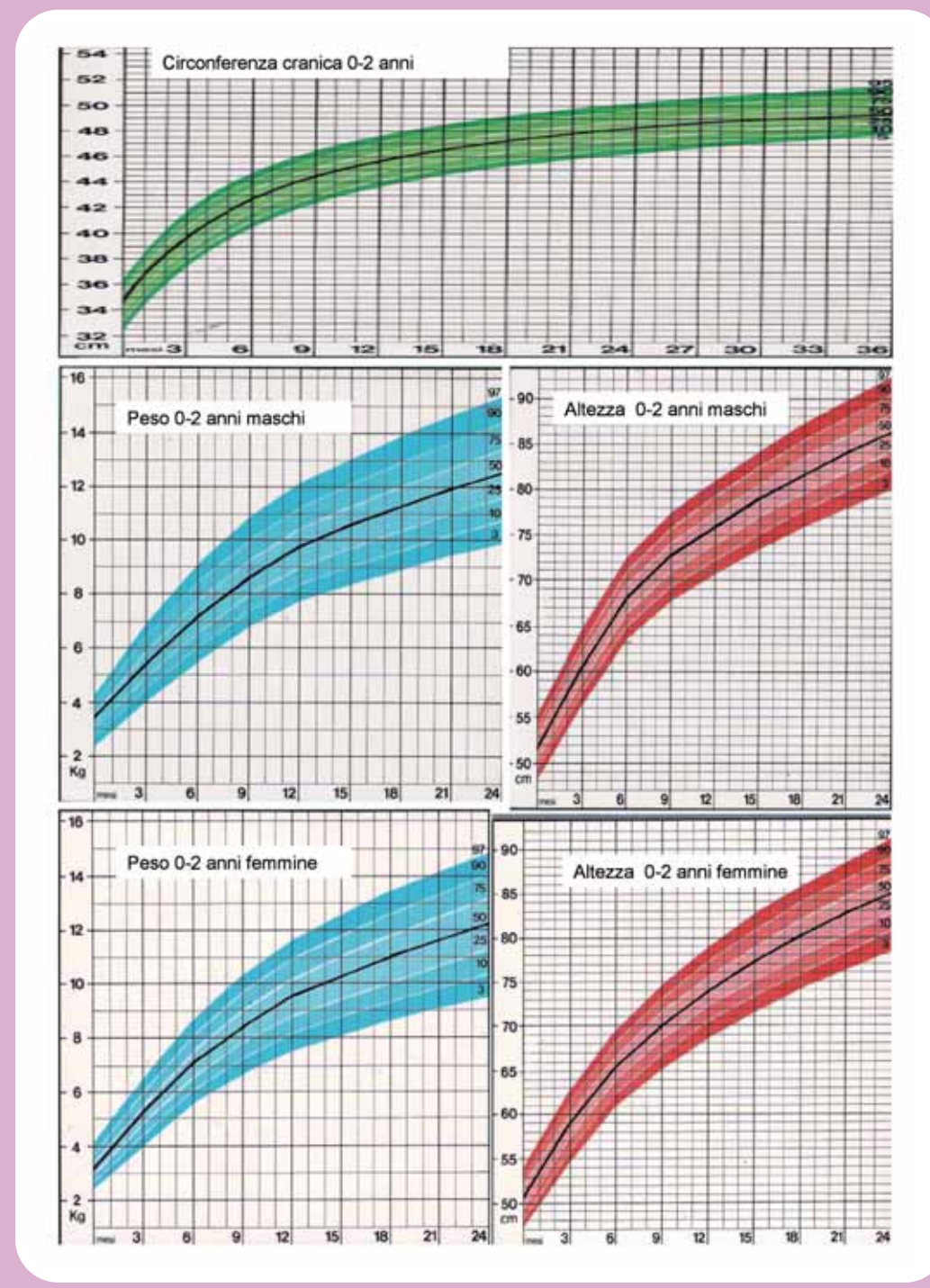


Figura 3a Carta di accrescimento da 2 a 20 anni (maschi)

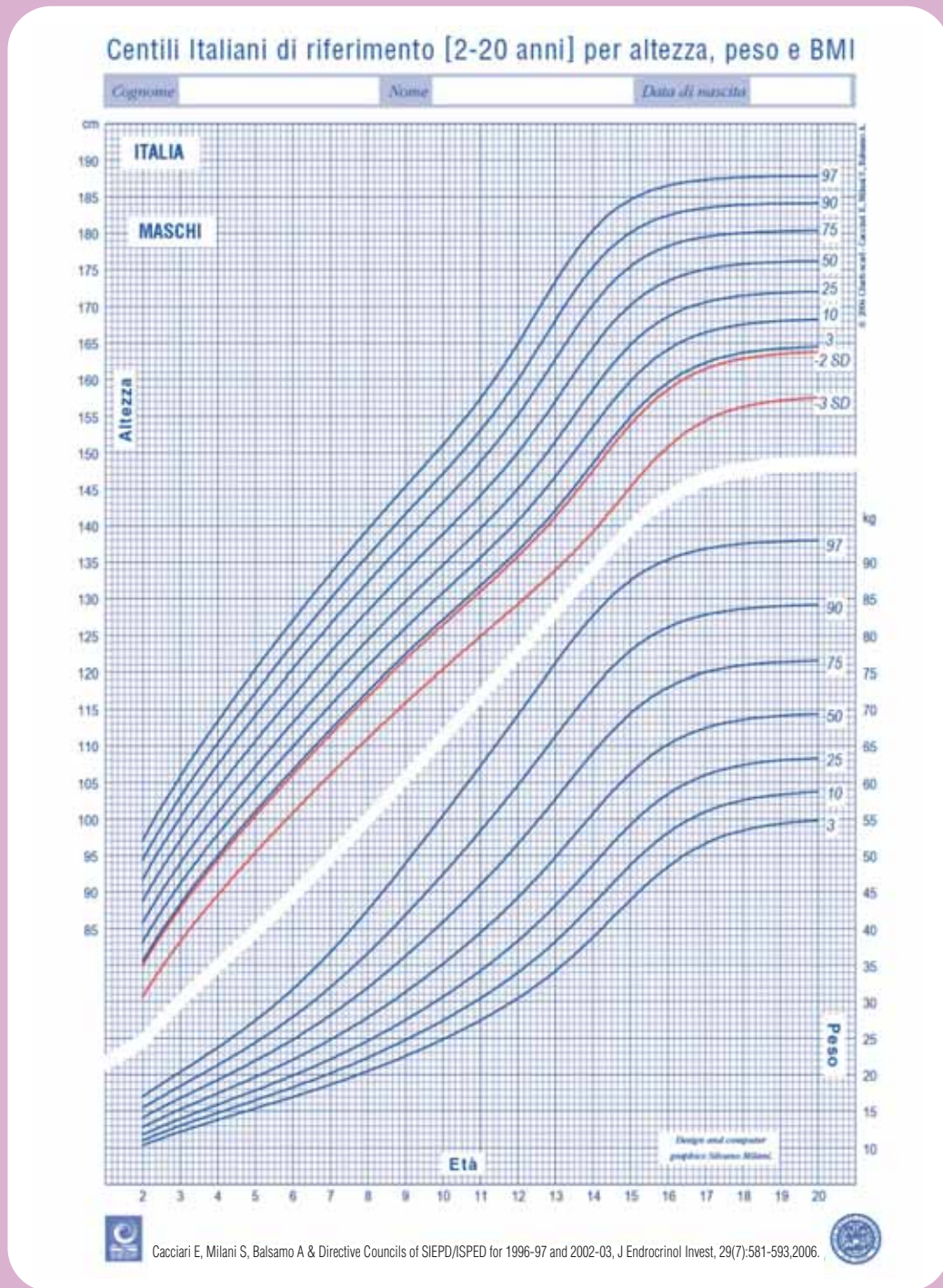


Figura 1a Carte di accrescimento neonatale

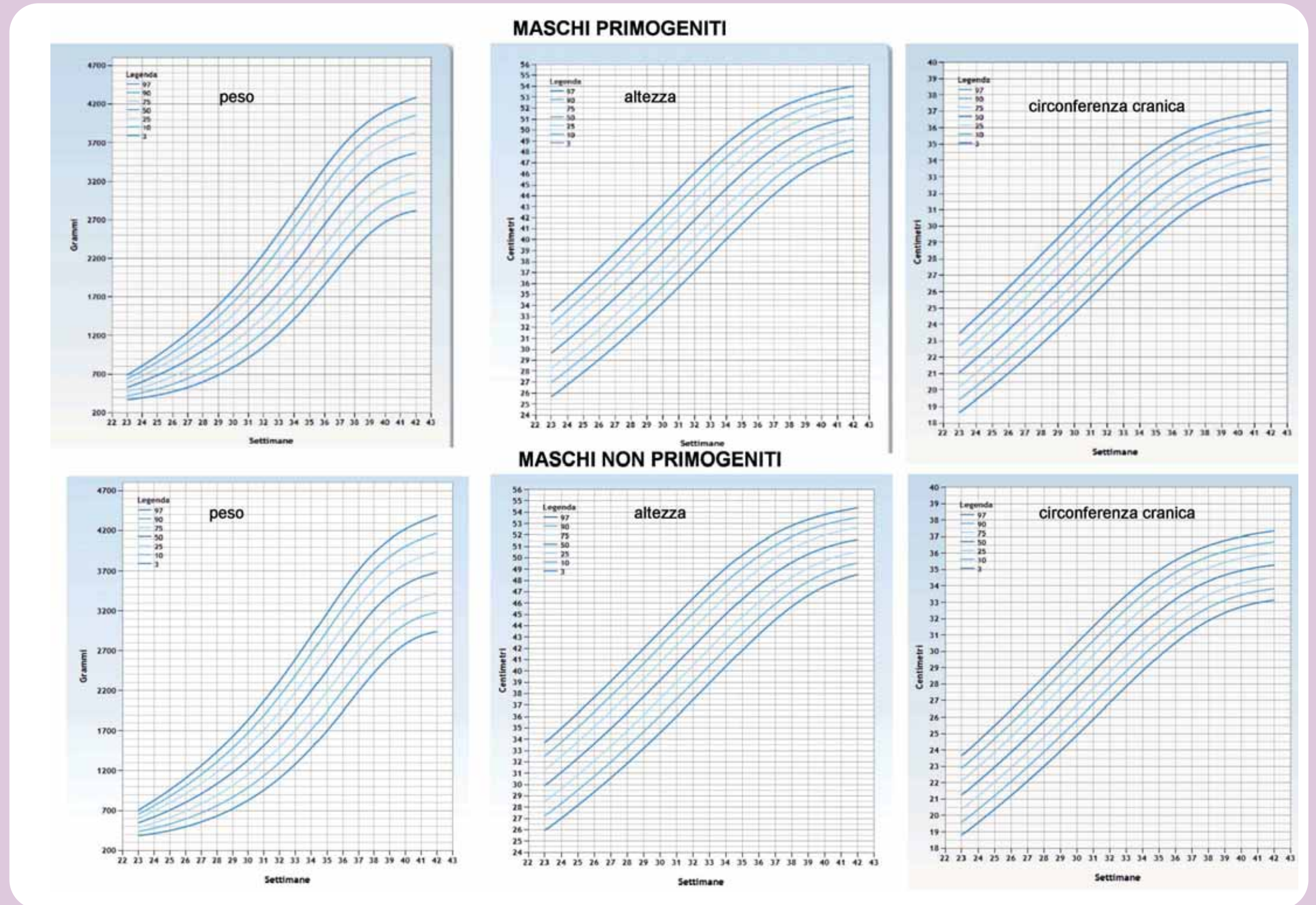
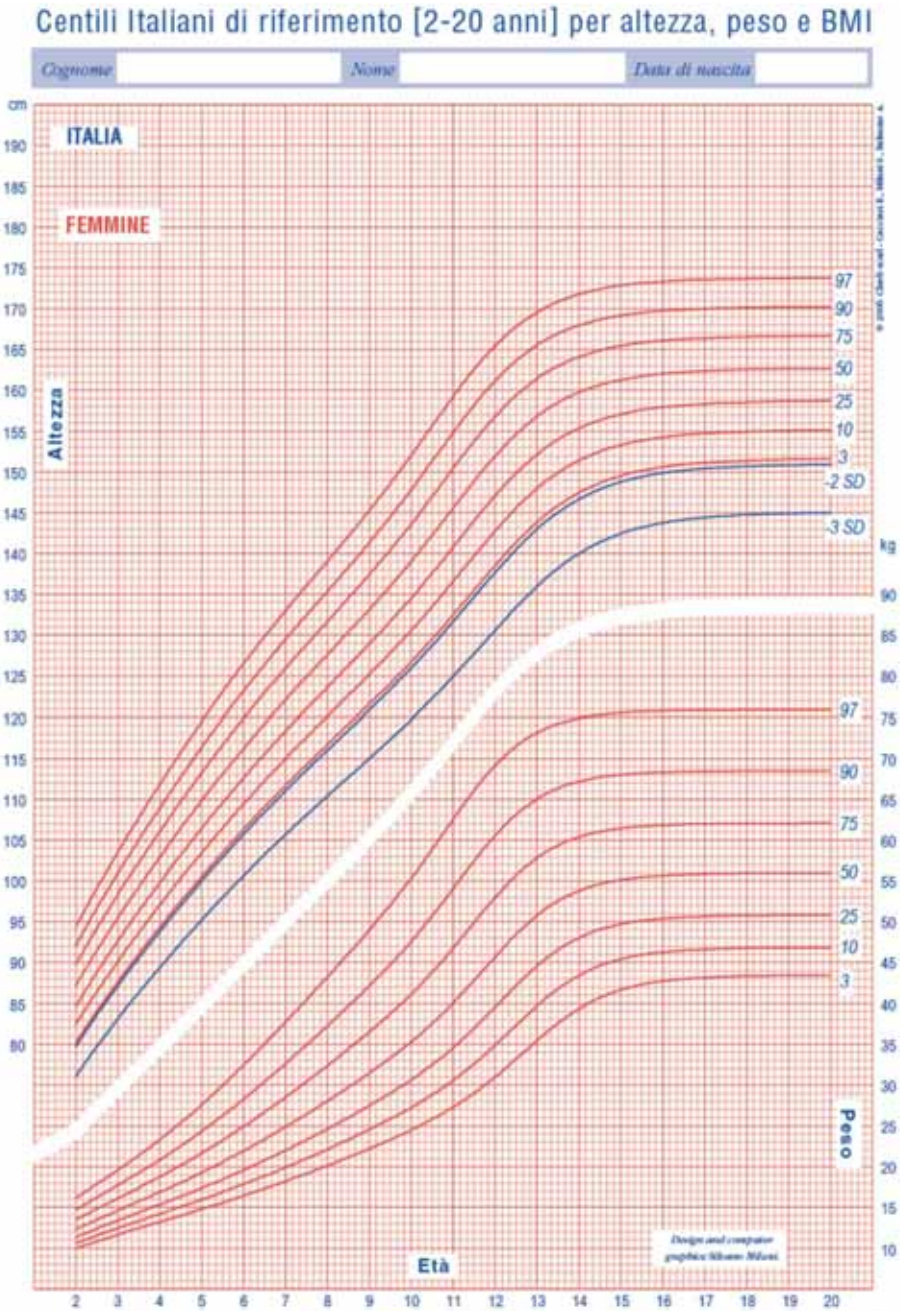


Figura 3b Carta di accrescimento da 2 a 20 anni (femmine)



Cacciari E, Milani S, Balsamo A & Directive Councils of SIEP/ISPED for 1996-97 and 2002-03, J Endocrinol Invest, 29(7):581-593,2006.



3. ANOMALIE CRANIO-FACCIALI

ANOMALIE TIPICHE CRANIO FACCIALI DI TIPO QUALITATIVO

Sono state identificate una serie di caratteristiche fenotipiche cranio-facciali che rappresentano un indicatore univoco di tossicità correlata all'esposizione intrauterina all'alcol etilico. Questo insieme di caratteristiche di anomalie facciali comprende:

- l'ipoplasia medio – facciale
- la rima palpebrale corta (2 o più deviazioni standard sotto la media)
- il solco naso-labiale (o filtro) allungato e piatto (categoria 4 o 5 della guida al solco naso-labiale)
- il labbro superiore sottile (categoria 4 o 5 della guida al solco naso-labiale)

Sono state riscontrate altre anomalie cranio facciali associate alla tossicità dell'alcol in utero, ma queste ultime non sono anomalie discriminanti. Esse comprendono:

- le pieghe epicantiche
- il naso con columella prominente
- la radice nasale piatta
- la micrognazia
- le anomalie delle orecchie, i padiglioni scarsamente modellati

Da notare che nessuna delle caratteristiche sopra descritte, presa isolatamente, è indice di esposizione prenatale all'alcol etilico. Tuttavia una combinazione di caratteristiche uniche o associate, può essere senz'altro considerata come probante di una tossicità fetale alcol correlata.

Quantunque anche in un neonato i dismorfismi facciali possano essere evidenti, tuttavia i tratti caratteristici di una FAS saranno più facilmente evidenziabili in un'età compresa tra gli otto

mesi e gli otto anni. Nell'età adulta, i tratti somatici cranio facciali caratteristici di una esposizione fetale all'alcol etilico non sono più così facilmente riconoscibili ed in alcuni casi non sono assolutamente identificabili. Pertanto, visionare alcune fotografie del paziente nella prima infanzia può aiutare nella valutazione. È anche opportuno richiedere la visione di fotografie dell'infanzia dei genitori, al fine di mettere in luce delle caratteristiche somatiche tipiche della famiglia, tenendo tuttavia in considerazione il fatto che anche il genitore può essere stato a sua volta affetto da FAS.

È opportuno ricordare che un sorriso o una risata possono distorcere la conformazione del viso: il labbro superiore diviene più sottile ed il solco naso-labiale si distende. Quindi è necessario assicurarsi che il paziente non stia sorridendo o ridendo mentre si stanno valutando le sue caratteristiche facciali. Può essere utile ai fini della valutazione ottenere una fotografia frontale del bambino (mentre non sta ridendo) scattata alla distanza di 1 metro.

ANOMALIE TIPICHE CRANIO FACCIALI DI TIPO QUANTITATIVO

Le alterazioni di tipo quantitativo nel viso di un bambino affetto da FAS sono essenzialmente due: la rima palpebrale corta e il solco naso-labiale labiale allungato e piatto. Queste caratteristiche possono essere misurate e categorizzate.

Sebbene non sempre i nomogrammi antropometrici facciali disponibili riconoscono una diversità interetnica, va tuttavia ricordato che un valore che superi di ± 2 deviazioni standard il valore medio di popolazione deve essere sempre considerato patologico (Figure 4-8).

LUNGHEZZA DELLA RIMA PALPEBRALE

La lunghezza della rima palpebrale è espressa come misura della distanza (in cm) tra l'angolo palpebrale interno ed esterno dell'occhio (Figura 4). La Figura 5 mostra la scala delle misure della rima palpebrale nelle età che vanno dalla nascita sino ai 14 anni per entrambi i sessi. Una misura della rima palpebrale inferiore di 2 deviazioni standard rispetto alla media per l'età è tipica della FAS.

Figura 4 Lunghezza della rima palpebrale (espressa in cm)

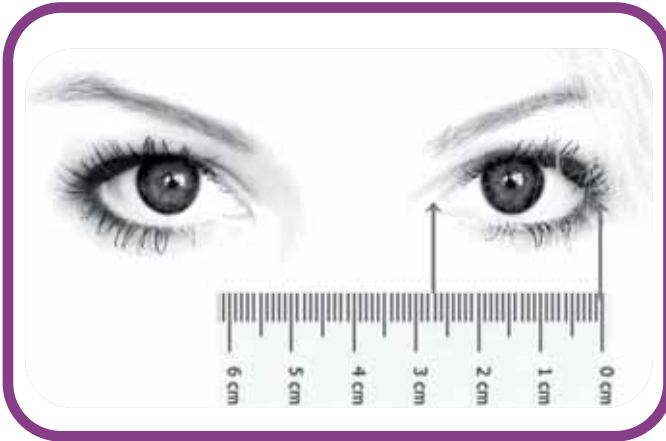
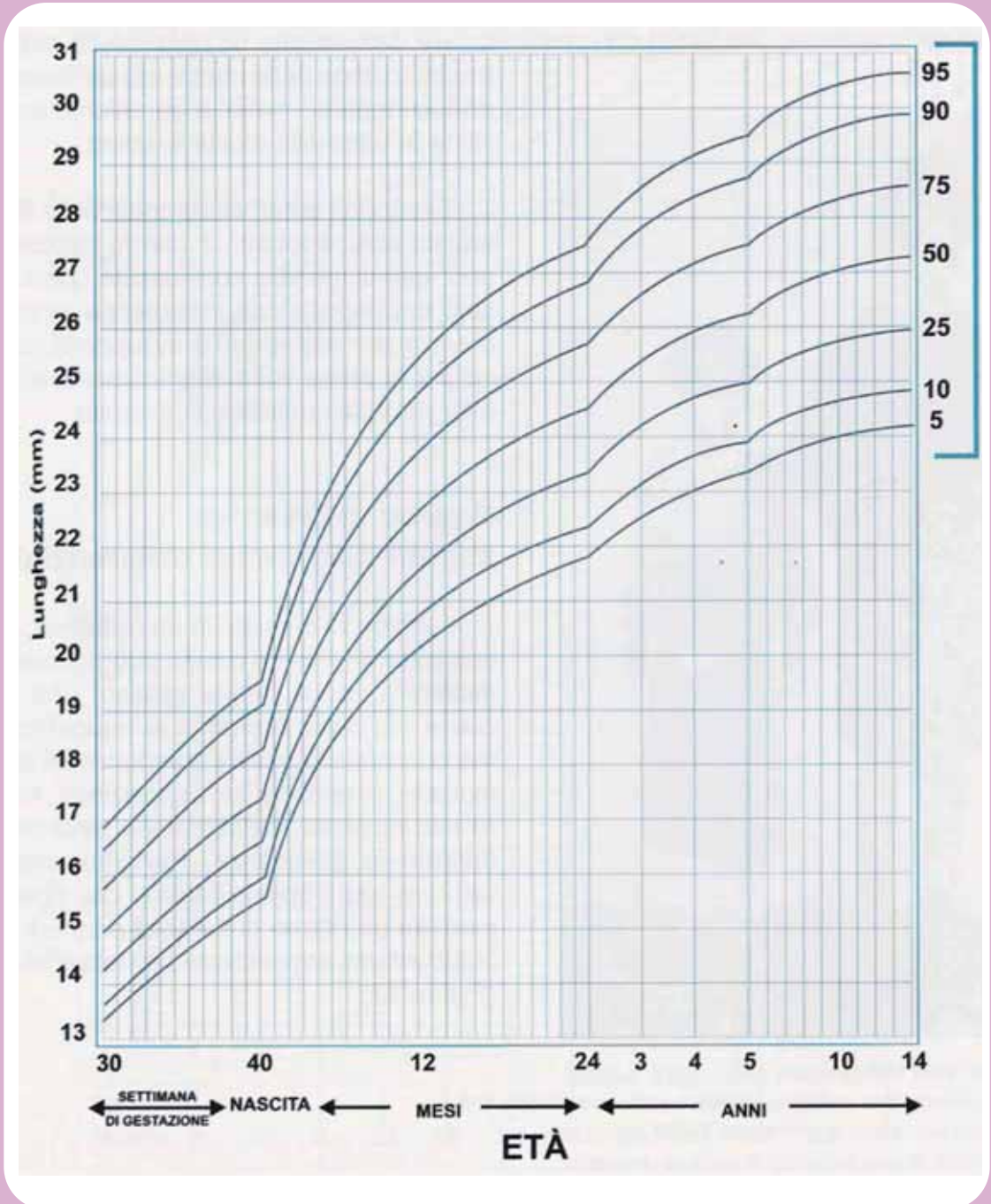


Figura 5 Lunghezza della rima palpebrale in relazione all'età



per gentile concessione del Prof. Mauro Ceccanti; Linee Guida per una corretta diagnosi della fetopatia da alcol Società Editrice Universo, 2007

LUNGHEZZA E PROPORZIONI DEL SOLCO NASO-LABIALE

Il solco naso-labiale (o filtro) viene definito come il solco che si estende dalla base del naso al vertice del labbro superiore lungo la linea mediana del viso. In un viso normalmente proporzionato, il solco naso-labiale ed il labbro superiore rappresentano un terzo della lunghezza tra la base del naso ed il mento. Tale lunghezza a sua volta è pari ad un terzo della lunghezza totale del viso, indipendentemente dalla larghezza o dalla lunghezza del viso stesso (Figura 6). Tali proporzioni si applicano a tutti i gruppi etnici.

Ci sono gradi diversi di assottigliamento del labbro superiore e appiattimento del solco naso-labiale, come mostrato per le categorie 4 e 5 della Figura 7 e come si evince nella Figura 8.

Figura 6: Il solco naso-labiale e il labbro superiore rappresentano un terzo della misura tra la base del naso e il mento

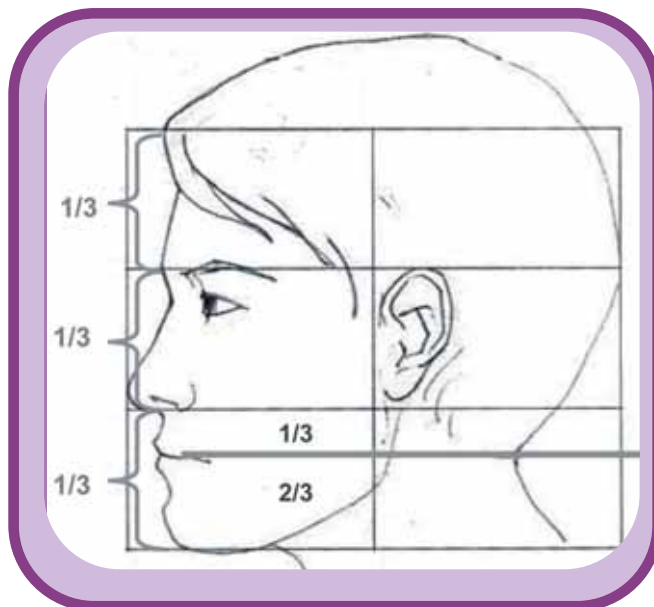
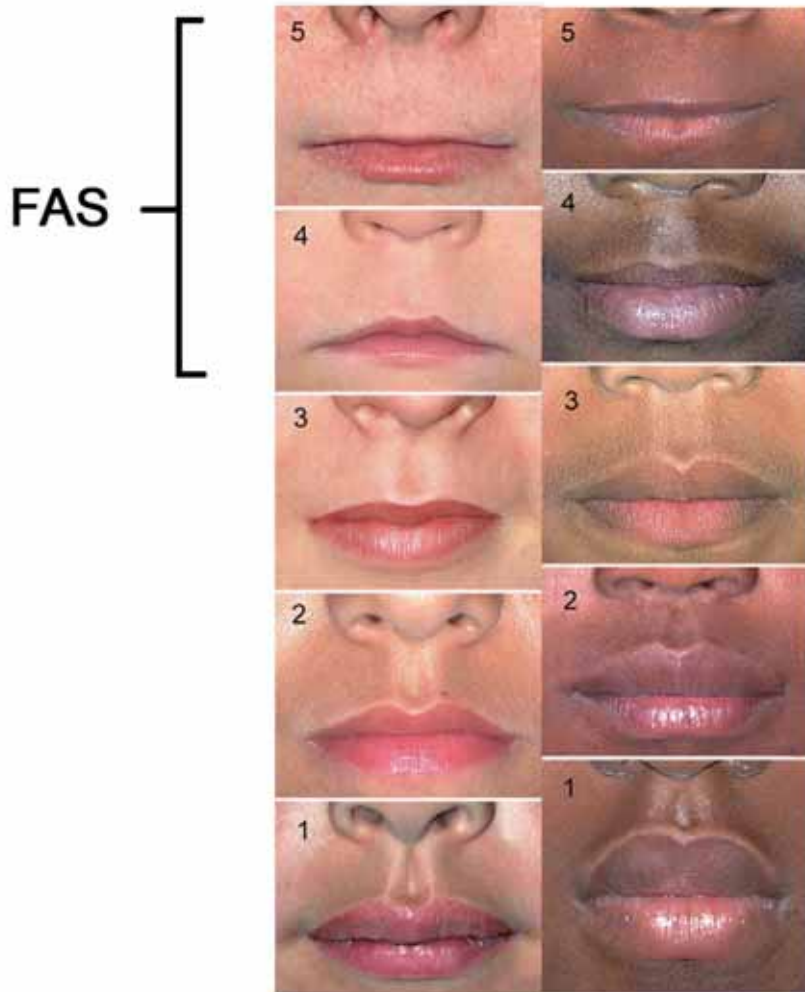


Figura 7 Modelli del solco naso-labiale

(A)

(B)



(A) Modello per bambini di etnia bianca

(B) Modello per bambini di etnia nera

per gentile concessione della Dott.ssa di Susan Astley, Center on Human Development & Disability, Università di Washington, USA

Figura 8 Immagini di bambini affetti da spettro dei disordini feto-alcologici (FASD)



Bambini di origine **(A)** caucasica;
(B) nativo americana; **(C)** africana.

per gentile concessione della Dott.ssa di Susan Astley, Center on Human Development & Disability, Università di Washington, USA

4. DIAGNOSI NEUROCOMPORIMENTALE DI FASD

Si riporta un breve accenno di quelle che sono le più recenti raccomandazioni, tratte dalle Linee Guida Canadesi per la diagnosi neurocomportamentale di FAS e FASD (17).

I. Devono essere valutati i seguenti parametri:

- Sintomi neurologici di gravità lieve o rilevante (inclusi sogni sensitivo-motori)
 - Struttura cerebrale (diametro frontoccipitale, immagini di risonanza magnetica)
 - Capacità cognitiva (Quoziente Intellettivo, Q.I.)
 - Comunicazione ricettiva ed espressiva
 - Rendimento scolastico
 - Memoria
 - Funzionalità esecutiva e capacità di astrazione
 - Deficit di attenzione/iperattività
 - Comportamento adattativo, abilità sociale, comunicazione sociale
- II. La valutazione dovrebbe includere e confrontare funzioni basiche e complesse in ciascun dominio. Le risposte ottenute devono essere adeguate.
- III. I vari domini dovrebbero essere valutati indipendentemente l'uno dall'altro, ma, qualora dovessero esserci delle sovrapposizioni, sarà il medico a dover giudicare quale dominio sia compromesso.
- IV. Un dominio è considerato compromesso quando una delle misurazioni "standardizzate":
- a Si discosta di ± 2 deviazioni standard rispetto al valore medio, oppure

- b** C'è discordanza di almeno 1 deviazione standard all'interno dei sottodomini.
Per esempio:
- Abilità verbale vs. abilità non verbale nei test standard per valutare il Q.I.
 - Linguaggio espressivo vs. linguaggio ricettivo
 - Memoria verbale vs. memoria visiva, oppure
- c** C'è discordanza di almeno 1,5-2 deviazioni standard nei vari sottodomini di una misura considerando l'attendibilità della misura specifica e la normale variabilità all'interno della popolazione.
- V.** Nelle aree di indagine per le quali non sono disponibili parametri standardizzati, è possibile dare un giudizio clinico di "disfunzione significativa" prendendo in considerazione che variabili importanti, come l'età del bambino, la salute mentale, fattori socio-economici e una famiglia smembrata o l'ambiente domestico (per esempio, la crescita in un ambiente sovraffollato, una storia di abuso o di rifiuto) possono influenzare il grado di sviluppo, ma non indicare un danno cerebrale.
- VI.** È possibile diagnosticare una FASD quando si evidenzia la compromissione di tre domini, ma una valutazione completa richiede che ciascun dominio sia valutato singolarmente per metterne in luce i punti di forza e le debolezze.
- VII.** La diagnosi dovrebbe essere rimandata per alcuni bambini a rischio (per es. età prescolare) che sono stati esposti all'alcol, ma che potrebbero non mostrare ancora deficit misurabili nei domini cerebrali o potrebbero essere troppo giovani per essere valutati in tutti i domini. Tuttavia, una valutazione dello sviluppo dovrebbe identificare le aree per un precoce intervento.

I test che seguono sono utilizzati per la diagnosi di FAS e ARND. È importante ottenere un profilo neuropsicologico del bambino, in particolare nei casi in cui questo si presenti con alcune o nessuna caratteristica fisica di esposizione prenatale all'alcol etilico. Anche quando sono evidenti dei segni fisici, una informazione particolareggiata sul pattern di funzionamento neuropsicologico di ciascun bambino ha importanti implicazioni per la fase successiva di intervento. Questo tipo d'informazione è strategica per poter fornire al bambino sostegni adeguati nella sua casa e nella sua scuola.

Non tutti i test diagnostici che vengono qui di seguito descritti sono disponibili o applicabili nella propria realtà. La valutazione del bambino deve includere almeno un test sull'intelligenza, uno sul linguaggio, uno sul temperamento e sul comportamento. La Tabella 2 mostra un elenco di test che può essere utilizzato per mettere in luce problemi di sviluppo neurologico, così come raccomandato nelle linee guida canadesi per la diagnosi della FASD (17).

Tabella 2 Valutazione neurocomportamentale

COGNIZIONE
<ul style="list-style-type: none">● Scala di intelligenza Wechsler per bambini - Wechsler Intelligence Scale for Children WISC-III● Scala di intelligenza Wechsler a livello prescolare e per scuola elementare-WISC-III● Scale di Bayley per lo sviluppo infantile
COMUNICAZIONE
<ul style="list-style-type: none">● Test del vocabolario recettivo Peabody (Peabody Picture Vocabulary Test-PPVTR III)● Test di valutazione del vocabolario espressivo● Scala di valutazione del linguaggio in età prescolare
RENDIMENTO SCOLASTICO
<ul style="list-style-type: none">● Test di Wechsler sul rendimento individuale, WISC-II● Batteria di test di Woodcock-Johnson sul rendimento● Test ad ampio spettro sul rendimento scolastico
MEMORIA
<ul style="list-style-type: none">● Scala della Memoria per i bambini-Children memory scale (CMS-III)● Valutazione dello sviluppo neuropsicologico con sub-test di memoria (NEPSY)● Memoria di lavoro secondo le scale di Wechsler
FUNZIONI ESECUTIVE E RAGIONAMENTO ASTRATTO
<ul style="list-style-type: none">● Scala BRIEF (Behaviour Rating Inventory of Executive Function) per la valutazione delle funzioni esecutive: versioni per i genitori e per l'insegnante● Sub-test per le funzioni esecutive con il NEPSY● Wisconsin Card Sorting Test (WCST) per l'abilità di ragionamento astratto
DEFICIT DELL'ATTENZIONE/IPERATTIVITÀ
<ul style="list-style-type: none">● Osservazione● Child Behaviour Checklist (CBCL), questionario compilato dai genitori sul comportamento del bambino● Conners' Rating Scales (CRS-R) per la valutazione di problemi di condotta, cognitivi, familiari, emotivi, di autocontrollo e d'ansia● Continuous Performance Test-2 (CPT-2) per il controllo del mantenimento della vigilanza per un lungo periodo di tempo
COMPORAMENTO ADATTATIVO, ABILITÀ SOCIALI, COMUNICAZIONE SOCIALE
<ul style="list-style-type: none">● Osservazione ed interviste, relazioni scolastiche e valutazioni precedenti● Adaptive Behaviour assessment System (ABAS) Permette di valutare i dieci domini di abilità adattive: comunicazione, cura della persona, vita in famiglia, capacità sociali/interpersonali, uso delle risorse della comunità, autodeterminazione, capacità di funzionamento scolastico, lavoro, tempo libero, salute, e sicurezza● Valutazione informale del linguaggio pragmatico, della comunicazione sociale

LISTA DELLE CARATTERISTICHE PER L'ASSEGNAZIONE DI UN FENOTIPO COMPORTAMENTALE FASD

Fase 1 Identificazione di un comportamento suggestivo di FASD

Le seguenti domande dovrebbero essere poste al genitore/tutore del bambino per stabilire se il comportamento di quest'ultimo è suggestivo di una FASD

- Il vostro bambino agisce in maniera troppo infantile per la sua età?
- Il vostro bambino ha difficoltà di concentrazione e non riesce a mantenere a lungo l'attenzione?
- Il vostro bambino a casa è disobbediente?
- Il vostro bambino dice bugie o imbroglia?
- Il vostro bambino non si sente in colpa per essersi comportato male?
- Il vostro bambino agisce in maniera impulsiva e senza pensare?
- Il vostro bambino ha difficoltà a rimanere seduto/è inquieto/iperattivo?

Se il genitore/tutore risponde "sì" ad almeno 6 o 7 domande, si può pensare ad una FASD con l'86% di sensibilità e l'82% di specificità.

Se il bambino non mostra un comportamento compatibile con una sindrome di iperattività e deficit dell'attenzione (Attention Deficit hyperactivity disorder-ADHD) (per esempio, viene risposto "no" alle domande n. 2, 6 e 7), è necessario che almeno 3 risposte alle 4 domande che seguono siano positive per poter pensare ad una FASD:

- Il vostro bambino non si sente in colpa per essersi comportato male?

- Il vostro bambino dice bugie o imbroglia?
- Il vostro bambino a casa è disobbediente?
- Il vostro bambino agisce in maniera troppo infantile per la sua età?

Fase 2 Differenziare una diagnosi di FASD da una di ADHD

A. *Risposte positive ad almeno 2 delle seguenti 3 domande suggeriscono una FASD piuttosto che una ADHD:*

- Il vostro bambino ammette di non sentirsi in colpa per essersi comportato male?
- Il vostro bambino compie atti di crudeltà, bullismo, o è sgarbato con gli altri?
- Il vostro bambino è infantile per la sua età?

OPPURE

B. *Risposte positive ad almeno 3 delle seguenti 6 domande suggeriscono una diagnosi di FASD piuttosto che una di ADHD:*

- Il vostro bambino ammette di non sentirsi in colpa per essersi comportato male?
- Il vostro bambino compie atti di crudeltà, bullismo, o è sgarbato con gli altri?
- Il vostro bambino è infantile per la sua età?
- Il vostro bambino ruba oggetti da casa?
- Il vostro bambino ruba oggetti fuori di casa?
- Il vostro bambino dice bugie o imbroglia?

5. DIFETTI CONGENITI ALCOL-CORRELATI (ARBD)

Le anomalie congenite descritte nella Tabella 3, incluse malformazioni e displasie, sono state associate ad una esposizione in utero all'alcol, sebbene il potere statistico di tali associazioni non sia noto. Nonostante ciò, queste anomalie potrebbero essere importanti nella diagnosi differenziale di patterns genetici conosciuti.

Tabella 3 Altri difetti congeniti associati alla FASD

Cardiaci	<ul style="list-style-type: none"> • Difetti del setto interatriale • Anomalie dei grandi vasi • Difetti del setto interventricolare • Tetralogia di Fallot
Scheletrici	<ul style="list-style-type: none"> • Unghie ipoplastiche • Clinodattilia • Accorciamento del 5° dito • Petto scavato e carenato • Sinostosi radio-ulnare • Sindrome di Klippel-Feil • Emispondilo • Camptodattilia • Scoliosi
Renali	<ul style="list-style-type: none"> • Aplasia renale • Displasia renale • Ipoplasia renale • Duplicazioni ureteriche • Idronefrosi • Reni a ferro di cavallo
Oculari	<ul style="list-style-type: none"> • Strabismo • Problemi di rifrazione secondari a globi oculari piccoli • Anomalie vascolari della retina
Uditivi	<ul style="list-style-type: none"> • Sordità trasmissiva • Sordità neurosensoriale
Altri	<ul style="list-style-type: none"> • In alcuni pazienti affetti da FASD sono state riscontrate numerose malformazioni differenti da quelle già descritte. Tuttavia rimane incerto se la causa della maggior parte di queste malformazioni sia legata alla teratogenicità dell'alcol

6. IL PASSO FINALE: RIUNIRE TUTTE LE INFORMAZIONI

Al momento attuale, la maggior parte di neonatologi e pediatri non è incline a diagnosticare una FASD se non c'è una storia di abuso alcolico da parte della madre ben documentata, a meno che si evidenzino un chiaro ed incontrovertibile dimorfismo facciale.

Qualora non sia possibile ottenere informazioni sul consumo materno di alcol etilico in gravidanza, ma si abbiano ragionevoli sospetti, è possibile richiedere un'analisi di biomarcatori neonatali quali i FAEEs o l'etilglucuronide nel meconio presso i laboratori che offrono questo servizio e comunque utilizzare questa guida per orientarsi nella diagnosi.

Per ulteriore informazioni è possibile contattare l'*Osservatorio Fumo Alcol e Droga dell'Istituto Superiore di Sanità*

www.iss.it/ofad

V.le Regina Elena 299

00161 Roma

Tel:06-49902909

Fax:06-49902016

Tabella 4 Esempio di Tabella per la valutazione dell'esposizione fetale ad alcol

Nome del paziente ed età

	SI	NO	DUBBIO	DETTAGLI
Evidenza di consumo di alcol da parte della madre				
Ritardo nell'accrescimento intrauterino				
Ritardo nell'accrescimento neonatale				
Circonferenza cranica				
Rima palpebrale corta (meno di 2 deviazioni standard rispetto all'età)				
Valutazione del solco naso-labiale labiale (valore 4 o 5) (Fig. 7)				
Riscontro di comportamenti patologici				
Test patologico per neuro sviluppo				
Test patologico per neuro sviluppo				
Altre anomalie				

Bibliografia

1. **Vagnarelli F, Palmi I, García Algar O, Falcon M, Memo L, Tarani L, Spoletini R, Pacifici R, Mortali C, Pierantozzi A, Pichini S.** *A survey of Italian and Spanish neonatologists and paediatricians regarding awareness of the diagnosis of FAS and FASD and maternal ethanol use during pregnancy.* *BMI Public Health* 2011, 11:51
2. **Abel EL.** *Fetal alcohol Abuse Syndrome.* New York, NY: Plenum Press, 1998.
3. **MacDonald.** *A report to Communications and Education Branch BC Ministry of Health and Minister Responsible for Seniors.* Vancouver: Ministry of Health, 1991.
4. **Williams RJ, Odaibo FS, McGee JM.** *Incidence of fetal alcohol syndrome in North-eastern Manitoba.* *Can J Public Health.* 1999; 90: 192-4.
5. **Sampson PD, Streissguth AP, Bookstein FL, Little RE, Clarren SK, Dehaene P, Hanson JW, Graham JM Jr.** *Incidence of fetal alcohol syndrome and prevalence of alcohol-related neurodevelopmental disorder.* *Teratology.* 1997:317-26.
6. **May PA, Fiorentino D, Phillip Gossage J, Kalberg WO, Eugene Hoyme H, Robinson LK, Coriale G, Jones KL, del Campo M, Tarani L, Romeo M, Kodituwakku PW, Deiana L, Buckley D, Ceccanti M.** *Epidemiology of FASD in a province in Italy: Prevalence and characteristics of children in a random sample of schools.* *Alcohol Clin Exp Res.* 2006; 30:1562-75.

7. **May PA, Fiorentino D, Coriale G, Kalberg WO, Eugene Hoyme H, Aragón AS, Buckley D, Stellavato C, Gossage JP, Robinson LK, Jones KL, Manning M and Ceccanti M.** *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, 2331-2351.
8. **Streissguth AP, Barr HM, Kogan J, Bookstein FL.** *Understanding the Occurrence of Secondary disabilities in Clients with Fetal Alcohol Syndrome (FAS) and Fetal alcohol effecte (FAE). Final report, Centers for Disease Control and Prevention Grant No. RO4/CCR888515.* August 1996.
9. **Stratton K, Howe C, Battaglia F eds.** *Fetal alcohol syndrome: Diagnosis, epidemiology, prevention, and treatment.* Washington, DC: National Academy Press, 1996.
10. **Russell M, Martier SS, Sokol RJ, Mudar P, Bottoms S, Jacobson S, Jacobson J.** *Screening for pregnancy risk-drinking.* *Alcohol Clin Exp Res.* 1994; 18: 1156-61.
11. **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: 346-52.
12. **Conigrave KM, Davies P, Haber P, Whitfield JB.** *Traditional markers of excessive alcohol use.* *Addiction.* 2003; 98 Suppl 2: 31-43.

13. **Chan D, Knie B, Boskovic R, Koren G.** *Placental handling of fatty acid ethyl esters: perfusion and subcellular studies.* J Pharmacol Exp Ther. 2004; 310:75-82.
14. **García-Algar O, Kulaga V, Gareri J, Koren G, Vall O, Zuccaro P, Pacifici R, Pichini S.** *Alarming prevalence of fetal alcohol exposure in a Mediterranean city.* Ther Drug Monit. 2008; 30:249-54.
15. **Morini L, Marchei E, Pellegrini M, Groppi A, Stramesi C, Vagnarelli F, García-Algar O, Pacifici R, Pichini S.** *Liquid chromatography with tandem mass spectrometric detection for the measurement of ethyl glucuronide and ethyl-sulfate in meconium: new biomarkers of gestational ethanol exposure?* Ther Drug Monit. 2008; 30:725-32.
16. **Pichini S, Marchei E, Vagnarelli F, Tarani L, Raimondi F, Maffucci R, Sacher B, Bisceglia M, Rapisardi G, Elicio MR, Biban P, Zuccaro P, Pacifici R, Pierantozzi A, Morini L.** *Assessment of prenatal exposure to ethanol by meconium analysis: results of an Italian multicentre study.* Alcohol Clin Exp Res. 2011, in press
17. **Chudley AE, Conry J, Cook JL, Loock C, Rosales T, LeBlanc N;** *Public Health Agency of Canada's National Advisory Committee on Fetal Alcohol Spectrum Disorder. Fetal alcohol spectrum disorder: Canadian guidelines for diagnosis.* CMAJ. 2005; 172 (5 Suppl): S1-S21.

Bibliografia

Grafica, impaginazione e stampa
De Vittoria srl
via degli Aurunci, 19 - 00185 Roma
luglio 2011



Per informazioni:

