

## **Aspetti clinici dei disordini dello spettro alcolico fetale (FASD) nel bambino**

L. Tarani

*Università La Sapienza Umberto I Roma, Italia*

La sindrome feto-alcolica è una condizione malformativa complessa del neonato e del bambino, descritta da Lemoine (1968) e classificata da K. Jones (1973), dovuta all'effetto teratogeno dell'alcool assunto durante la gravidanza. Essa è la più comune causa di ritardo mentale acquisito nell'infanzia, pertanto totalmente evitabile, mediante l'astensione completa della gestante dal consumo di alcool. Gli effetti dell'alcool sul feto variano dall'assenza di danni all'aborto, comprendendo uno spettro di manifestazioni cliniche definito FASD (Fetal Alcohol Spectrum Disorders) che, oltre alla FAS, include la FAS parziale (PFAS), i difetti congeniti neonatali associati all'alcool (ARBD: Alcohol Related Birth Defects) ed i disturbi dello sviluppo neurologico associati all'alcool (ARND: Alcohol Related Neurodevelopmental Disorders). L'incidenza varia, in Europa è stata stimata del 1-3:10.000, mentre negli USA del 2-7:1000 per la FAS e del 2-5% per la FASD. L'unico dato italiano riguarda la prevalenza nel Lazio, che per la FAS è del 3,7-7,4:1000 e per la FASD del 2-4%.

### **Perchè il pediatra può sospettarla**

In epoca neonatale si può sospettare la FAS in presenza di un piccolo per l'età gestazionale (SGA) con microcefalia e dismorfismi tipici. Il dato della microcefalia è saliente in quanto gli SGA in genere sono relativamente macrocefalici.

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

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

### **Criteri clinici di diagnosi**

Per la mancanza di test genetici o biochimici diagnostici, il passo decisivo per identificare un soggetto affetto da FASD consiste nell'accertare il consumo alcolico materno durante la gravidanza. L'assenza di questo dato, molto spesso difficile da ottenere per il senso di colpa delle madri, comunque non esclude la diagnosi, che va formalizzata seguendo le recenti linee guida (Hoyme HE, 2016) che si basano sull'approccio multidisciplinare alla diade madre-bambino e sono volte ad analizzare 3 aspetti essenziali della sindrome:

- 1) le anomalie morfologiche del neonato,
- 2) lo sviluppo neuropsicologico, intellettuale e sociale del bambino,
- 3) i fattori di rischio materni

Le linee guida diagnostiche suddividono la FASD in varie forme.

*I- FAS (richiesti tutti i criteri A-D)*

Con o senza conferma dell'assunzione materna di alcool in gravidanza

- A. Presenza di due o più anomalie facciali tra: 1. Rime palpebrali brevi (<10° percentile)
- 2. Labbro superiore sottile (score 4 o 5)
- 3. Filtro lungo e piatto (score 4 o 5)
- B. Ritardo di crescita pre e postnatale (statura e/o peso <10° percentile)
- C. Microcefalia o anomalie strutturali cerebrali o convulsioni non febbrili ricorrenti
- D. Deficit neuro-comportamentali ( < o > dei 3 anni )
  - < di 3 anni: ritardo mentale : > 1,5 DS sotto la media
  - > di 3 anni
    - 1) Con difetto cognitivo
      - a) globale: abilità concettuale generale o QI verbale, spaziale, di performance: > 1,5 DS sotto la media
      - b) almeno 1 dominio neuro-comportamentale tra, funzioni esecutive, linguaggio, memoria, abilità visuo-spaziale: > 1,5 DS sotto la media
    - 2) Con disturbi del comportamento, senza difetto cognitivo
      - deficit in almeno 1 dominio tra regolazione dell'umore, attenzione, controllo degli impulsi: > 1,5 DS sotto la media

#### *II- FAS parziale*

Con conferma di assunzione materna di alcool in gravidanza: richiesti criteri A-B

Senza conferma, richiesti criteri A-C

- A. Presenza di due o più delle anomalie facciali ( punto A della FAS completa)
- B. Deficit neuro-comportamentale (punto D della FAS completa)
- C. Ritardo di crescita pre e/o post natale

#### *III- ARND richiesti i criteri A e B (la diagnosi non può essere posta in bambini <3 anni)*

- A. Conferma assunzione materna di alcool in gravidanza
- B. Anomalie cognitive- comportamentali (punto D della FAS completa)

#### *IV- ARBD richiesti i criteri A e B*

- A. Conferma assunzione materna di alcool in gravidanza
- B. Difetti congeniti strutturali (uno o più a carico di cuore, reni, scheletro, orecchie, occhi e anomalie minori)

Quadro clinico e complicanze mediche:

*Ritardo di crescita:* i soggetti con FASD mostrano costantemente un ritardo di crescita postnatale che esordisce in epoca pre-natale in quanto l'esposizione all'alcool del feto, specialmente se nel III trimestre, ne riduce fortemente lo sviluppo somatico. I neonati possono essere piccoli per l'età gestazionale (SGA) e rimanere al di sotto della media staturale anche nella vita infantile ed adulta. Alcuni bambini con FASD, probabilmente perché non esposti all'alcol nell'ultimo trimestre,

possono avere dei normali parametri di crescita ma sviluppare secondariamente il deficit di apprendimento ed i deficit cognitivi.

*Anomalie facciali:* i soggetti con la FAS presentano 3 anomalie specifiche maggiori quali: le rime palpebrali brevi ( pari o inferiori al 10° percentile), il filtro naso-labiale allungato ed appianato ed il labbro superiore sottile. Possono avere anche dimorfismi associati minori, in quanto meno frequenti, quali: l'epicanto, l'ipertelorismo, la radice nasale piatta con un naso corto a narici antverse, l'ipoplasia degli zigomi, le anomalie di posizionamento delle orecchie con un aspetto "a binario ferroviario" della cartilagine dell'antelice e la micrognatia.

L'identificazione delle tre principali alterazioni facciali, tipiche della FASD, può essere effettuata utilizzando alcune guide standard di riferimento, come quelle di labbra e *philtrum* e con l'ausilio dei nomogrammi dei percentili di crescita, per età e sesso, delle rime palpebrali, delle distanze interpupillari ed intercantali e del filtro, per la cui rilevazione è necessario munirsi di un righello rigido, possibilmente trasparente.

I parametri dismorfologici devono essere rilevati a tutte le età, ma se i segni facciali del paziente si sono attenuati nel tempo, la diagnosi delle anomalie facciali dovrà essere posta basandosi sul periodo in cui queste erano maggiormente espresse, eventualmente con l'ausilio di foto. E' importante infatti osservare come la facies dei soggetti affetti da FAS rimanga fondamentalmente inalterata nel tempo (Figura 1).

*Difetti Congeniti Strutturali* : essi comprendono anomalie dei vari organi quali:

- *Cuore:* (25-50%): con difetti inter-atriali o inter-ventricolari, anomalie cono-truncali o dei grandi vasi.
- *Reni* (4%): con aplasie, ipoplasie, displasie renali, reni a ferro di cavallo, duplicazioni reno-ureterali.
- *Scheletro:* con sinostosi radio-ulnare, difetti segmentazione vertebrale con fusione vertebre cervicali (50%), anchilosi delle grosse articolazioni, scoliosi (15%).
- *Orecchie:* con ipoacusia mista (90%) o neurosensoriale (30%).
- *Occhi:* con microftalmia, strabismo, ptosi palpebrale ed anomalie vascolari retiniche con difetto visivo associato.
- *Denti:* con carie frequenti, palato ogivale e malocclusione di Classe III con la crescita.
- *Anomalie dismorfiche minori* quali: unghie ipoplasiche, brevità e clinodattilia del V dito, camptodattilia, plica palmare a "mazza da hockey" e pectus excavatum/carinatum.

*Anomalie del Sistema Nervoso Centrale:* i numerosi studi sui danni dovuti a esposizione intrauterina all'alcol mostrano uno spettro di esiti, cognitivi e comportamentali, a breve e lungo termine, derivanti proprio da anomalie strutturali e funzionali del SNC.

L'*alterazione strutturale* principale della FASD è la *microcefalia*, spesso accompagnata da uno scarso accrescimento complessivo. Studi di risonanza magnetica (MRI) mostrano peraltro una riduzione complessiva del volume cerebrale ed una disorganizzazione del SNC, con specifiche anomalie strutturali di aree vulnerabili all'alcool quali corpo calloso (agenesia, ipoplasia), corteccia

cerebrale, cervelletto, nucleo caudato e ippocampo che sono state correlate con le *alterazioni funzionali* specifiche.

Tra i disturbi funzionali vanno annoverati segni neurologici quali spasticità, asimmetrie nei riflessi e, soprattutto, crisi convulsive, la cui incidenza non è ancora chiara ma che comportano la conferma con EEG ed eventualmente la terapia.

### Test genetici di conferma

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 sono patologici se risultano al disotto del 10° percentile. Anche l'aspetto del filtro e del labbro superiore, che sono dati qualitativi, sono stati resi misurabili come dati quantitativi dall'impiego della Lip-Philtrum Guide.

Una volta sospettato un quadro sindromico, è bene ottenere la conferma dell'assunzione materna di alcool in gravidanza (fattori di rischio materni, adozione da paesi dell'Est Europa) e ricercare difetti congeniti associati mediante le ecografie di encefalo, cuore ed addome, l'Rx dello scheletro e l'eventuale RMN dell'encefalo, l'EEG, il test audiometrico e l'esame della vista, nonché eseguire 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, come le malattie cromosomiche e da microdelezioni/duplicazioni o le sindromi genetiche. Infatti una diagnosi di FASD in un bambino con disabilità, non può essere posta automaticamente per il solo fatto che la madre abbia assunto alcool in gravidanza e, specie se questa conferma manca, la diagnosi di FASD deve essere posta come *diagnosi di esclusione*.

Tabella Diagnosi differenziale FAS-altre sindromi

Sindrome	Segni comuni alla FASD	Caratteri differenziali
Sindrome di Aarskog	Naso piccolo a sella, narici anteverse, philtrum ampio, ipertelorismo	Faccia rotonda, ptosi palp., 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	Micrognazia, fontanella anteriore aperta, anomalie dei capelli,

	assottigliato	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 di fenilchetonuria materna	Epicanto, rime palpebrali brevi, philtrum appiattito, labbro superiore sottile	Naso piccolo a sella, glabella prominente, faccia arrotondata

### **Prognosi intellettiva e di sopravvivenza**

Nei pazienti con FASD, quando è presente ritardo mentale, esso persiste, ma con miglioramenti correlati con le terapie riabilitative. I problemi psico-comportamentali, se non riconosciuti e trattati precocemente, possono favorire il peggioramento della qualità della vita.

Da uno studio di Streissguth et al. è emerso che tra le persone di età compresa tra 6 e 51 anni affette da FASD:

- Il 94% ha problemi di salute mentale e nel 23% la malattia mentale richiede assistenza ospedaliera.
- L'83% degli adulti ha problemi di dipendenza
- Il 79% degli adulti ha problemi di occupazione

Nei ragazzi di età superiore ai 12 anni invece si è visto che:

- Il 61% ha una esperienza scolastica perturbata
- Il 60% ha problemi con la legge
- Il 49% assume comportamenti sessuali inappropriati
- Il 35% ha problemi di alcool/droga

### **Complicanze mediche note**

Le principali complicanze ascrivibili ai quadri FASD sono soprattutto relative a problematiche di natura neuro-cognitiva e comportamentale.

Tra i deficit cognitivi quelli più comuni sono le difficoltà linguistiche sia di produzione che di comprensione e i disturbi dell'attenzione. Il ritardo mentale, invece, non rappresenta una caratteristica costante della sindrome in quanto il QI del bambino può variare da un range di normalità fino a una grave disabilità.

Molto frequenti sono i deficit nelle funzioni esecutive (ragionamento per gradi, pianificazione, giudizio, soluzione di problemi, monitoraggio) ed i disturbi del comportamento, (difficoltà di assumere un contegno appropriato, labilità emotiva, scarso rendimento scolastico ed interazione sociale carente), che pregiudicano enormemente l'adattamento sociale.

### Tabella riassuntiva per il follow up clinico

<b>Valutazione specialistica/esame strumentale</b>	<b>Cadenza</b>
valutazione pediatrica con misurazione dei parametri auxologici	alla diagnosi, poi annuale
valutazione Neuropsichiatrica Infantile e riabilitazione neuro-comportamentale	alla diagnosi e successivamente a seconda dell'evoluzione
valutazione neurologica e EEG	alla diagnosi, successivamente a seconda dell'andamento delle problematiche
valutazione oculistica	alla diagnosi, successivamente biennale
valutazione ortopedica/fisiatrice	alla diagnosi, successivamente con tempistiche determinate dalle problematiche presenti
valutazione cardiologica	alla diagnosi, successivamente a seconda dell'andamento delle problematiche
visita odontoiatrica	ogni sei mesi
valutazione ORL	alla diagnosi, successivamente annuale
ecografia addominale/urinaria	alla diagnosi, successivamente con tempistiche determinate dalle problematiche presenti ( IVU/enuresi)

Cassidy e Allanson, modificata, 2010

### Problematiche cliniche specifiche da considerare in caso di urgenza/emergenza

<b>Complicanza acuta o malformazione maggiore</b>	<b>percentuale</b>
Complicanze mediche acute letali o gravi	0%
SNC (Microcefalia ,Idrocefalo: segni di ipertensione endocranica ,Assenza del corpo calloso, Anomalie cerebellari, Anomalie della migrazione neuronale) convulsioni	50-80%
Cardiache: complicanze mediche delle cardiopatie congenite (DIV,DIA)	25-50 %
Denti:carie dentale	50%
Sviluppo psico-intelletivo (ADHD)	75-100 %

In Italia la Sindrome Feto-Alcolica è classificata tra le Malattie Rare ed il DM 279 del 18/5/200, ha assegnato a questa condizione il codice di esenzione: RP0040.