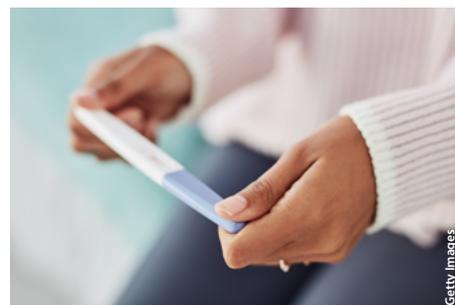


LA SINDROME FETO ALCOLICA: UN PROBLEMA DI SALUTE PUBBLICA SPESSO SOTTOVALUTATO



Paolo Berretta, Adele Minutillo, Roberta Pacifici e Simona Pichini
Centro Nazionale Dipendenze e Doping, ISS

RIASSUNTO - L'etanolo è la sostanza d'abuso più utilizzata al mondo. Il suo consumo, in costante aumento, è un fenomeno che si registra anche durante la gravidanza. L'esposizione prenatale all'etanolo può causare danni irreversibili al feto. Lo Spettro dei Disordini Feto Alcolici (Fetal Alcohol Spectrum Disorders - FASD) e la Sindrome Feto Alcolica (Fetal Alcohol Syndrome - FAS) che è l'aspetto estremo più grave, sono una serie di condizioni malformative che possono condurre a un ritardo mentale che colpisce neonati e bambini esposti all'alcol durante la gestazione o l'allattamento. L'approccio al fenomeno deve essere multidisciplinare e deve comprendere la gestione delle condizioni di comorbidità, il supporto nutrizionale, la gestione dei problemi comportamentali/difficoltà educative e l'informazione specifica dei genitori. L'Organizzazione Mondiale della Sanità e altre organizzazioni scientifiche non conoscono la quantità minima di alcol da poter assumere durante la gravidanza e, quindi, raccomandano sempre la completa astinenza.

Parole chiave: FASD; gravidanza; alcol

SUMMARY (*Alcoholic Fetus Syndrome: an underestimated public health problem*) - Ethanol is the most widely used drug worldwide. Its constantly growing consumption is reported even during pregnancy. Prenatal exposure to ethanol can lead to irreversible damages of the fetus. Fetal Alcohol Spectrum Disorders (FASD) and Fetal Alcohol Syndrome (FAS), which is the most severe aspect, are a range of malformative conditions leading to mental retardation that affect newborns and children who have been exposed to alcohol during pregnancy or breastfeeding. The approach to take towards this phenomenon is multidisciplinary and includes managing comorbid conditions, providing nutritional support, managing behavioural problems and educational difficulties, and providing parents with specific information. The World Health Organization and other scientific organizations recognize no safe amount of alcohol consumption during pregnancy and, therefore, recommend complete abstinence.

Key words: FASD; pregnancy; alcohol

paolo.berretta@iss.it

Con il termine Spettro dei Disordini Feto Alcolici (Fetal Alcohol Spectrum Disorders - FASD) viene rappresentata la gamma degli effetti che si possono manifestare in un soggetto la cui madre ha consumato bevande alcoliche durante la gravidanza. La Sindrome Feto Alcolica (Fetal Alcohol Syndrome - FAS) è l'aspetto estremo più grave dello spettro (1).

Le evidenze scaturite dagli studi più autorevoli su questo tema, rappresentano una serie di fattori di rischio materni rispetto alla possibilità di sviluppare una FASD. Uno dei primi fattori di rischio è l'età della madre che può incidere, sia quando è superiore

ai 30 anni (possono esserci abitudini consolidate di consumo e aspetti di invecchiamento biologico), sia quando è molto giovane (ci sono meno capacità di adattamento). Il secondo elemento di rischio è l'assenza di un partner con cui condividere la condizione (2).

L'essere stranieri e/o provenire da nazioni dove c'è un marcato consumo di bevande alcoliche è anche considerato un parametro di pericolo.

Inoltre, lo scarso livello socio-economico è spesso abbinato alla carenza d'istruzione e all'adozione di comportamenti dannosi per la propria salute. Tuttavia, da alcuni studi epidemiologici condotti ▶

in Italia, è emerso che il consumo di alcol è maggiore nelle persone appartenenti a ceti sociali alti, con livelli di scolarizzazione superiori.

Fra gli elementi di rischio da non sottovalutare c'è la denutrizione, perché con l'assunzione di alcolici un organismo debilitato diviene ancor più fragile. Parimenti lo stress, i disturbi psicologici o psichiatrici rappresentano un volano per il consumo problematico di bevande alcoliche.

Attualmente, la comunità scientifica è concorde sul fatto che i figli di alcolisti hanno molte più possibilità di diventare dipendenti anch'essi. Se una donna ha già figli con FASD è molto probabile che possa generare nelle gravidanze successive altra prole con questa disabilità (3).

Le persone con danni da esposizione prenatale all'alcol soffrono di malformazioni fisiche, disabilità mentali/intellettuali e gravi problemi comportamentali. Inoltre, hanno difficoltà ad apprendere e conservare nuove informazioni, a riconoscere le relazioni contestuali e a seguire le regole. Sono irrequiete e facilmente distratte, intrusive e aggressive, facilmente influenzabili e incapaci nel riconoscere ed evitare il pericolo.

I danni organici cerebrali causati dall'alcol spesso non vengono riconosciuti, e molto frequentemente le persone subiscono critiche e correzioni che non tengono conto delle loro difficoltà e dei loro bisogni.

I bambini affetti da FAS o FASD, assieme alle loro famiglie, dovrebbero ricevere una diagnosi precoce perché è utile e di fondamentale importanza, per un supporto tempestivo, comprendere tutte quelle difficoltà cognitive, emozionali e sociali che si possono palesare nell'individuo (4).

Una completa informazione sulla sindrome feto-alcolica e sullo spettro dei disordini feto-alcolici è l'unico modo per limitare gli effetti delle disabilità secondarie.

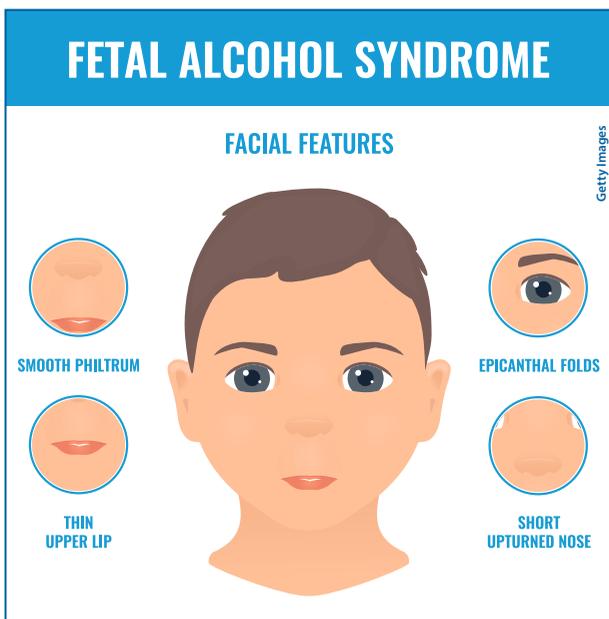
Un accertamento effettuato con congruo anticipo permette di pianificare un piano di intervento in grado di ridurre il rischio di disabilità secondarie.

Non sempre la diagnosi è possibile nei primi mesi di vita, cosa che permetterebbe di seguire la crescita del bambino e prendere in carico da subito la famiglia. Stabilire un intervento prima dei sei anni di vita, permette di avviare un trattamento sufficientemente precoce e adeguato, tale da far diminuire notevolmente le disabilità secondarie in età adolescenziale e in età adulta. Tutto questo grazie alla plasticità del cervello, che può ottenere il massimo beneficio da un trattamento precoce sviluppando il suo potenziale residuo (5).

La storia della commistione fra alcol e gestazione

Il possibile danno causato dall'alcol nei confronti del nascituro è noto fin dall'antichità. Si trovano dei cenni già nei testi dei Cartaginesi e dei Romani che invitavano gli sposi a non bere per non concepire "figli in stato di ebbrezza", ma la descrizione di quadri clinici specifici avvenne solo nel secolo scorso. Il primo fu Paul Lemoine che nel 1968 in Francia descrisse 127 casi di bambini, nati da donne alcoliste, con caratteristiche morfologiche e cognitive peculiari. Successivamente, nel 1973, negli USA Jones e Smith analizzarono la ricorrenza delle alterazioni morfologiche nei figli di donne bevitrice e attribuirono alla sindrome il nome di Fetal Alcohol Syndrome, ridefinendo quella serie di malformazioni e alterazioni comportamentali che venivano chiamate Funny Looking Kinds (tipi dall'aspetto bizzarro) (3).

Infine, nel 1978 Clarren e Smith ipotizzarono che il consumo eccessivo di alcol durante la gravidanza fosse la prima causa di ritardo mentale nel mondo occidentale, considerando tale fenomeno come il principale problema neurocognitivo di questi bambini.



Più recentemente, vista la diversa espressione di gravità con cui si possono manifestare i danni, si decise di raccogliere la gamma dei diversi disturbi del feto correlati all'esposizione all'alcol all'interno di uno spettro denominato poi ufficialmente (6).

La variabile individuale e le possibili conseguenze

La FASD è un termine definito "a ombrello" che raccoglie varie situazioni cliniche che sono descritte in base alle possibili disabilità presenti.

A seconda dell'espressività della sindrome, sono usate terminologie diverse. La diagnosi di questa patologia non è semplice, poiché le alterazioni, soprattutto quelle del Sistema Nervoso Centrale, che comportano danni cognitivi e comportamentali di varia gravità, possono subire modificazioni nel corso della vita e, inoltre, possono essere confuse con altre patologie (7).

Infatti uno dei problemi della FASD è la diagnosi differenziale, poiché la patologia può avere caratteristiche simili ad altre malattie, ad esempio a quelle genetiche.

Lo spettro della FASD comprende diverse manifestazioni cliniche basate sui danni che si presentano. La FAS è la manifestazione totale della sindrome, ma rispetto alle altre FASD si possono avere stadi meno gravi con alterazioni fisiche e neuro comportamentali.

Le possibili varianti cliniche sono: Sindrome Feto Alcolica Parziale (Partial Fetal Alcohol Syndrome - PFAS); Difetti alla Nascita causati dall'Alcol (Alcohol Related Birth Defects - ARBD)*; Disturbo dello Sviluppo Neurologico correlato all'Alcol - DSNA (Alcohol Related Neurodevelopmental Disorder - ARND)**. In passato è stato utilizzato anche il termine Fetal Alcohol Effects - FAE (Effetti fetali dell'alcol) ora in disuso.

Allo stato attuale della ricerca, è possibile affermare che non esiste una quantità di alcol sicura, ma che esiste un danno fetale dose correlato. I danni possono svilupparsi sin dal concepimento e durante il corso di tutta la gravidanza.



È ormai riconosciuta una variabile individuale che conduce allo sviluppo della sindrome; non tutti i neonati esposti all'alcol nascono con la FASD. Il motivo di questa differente suscettibilità non è stato ancora del tutto chiarito, anche se la diversa risposta del feto è dovuta probabilmente alla combinazione di numerosi e diversi elementi (8). È certo che nello sviluppo della FASD ci sono dei fattori di rischio da considerare, sia in rapporto allo stile di vita della madre che alle componenti genetiche, ambientali e biografiche (9).

La FASD è evitabile al 100% se non si consuma alcol in gravidanza e in fase pre-concezionale "zero alcol in gravidanza" è la risposta più sicura per non incorrere in futuri problemi.

Da uno studio di May, relativo alle conseguenze del consumo di alcol in relazione al periodo della gravidanza sono state tratte alcune considerazioni:

- se si usa alcol nel primo trimestre la probabilità di dare alla luce un bambino con FASD aumenta di 12 volte;
- se si beve sia nel primo sia nel secondo trimestre le probabilità salgono a 61 volte di più;
- se si beve durante tutta la gravidanza le probabilità sono 65 volte superiori.

L'interruzione del consumo di alcol in qualsiasi momento della gravidanza è quindi sempre da consigliare. ▶

(*) L'ARBD è definito anche con l'acronimo italiano DNCA (Difetti alla Nascita Causati dall'Alcol).

(**) L'ARND, che comprende una gamma di disturbi neuro comportamentali correlati all'esposizione fetale all'alcol, è definito anche con l'acronimo italiano DSNA (Disturbo dello Sviluppo Neurologico correlato all'Alcol).

I determinanti di salute nella prima infanzia

Il periodo che intercorre dal concepimento fino ai circa 2 anni di vita (i cosiddetti primi 1.000 giorni) è un momento fondamentale per gettare le basi di una buona salute del bambino, i cui effetti dureranno per tutta la vita e si riverbereranno anche nella generazione successiva (10).

Nel 2013, il Centro nazionale per la prevenzione e il controllo delle malattie (CCM) del Ministero della Salute ha attivato un programma di sorveglianza incentrato sui principali determinanti di salute del bambino: assunzione di acido folico nel periodo periconcezionale; astensione da alcol e fumo in gravidanza e in allattamento; allattamento; posizione in culla; vaccinazioni; lettura precoce ai bambini e controllo dell'esposizione agli schermi come TV, tablet e cellulari.

Questo Sistema di sorveglianza si rivela come un prezioso strumento a tutela delle nuove generazioni. Tale prodotto è stato ideato per raccogliere dei dati, attraverso un questionario somministrato alle mamme, presso i centri vaccinali. L'obiettivo è l'identificazione degli indicatori che consentano raffronti intertemporali fra le diverse aree geografiche. Il Progetto ha mostrato la fattibilità di questo sistema, mettendo in evidenza condizioni favorevoli e potenziali criticità, e la sua capacità di raccogliere importanti informazioni sulla salute dei bambini.

Cenni di epidemiologia del fenomeno

Secondo una revisione sistematica e una meta-analisi realizzata dal team di Svetlana Popova (Canada), circa il 10% delle donne nel mondo consuma alcol durante la gravidanza, con differenze importanti emerse tra i vari Stati.

Sempre in base a questa meta-analisi, si stima che in Italia circa il 33% delle donne in gravidanza assuma alcol (11).

In riferimento al nostro Paese, i dati più recenti provengono dalla prima edizione della rilevazione del "Sistema di sorveglianza sui determinanti di salute nella prima infanzia". Tramite questo Progetto sono state intervistate, tra dicembre 2018 e aprile 2019, complessivamente 29.492 mamme nelle 11 Regioni che a oggi hanno aderito alla sorveglianza: Piemonte, Valle d'Aosta, Provincia Autonoma (PA) di Trento,

Marche, Lazio, Campania, Puglia, Calabria, Basilicata, Sicilia e Sardegna. Il 19,7% delle mamme ha dichiarato di aver assunto bevande alcoliche almeno 1-2 volte al mese durante la gravidanza e il 34,9% durante l'allattamento. A livello territoriale le madri che hanno consumato bevande alcoliche almeno 1-2 volte al mese durante la gravidanza variano dal 15,8% in Calabria al 32,9% in Valle d'Aosta, con percentuali tendenzialmente più alte nelle Regioni del Centro-Nord.

L'attività del Centro Nazionale Dipendenze e Doping dell'ISS

Fin dai primi anni 2000 il Centro Nazionale Dipendenze e Doping (CNDD) dell'ISS ha studiato i biomarcatori dell'esposizione all'alcol etilico nei neonati e nelle donne in gravidanza. Nel 2010 il Gruppo di ricerca del Centro, coordinato da Simona Pichini, insieme al Dipartimento di Medicina Legale dell'Università degli Studi di Pavia, ha evidenziato la presenza di un biomarcatore per l'esposizione fetale all'alcol nel meconio dei neonati, l'etilglucuronide (EtG).

L'EtG è un metabolita specifico dell'alcol etilico e la sua presenza nelle matrici biologiche convenzionali, quali sangue o urina, dimostra un'assunzione recente



di alcol nelle 24-48 ore. Questo metabolita si accumula nei capelli dei consumatori e l'analisi segmentale consente la storia pregressa del consumo con dei cut-off che ne attestano l'assoluta astinenza (7 pg/mg capelli), il consumo ricreazionale (8-29 pg/mg capelli) o un consumo cronico eccessivo (>30 pg/mg capelli). L'analisi dell'EtG nei capelli è un procedimento noto da moltissimi anni, utile per determinare il grado di astinenza dal consumo di alcolici nei conducenti di veicoli.

Da più di dieci anni, l'Unità di Farmacotossicologia analitica del CNDD si è resa disponibile a effettuare l'analisi dei capelli materni e del meconio neonatale al fine di rintracciare un'eventuale esposizione prenatale all'alcol etilico e il consumo non dichiarato durante la gravidanza. Per tale fine, sono stati eseguiti numerosi studi, sia nel nostro Paese, che in diverse coorti di madri spagnole (prevalentemente nella città di Barcellona).

Dal 2019 il CNDD coordina un Progetto finanziato dal Ministero della Salute che prevede la mappatura sul territorio italiano dell'esposizione fetale all'alcol materno nel periodo gestazionale; nello specifico raccogliendo i meconi nelle maggiori città italiane e i capelli delle madri che si recano alla visita prenatale. ■

Dichiarazione sui conflitti di interesse

Gli autori dichiarano che non esiste alcun potenziale conflitto di interesse o alcuna relazione di natura finanziaria o personale con persone o con organizzazioni, che possano influenzare in modo inappropriato lo svolgimento e i risultati di questo lavoro.

Riferimenti bibliografici

1. May PA, Gossage JP. Maternal risk factors for fetal alcohol spectrum disorders: not as simple as it might seem. *Alcohol Res Health* 2011;34(1):15-26.
2. Esper LH, Furtado EF. Identifying maternal risk factors associated with Fetal Alcohol Spectrum Disorders: a systematic review. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2014;23(10):877-89.
3. Lemoine P, Harousseau H, Borteyru JP, et al. Les enfants de parents alcooliques: Anomalies observées. A propos de 127 cas. *Ouest-Medical* 1968; 21:476-82.
4. Streissguth AP, O'Malley K. Neuropsychiatric implications and long-term consequences of fetal alcohol spectrum disorders. *Semin Clin Neuropsychiatry* 2000;5(3):177-90.
5. Pichini S, Pacifici R. (Ed.). *Pensiamo ai bambini*. Istituto Superiore di Sanità; 2020.
6. May PA, Blankenship J, Marais AS, et al. Maternal alcohol consumption producing fetal alcohol spectrum disorders (FASD): quantity, frequency, and timing of drinking. *Drug Alcohol Depend* 2013;133(2):502-12.
7. Pizzi E, Spinelli A, Battilomo S, et al. I determinanti di salute nella prima infanzia: la sperimentazione di un nuovo sistema di sorveglianza in Italia. *E&P* 2019;43(1):66-70. (doi: 10.19191/EP19.1.P66.022).
8. Morini L, Marchei E, Vagnarelli F, et al. Ethyl glucuronide and ethyl sulfate in meconium and hair-potential biomarkers of intrauterine exposure to ethanol. *Forensic Sci Int* 2010;196(1-3):74-7 (doi: 10.1016/j.forsciint.2009.12.035).
9. Morini L, Falcón M, Pichini S, et al. Ethyl-glucuronide and ethyl-sulfate in placental and fetal tissues by liquid chromatography coupled with tandem mass spectrometry. *Anal Biochem* 2011;418(1):30-6 (doi: 10.1016/j.ab.2011.06.038).
10. Pichini S, Marchei E, Vagnarelli F, et al. Assessment of prenatal exposure to ethanol by meconium analysis: results of an Italian multicenter study. *Alcohol Clin Exp Res* 2012;36(3):417-24 (doi: 10.1111/j.1530-0277.2011.01647.x).
11. 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): e290-9 (doi: [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(17\)30021-9](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(17)30021-9)).

TAKE HOME MESSAGES

Perché questa ricerca è utile?

Per creare una maggiore consapevolezza circa l'azione negativa dell'alcol su organi e sistemi. Non bisogna mai dimenticare che è una sostanza teratogena in grado di cagionare gravi disordini nello sviluppo del feto.

Che ricaduta avrà sulla salute?

Essendo delle disabilità trasparenti e permanenti ancora poco conosciute, è importante diffondere delle informazioni scientificamente referenziate per attivare nei target di riferimento una nuova presa di coscienza sul problema.

Quali nuove prospettive apre questo studio?

Migliori interventi di prevenzione nelle gestanti e nella comunità sui rischi dell'alcol gestazionale. Favorire la diagnosi precoce nei neonati in cui ci sia sospetto di esposizione, al fine di intervenire rapidamente con un trattamento mirato a rendere minime le disabilità secondarie.

Quali sono i dati che colpiscono di più?

Non esistono dati certi sull'incidenza FAS/FASD in Italia. La stima di prevalenza corrente di FAS è pari a 1,2 su 1.000 nati vivi. Circa 8 neonati su 100 sono esposti all'assunzione di alcol durante la vita intrauterina.