

# La sindrome feto-alcolica: un approccio clinico per il pediatra

LUIGI TARANI<sup>1</sup>, MICHELA MARTINI<sup>1</sup>, FEDERICO MAROLLA<sup>2</sup>, MARCO FIORE<sup>3</sup>, MAURO CECCANTI<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Dipartimento di Pediatria e Neuropsichiatria Infantile, "Sapienza" - Università di Roma

<sup>2</sup>Pediatra di libera scelta, ASL RM/D

<sup>3</sup>Istituto di Biologia Cellulare e Neurobiologia, CNR, Roma

<sup>4</sup>Dipartimento di Medicina Clinica, "Sapienza" - Università di Roma; CRARL, Centro di Riferimento Alcolologico Regione Lazio; Presidente SIFASD

*Troverete tutto, ma proprio tutto, su quella che è la clinica riconoscibile della sindrome (anche in assenza della certezza di assunzione di alcol da parte della mamma in gravidanza), basata su criteri codificati e internazionali, sulle possibili diagnosi differenziali, sulle cose da fare per cercare di aiutare il bambino (e la famiglia) che possono avere una infinità di problemi, primi fra tutti quelli neuropsicologici.*

Nell'articolo di *Medico e Bambino* del novembre 2011 la dott.ssa Mancinelli delineava egregiamente gli aspetti sociali dell'uso di alcol nella popolazione generale, rilevando il progressivo abbassamento dell'età media di primo consumo, che in Italia è intorno ai 12 anni, e l'estensione dell'uso stesso alle donne in età fertile, fattori che sono la premessa dell'aumento del rischio di uso di alcol anche in gravidanza e quindi di danno fetale conseguente. Nell'articolo venivano anche spiegati i meccanismi del danno fetale, le variazioni del metabolismo dell'alcol in relazione a sesso ed età, e illustrati i test biochimici disponibili per identificare i neonati esposti all'alcol durante la gravidanza<sup>1</sup>. I messaggi chiave del lavoro sono riportati nel *Box 1*.

Il presente articolo si propone invece di integrare il precedente approfondendo gli aspetti clinico-diagnostici del danno prenatale alcol-correlato dalla FASD (*Fetal Alcohol Spectrum Disorders*) alla FAS (*Fetal Alcohol Syndrome*), in modo da fornire al pediatra uno strumento utile a individuare i bambini affetti per poter inserire precocemente il bambino nel percorso riabilitativo, e anche per aiutare le loro famiglie a prevenire la nascita di nuovi figli con danno da alcol. In questo modo il pediatra può contribuire alla riduzione e, auspicabil-

## FETAL ALCOHOL SYNDROME: A PAEDIATRIC CLINICAL APPROACH

(*Medico e Bambino* 2015;34:87-93)

### Key words

*Fetal alcohol syndrome, Alcohol, Mental retardation, Developmental disabilities*

### Summary

*Fetal alcohol syndrome (FAS) is a complex malformative condition due to the teratogenic effect of alcohol consumed during pregnancy. Several epidemiological studies have shown that maternal alcohol use during pregnancy is the most common preventable cause of mental retardation in childhood. The effects of alcohol on the fetus range from abortion to a spectrum of clinical manifestations called FASD (Fetal Alcohol Spectrum Disorders) that include partial FAS (PFAS), neonatal alcohol-related birth defects (ARBD) and alcohol-related neurodevelopmental disorders (ARND) up to the most severe disease defined as FAS.*

mente, alla scomparsa del ritardo mentale acquisito più comune.

## LA STORIA DELLA SINDROME

Le prime segnalazioni che riguardano gli effetti teratogeni dell'alcol risalgono, nella letteratura medica moderna, alla fine degli anni '60 del secolo scorso, quando Lemoine in Francia pubblicò un articolo intitolato "*Les enfants de parents alcooliques: anomalies observées à propos de 127 cases*". Cinque anni più tardi, nel 1973, alcuni membri della *Dysmorphology Unit* dell'Università di Washington pubblicarono tre articoli sulla rivista *Lancet*.

In uno di questi venne introdotta, per la prima volta, la definizione di **sindrome feto-alcolica** (FAS) per indicare lo specifico spettro di malformazioni causate dalla esposizione intrauterina all'alcol<sup>3,4</sup>. Nel 1978, Clarren e Smith introdussero il termine *fetal alcohol effects* (FAE), sostituito successivamente con la definizione di "spettro dei disturbi da fetopatia alcolica" (*Fetal alcohol spectrum disorders*, FASD)<sup>5</sup>.

Con l'aumentare dei dati di letteratura e delle segnalazioni su casi di FAS, si sono delineate forme sfumate della sindrome, cosiddette a espressione "parziale" (*Partial fetal alcohol syndrome*, PFAS), difetti congeniti associati all'alcol (*Alcohol-related birth defects*,

## Box 1 - MESSAGGI CHIAVE DELL'ARTICOLO "SALUTE DEL BAMBINO ED ESPOSIZIONE ALCOLICA" (da voce bibliografica 1)

- L'età media del primo consumo di alcol, in Italia, è 12 anni; il valore più basso della UE. Si registra altresì un'abitudine all'alcol sempre più diffusa tra le donne; questo, per ciò che concerne la gravidanza, comporta un maggiore rischio statistico di spettro di danno fetto-alcolico (FASD) o, per un danno meglio definito e più severo, di sindrome fetto-alcolica (FAS).
- Il danno non è dose-correlato, e a tutt'oggi non si conosce un limite di assunzione "sicuro", raccomandabile.
- Tutto è correlato alla capacità e rapidità di metabolizzazione dell'alcol da parte dell'alcol-deidrogenasi (ADH): prima a livello gastrico, poi a livello epatico, e a opera dell'apparato microsomiale cellulare, *Microsomal Ethanol Oxidizing System* (MEOS); una terza via, la meno utilizzata, è quella della catalasi. Questi sistemi sono mediamente più efficaci nel maschio.
- Uno studio epidemiologico su una coorte di 543 bambini indica una prevalenza di FAS dello 0,4-0,7% e una prevalenza di anomalie fisiche comportamentali attribuibili a FASD 5 volte superiore, entrambi valori più alti rispetto ad analoghe ricerche effettuate in altri Paesi.
- Se le donne scelgono di bere in gravidanza, non dovrebbero superare una, al massimo due, unità alcoliche (1 UA = 12 g di alcol) a settimana, senza con questo avere garanzia di non trasmettere alcun rischio di danno al nascituro.
- L'OMS raccomanda di non consumare alcolici sotto i 16 anni di età.

ARBD) e disturbi dello sviluppo neurologico associati all'alcol (*Alcohol-related neurodevelopmental disorders*, ARND). Pertanto l'acronimo FASD viene oggi utilizzato come "contenitore" delle varie forme cliniche della esposizione fetale all'alcol. Questi effetti possono comprendere: anomalie fisiche e alterazioni mentali e/o comportamentali permanenti.

### INCIDENZA E PREVALENZA DELLA FAS

Pur essendo la FASD una causa comune di disabilità, non esistono ancora dati certi di incidenza e prevalenza della stessa né in Italia né nel mondo, ma solo segnalazioni sporadiche. Ciò determina probabilmente una sottostima del problema e non facilita la corretta diagnosi e la possibile riabilitazione di numerosi bambini con ritardo mentale<sup>6,7</sup>.

Al momento i dati esistenti evidenziano che l'incidenza varia con l'abitudine al bere nelle varie popolazioni. È difficile fornire cifre attendibili sulla diffusione della FAS poiché i numeri variano notevolmente a seconda della popolazione studiata e dei metodi di ricerca utilizzati. Non esiste attualmente un sistema di sorveglianza della sindrome; in Europa, ad esempio, l'incidenza della FAS è stimata dell'1-3:10.000, mentre negli USA del 2-

7:1000<sup>8</sup>. L'unico dato italiano al riguardo è quello della prevalenza nella Regione Lazio tra i bambini di sei anni, che per la FAS è del 3,7-7,4:1000 e per la FASD del 20,3-40,5:1000<sup>9,10</sup>.

### QUADRO CLINICO

Nel 1973 Jones e coll. proposero la definizione di sindrome fetto-alcolica, FAS (*Fetal Alcohol Syndrome*), delineandone il quadro clinico caratterizzato dalla triade: 1) ritardo di crescita; 2) anomalie cranio-facciali; 3) segni di disfunzione del sistema nervoso centrale<sup>11</sup>.

### Ritardo di crescita

I soggetti con FASD mostrano costantemente un ritardo di crescita postnatale, a esordio prenatale, in quanto l'esposizione all'alcol del feto, specialmente se nel III trimestre, riduce fortemente lo sviluppo somatico. I neonati possono essere piccoli per l'età gestazionale (SGA) e rimanere al di sotto della media staturale anche in età pediatrica e adulta, e presentare ridotta circonferenza cranica. Alcuni bambini con FASD, probabilmente perché non esposti all'alcol nell'ultimo trimestre, possono avere normali parametri di crescita ma comunque sviluppare secondariamente il deficit di apprendimento e i deficit cognitivi.

### Anomalie facciali

I soggetti con FAS presentano tre anomalie specifiche maggiori quali: rime palpebrali brevi (pari o inferiori al 10° percentile), filtro naso-labiale allungato e appianato, labbro superiore sottile (*Figura 1*). Possono avere anche dismorfismi minori associati, in quanto meno frequenti e specifici, quali: epicanto, ipertelorismo, radice nasale piatta con naso corto a narici antiverse, ipoplasia degli zigomi, anomalie di forma delle orecchie, con aspetto "a binario ferroviario" della cartilagine dell'antelice auricolare e micrognazia.

Tutte queste anomalie sono la diretta conseguenza dell'arresto, provocato dall'alcol, dello sviluppo dell'abbozzo rostrale del tubo neurale, deputato a

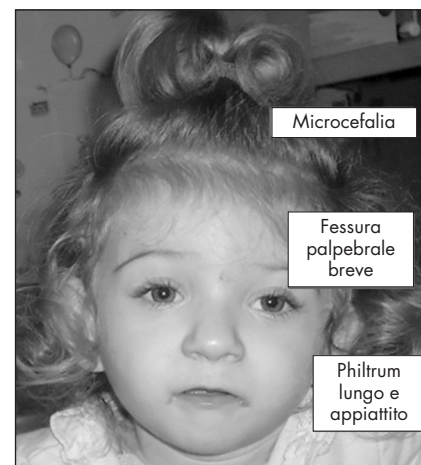


Figura 1. Anomalie facciali caratteristiche di FAS.

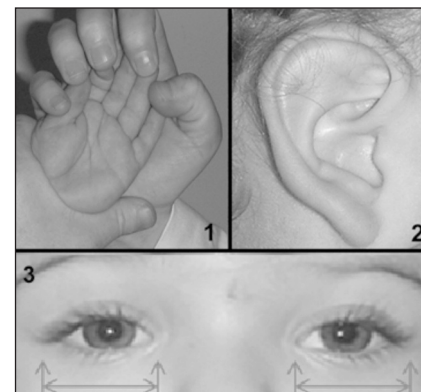


Figura 2. 1. Particolare conformazione della plica palmare "a mazza da hockey"; 2. Aspetto a "binario ferroviario" della cartilagine dell'antelice auricolare; 3. Misurazione della lunghezza delle rime palpebrali.



Figura 3. Volti tipici di bambini con FASD seguiti presso il nostro ambulatorio.

orientare correttamente anche lo sviluppo della faccia<sup>12</sup>.

L'identificazione delle tre principali alterazioni facciali, tipiche della FASD, può essere effettuata utilizzando alcune guide standard di riferimento, come quelle di labbra e filtro labiale e mediante l'ausilio dei nomogrammi dei percentili di crescita staturale-ponderale, delle rime palpebrali, delle distanze interpupillari e intercantali e del filtro, per la cui rilevazione è necessario munirsi di un righello rigido, possibilmente trasparente<sup>13</sup> (Figura 2).

I parametri dismorfologici devono essere rilevati a tutte le età, pur sapendo che la facies dei soggetti affetti da FAS rimarrà sostanzialmente inalterata 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. La diagnosi dismorfologica non è semplice e richiede attenzione ed esperienza. È importante comunque che il pediatra tenga presente la possibilità di un danno fetale alcol-correlato e sia allertato a verificare anche i parametri dismorfologici (Figura 3).

#### Difetti congeniti strutturali

I difetti congeniti strutturali comprendono anomalie dei vari organi interni.

- **Cuore** (25-50%): con difetti inter-atriali o inter-ventricolari, anomalie conotruncali 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 della segmentazione vertebra-

le con fusione delle vertebre cervicali (50%), anchilosi delle grosse articolazioni, scoliosi (15%).

- **Orecchie**: con ipoacusia mista (90%) o neurosensoriale (30%).
- **Occhi**: con microftalmia, strabismo, ptosi palpebrale e anomalie vascolari retiniche con difetto visivo associato.
- **Denti**: con carie frequenti, palato ogivale e malocclusione di classe III con la crescita.

#### Anomalie dismorfiche minori

Oltre alle già citate anomalie facciali possono essere presenti unghie ipoplasiche, brevità e clinodattilia del V dito, camptodattilia, plica palmare a "mazza da hockey" e pectus excavatum/carinatum<sup>14</sup>.

#### 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<sup>15</sup>. Gli effetti neuropsicologici dell'esposizione prenatale all'alcol sono clinicamente significativi anche in assenza del quadro completo della FAS. Infatti un recente studio dimostra che circa il 70% dei bambini con elevata esposizione prenatale all'alcol presenta deficit neurocomportamentali isolati. E che i bambini con FASD spesso presentano anche quadri di ADHD, condizione specifica che va differenziata clinicamente<sup>16</sup>.

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 totale, della sostanza grigia e della sostanza bianca, e una disorganizzazione del SNC, con specifiche anomalie strutturali di aree vulnerabili all'alcol quali corpo calloso (agenesia, ipoplasia), corteccia cerebrale (riduzione dello spessore), cervelletto, nucleo caudato e ippocampo, che sono state correlate con le *alterazioni funzionali*<sup>17</sup>. Infatti l'ipoplasia del verme del cervelletto comporta il deficit motorio, le anomalie del corpo calloso provocano le difficoltà attentive, esecutive e verbali, mentre quelle dell'ippocampo determinano i deficit di memoria e di apprendimento; le anomalie dei nuclei della base correlano con i deficit delle funzioni esecutive e l'ispessimento della corteccia frontale con il deficit di apprendimento verbale, quello della corteccia parietale con il deficit del linguaggio e quello della corteccia occipitale con i deficit visuo-spaziali<sup>18</sup>. Questi disturbi cognitivi e di comportamento, che non possono essere spiegati con una predisposizione genetica o semplicemente con un ambiente familiare e sociale disagiato, sono inizialmente aspecifici, ma con la crescita si fanno sempre più focalizzati e variamente combinati tra loro<sup>19</sup>.

Lo spettro dei deficit cognitivi e comportamentali osservati nei bambini affetti da FASD è molto ampio. Tra i deficit cognitivi quelli più comuni sono i disturbi dell'attenzione e le difficoltà linguistiche; la valutazione neuropsicologica ha evidenziato infatti problemi di produzione del linguaggio ma soprattutto di comprensione. Nonostante l'abuso di alcol durante la gravidanza sia la prima causa di ritardo mentale di origine non genetica, la maggior parte dei soggetti con FASD non presenta un ritardo intellettivo ma un punteggio medio di Quoziente Intellettivo (QI) ai limiti inferiori della norma (punteggio medio QI=70). Nei bambini con FAS completa, però, i deficit intellettivi tendono a essere più gravi<sup>20</sup>. Tuttavia, sono state trovate correlazioni tra il difetto alla WISC (*Wechsler Intelligence Scale for Children*) e le difficoltà nella lettura, nell'apprendimento, in particolare di concetti astratti (matematica, nozioni metafisiche) e nella memoria sia visuo-

spaziale che verbale, nella componente a breve e in quella a lungo termine.

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

Tra i disturbi funzionali vanno annoverati i segni neurologici quali: spasticità, asimmetrie nei riflessi e, soprattutto, crisi convulsive, la cui incidenza può variare dal 3% al 21%. Necessaria è la conferma con EEG che può documentare forme epilettiche sia focali che generalizzate; i bambini con diagnosi di FASD ed epilessia vanno monitorati tramite follow-up con EEG e trattati in base alla gravità del quadro<sup>21</sup>.

## CRITERI CLINICI DI DIAGNOSI

Per poter individuare bambini con sospetta fetopatia alcolica tra i suoi assistiti, il pediatra deve valutare con l'anamnesi eventuali fattori di rischio materni quali: episodi di intossicazione alcolica o di crisi di astinenza, problemi legali e/o sociali legati all'uso di alcol, condotte pericolose sotto l'effetto dell'alcol, problematiche di salute correlate all'abuso di alcol o di altre sostanze tossiche, esistenza di epatopatie o di anemia megaloblastica. È stato inoltre osservato che il rischio sembra aumentare nei figli di madri bevtrici con più di 25 anni con più figli e che hanno continuato a bere durante tutto il periodo fertile, al punto che è più probabile che il figlio affetto da FASD sia l'ultimogenito. Questo a riprova del fatto che, negli anni, queste madri sono sempre meno attente all'utilizzo di alcol in gravidanza o comunque non sono consapevoli del rischio teratogeno associato al bere anche moderato. Naturalmente hanno un loro peso rilevante anche i fattori sociali quali il basso reddito, la disoccupazione, lo stato di marginalità sociale, i fattori psicologici come la scarsa autostima, la depressione, le disfunzioni sessuali e i fattori familiari

come la tolleranza dei familiari riguardo all'uso di alcol, la convivenza con un partner alcolizzato, una storia personale di legami instabili e di figli dati in adozione per l'incapacità di crescerli.

La diagnosi clinica di fetopatia alcolica è possibile grazie a segni specifici che possono variare con la crescita del bambino.

In epoca neonatale si può sospettare la FASD/FAS in presenza di un **nato 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 a partire dall'inizio dell'età scolare perché, oltre al difetto di crescita e ai segni dismorfici del volto, nei primi anni di vita si evidenzia un grado variabile di **ritardo neuro-psicomotorio** e negli anni seguenti i **disturbi del comportamento** e il **deficit di attenzione con iperattività**.

Nell'adolescenza, ai segni clinici già riscontrati in età pediatrica, si possono sommare una serie di problematiche neuro-comportamentali con importanti effetti negativi nella vita privata e sociale del paziente, quali: incapacità a sviluppare una reale autonomia, esperienza scolastica fallimentare, problemi con la legge, isolamento sociale, comportamento sessuale inappropriato e, successivamente, problemi di inserimento lavorativo<sup>22</sup>.

Per la mancanza di test genetici o biochimici di conferma diagnostica, l'anamnesi è decisiva per identificare un soggetto affetto da FASD la cui diagnosi si basa sull'accertamento del 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 può escludere la diagnosi, che va formalizzata seguendo le due linee guida utilizzate universalmente: The Canadian Diagnostic Guidelines e i criteri IOM revisionati (*Tabella I*)<sup>23</sup>.

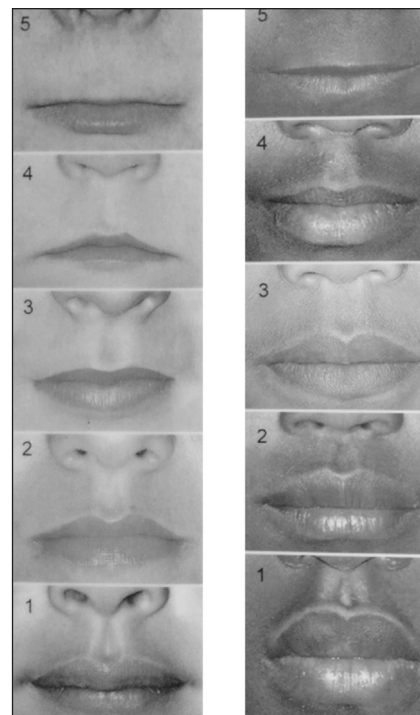
Queste si basano sull'approccio multidisciplinare alla diade madre-bambino e, in particolare, sono volte ad analizzare tre aspetti essenziali della sindrome: le anomalie morfologiche del neonato, lo sviluppo neuropsicologico,

intellettuale e sociale del bambino, e i fattori di rischio materni.

## PERCORSO DIAGNOSTICO

L'approccio clinico al bambino con sospetta FASD prevede la valutazione dei segni dismorfici e dello sviluppo somatico e psicomotorio. La definizione dei segni dismorfici richiede che vengano eseguite precise misurazioni della lunghezza delle fessure palpebrali e del filtro mentre lo sviluppo somatico si valuta misurando peso, altezza e circonferenza cranica. Tutti questi dati sono patologici se risultano al di sotto 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* (*Figura 4*).

Una volta sospettato un quadro sindromico compatibile, è bene cercare di ottenere la conferma dell'assunzione materna di alcol in gravidanza o la presenza di fattori di rischio come, ad esempio, l'adozione del bambino da Paesi dell'Est Europa. Si procede a ri-



**Figura 4.** Guida di riferimento per labbra e philtrum. I numeri 4 e 5 sono quelli riscontrati nei soggetti FASD.

<b>CRITERI DIAGNOSTICI DELLA SINDROME FETO-ALCOLICA (IOM REVISIONATI)</b>	
<b>FAS di tipo I</b> (richiesti tutti i parametri)	A. Conferma assunzione materna di alcol in gravidanza B. Presenza di due o tre anomalie facciali tra: • Rime palpebrali brevi (< 10° percentile) • Labbro superiore sottile (score 4 o 5) • Filtro lungo e piatto (score 4 o 5) C. Ritardo di crescita pre e post-natale (statura e/o peso < 10° percentile) D. Microcefalia o anomalie strutturali cerebrali
<b>FAS di tipo II</b>	A. Mancata conferma di assunzione materna di alcol in gravidanza B, C, D come tipo I
<b>FAS parziale o di tipo III</b> (richiesti tutti i parametri)	A. Conferma di assunzione materna di alcol in gravidanza B. Presenza di due o tre anomalie facciali tra: • Rime palpebrali brevi (< 10° percentile) • Labbro superiore sottile (score 4 o 5) • Filtro lungo e piatto (score 4 o 5) C. Presenza di una delle seguenti caratteristiche: • Ritardo di crescita pre e/o post-natale • Alterazioni a carico del SNC • Anomalie cognitive o comportamentali
<b>FAS parziale di tipo IV</b>	A. Mancata conferma di assunzione materna di alcol in gravidanza B, C come PFAS di tipo III
<b>ARBD</b> (richiesti tutti i parametri)	A. Conferma di assunzione materna di alcol in gravidanza B. Presenza di due o tre anomalie facciali tra: • Rime palpebrali brevi (< 10° percentile) • Labbro superiore sottile (score 4 o 5) • Filtro lungo e piatto (score 4 o 5) C. Difetti congeniti strutturali (uno o più a carico di cuore, reni, scheletro, orecchie, occhi e anomalie minori, vedi testo)
<b>ARND</b> (richiesti tutti i parametri)	A. Conferma di assunzione materna di alcol in gravidanza B. Almeno uno dei seguenti: • Difetto di crescita e morfologia cerebrale • Anomalie cognitivo-comportamentali analoghe alla FAS parziale

Tabella I. Da voce bibliografica 23, modificata.

<b>DIAGNOSI DIFFERENZIALE DEI SEGNI ASSOCIATI CON LA FASD</b>	
<b>Segni clinici</b>	<b>Sindromi</b>
<b>Appiattimento del filtro</b>	Sindrome di Cornelia de Lange Sindrome di Floating-Harbor Displasia geleofisica Sindrome di Opitz Embriopatia da toluene
<b>Assottigliamento del labbro superiore</b>	Sindrome di Miller-Dieker Sindrome da valproato Displasia geleofisica Sindrome di Cornelia de Lange Embriopatia da toluene
<b>Rime palpebrali brevi</b>	Displasia campomelica Sindrome di DiGeorge Sindrome di Dubowitz Sindrome FG Effetti sul feto della fenilchetonuria materna Sindrome oculodentodigitale Sindrome di Opitz Sindrome trisomia 18 Sindrome di Williams Sindrome velocardiofacciale Embriopatia da toluene

Tabella II

cercare difetti congeniti associati mediante test eseguibili in età diverse, quali le ecografie di encefalo, cuore e addome, l’Rx dello scheletro e l’eventuale RMN dell’encefalo, l’EEG, il test audiometrico e l’esame della vista.

I test genetici di screening, come l’esame del cariotipo e l’array-CGH, vanno comunque eseguiti in caso di ritardo mentale con anomalie congenite multiple per escludere malattie genetiche che presentino quadro clinico simile alla fetopatia alcolica.

Una volta maturato un ragionevole sospetto diagnostico, occorre eseguire i test psicometrici specifici, volti a indagare i diversi domini funzionali, quali il Raven, che valuta l’abilità di ragionamento astratto non verbale, il Rustioni per la comprensione verbale, il DBD e il PBCL-36 per il comportamento e la capacità di risolvere i problemi, al fine di confermare la diagnosi, programmare l’intervento riabilitativo e il follow-up clinico assistenziale più opportuno. È evidente che il pediatra può prescrivere questi test anche in prima battuta di fronte a un bambino che presenti problematiche di sviluppo psico-motorio non necessariamente legate a esposizione alcolica prenatale.

Poiché la diagnosi di FAS è eminentemente clinica, è indispensabile escludere altre condizioni poli-malformative con facies dismorfica. È utile quindi elencare le possibili *diagnosi differenziali* delle singole anomalie facciali tipiche della FASD, quali rime palpebrali brevi, assottigliamento del labbro superiore e appiattimento e allungamento del *philtrum*, anche se nessuna delle sindromi citate presenta la triade completa (Tabella II).

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 quali la sindrome BPES (blefarofimosi-ptosi-epicanto inverso), le sindromi di Aarskog, di Cornelia de Lange, di Dubowitz, di Noonan e di Williams, nonché con l’esposizione fetale agli anticonvulsivanti, al toluene, e con l’iperfenilalaninemia materna. Infatti una diagnosi di FASD in un bambino con disabilità non può essere

posta automaticamente per il solo fatto che la madre abbia assunto alcol in gravidanza e, specie se questa conferma manca, la diagnosi di FASD deve essere posta come *diagnosi di esclusione* (Tabella III).

In Italia la FAS è classificata tra le malattie rare e il DM 279 del 18/5/2000 ha assegnato a questa condizione il **codice di esenzione: RPO040**.

## TERAPIE E INTERVENTI RIABILITATIVI

I bambini affetti da fetopatia alcolica presentano frequentemente disordini del neuro-sviluppo, in particolare, nella popolazione italiana di bambini con FASD i soggetti con ARND rappresentano circa il 90%, pertanto si comprende l'importanza diagnostica del profilo comportamentale. Questo nella FASD è specifico e consente di individuare i bambini affetti anche quando non presentano i caratteristici segni dismorfici<sup>24</sup>. Il pediatra deve quindi sospettare anche la possibilità di FASD nei bambini iperattivi, spesso frettolosamente attribuiti all'ADHD oppure a deficit specifici già illustrati, e procedere agli opportuni accertamenti al fine di avviarli al percorso riabilitativo. In presenza di uno dei quadri clinici dello spettro dei disordini feto-alcolici, si consiglia di effettuare un programma di follow-up clinico, in genere a cadenza annuale, volto a indagare il quadro dismorfológico, i parametri di crescita, l'acquisizione delle tappe di sviluppo fisico e neurologico e le altre problematiche presentate dal bambino al momento della diagnosi (Tabella IV)<sup>25</sup>.

Di fondamentale importanza è la pianificazione di un intervento psicoeducativo a orientamento cognitivo e comportamentale, volto soprattutto a migliorare gli aspetti legati all'attenzione, alla comunicazione, al gioco, alle abilità sociali, alla comprensione, alla gestione delle emozioni e alle abilità motorie. Questo lavoro necessita delle competenze di un team multidisciplinare composto da pediatra, genetista clinico, neuropsichiatra infantile, logopedista, neuropsicomotricista, e da tutte le altre figure che possono essere di supporto al bambino e alla famiglia. Cruciale, inol-

DIAGNOSI DIFFERENZIALE FASD-ALTRE SINDROMI		
Sindrome	Segni comuni alla FASD	Caratteri differenziali
Sindrome di Aarskog	Naso piccolo a sella, narici anteverse, philtrum ampio, ipertelorismo	Faccia rotonda, ptosi palpebrale, 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 assottigliato	Micrognazia, fontanella anteriore aperta, anomalie dei capelli, restringimento bifrontale
Sindrome fetale da Dilantiin	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

Tabella III

FOLLOW-UP CLINICO DELLA SINDROME FETO-ALCOLICA	
Valutazione specialistica/esame strumentale	Cadenza
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 ed EEG	Alla diagnosi, successivamente a seconda dell'andamento delle problematiche
Valutazione oculistica	Alla diagnosi, successivamente biennale
Valutazione ortopedica/fisiatrica	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)

Tabella IV. Da voce bibliografica 25, modificata.

tre, sarà il ruolo svolto dai genitori, per i quali si suggerisce un percorso di *parent training*, così da trasferire loro una serie di competenze pratiche relative alla gestione delle difficoltà che il bambino presenta e che, quanto prima intraprese, possono favorire lo sviluppo di nuove abilità nelle varie aree evolutive. Ad oggi non è stata ancora messa a punto una strategia di intervento multidisciplinare mirata al sostegno del bambino affetto da problemi alcol-correlati, ma molti studi sono rivolti a questo sco-

po. Dal punto di vista clinico, sicuramente il problema è complesso e per effettuare una corretta diagnosi di fetopatia alcolica è necessaria una preparazione specifica che andrebbe sostenuta da attività formative mirate. Nell'immediato, il pediatra potrà contribuire alla prevenzione avvertendo la madre di un bambino con sospetta fetopatia alcolica che, in caso di futura gravidanza, dovrà evitare del tutto l'uso di alcol, visto che ad oggi non si conosce una soglia di consumo priva di rischi per il feto.

## MESSAGGI CHIAVE

- La sindrome fetto-alcolica (FAS) è una condizione malformativa complessa, dovuta all'effetto teratogeno dell'alcol consumato durante la gravidanza. L'uso di alcol materno in gravidanza è la più frequente causa prevenibile di ritardo mentale nell'infanzia.
- Gli effetti dell'alcol sul feto variano dall'aborto a uno spettro di manifestazioni cliniche definito FASD (*Fetal Alcohol Spectrum Disorders*), che comprende la FAS parziale (PFAS), i difetti congeniti neonatali associati all'alcol e i disturbi dello sviluppo neurologico associati all'alcol fino alla patologia più grave che è la cosiddetta *Fetal Alcohol Syndrome* (FAS).
- L'assenza del dato di assunzione di alcol in gravidanza, molto spesso difficile da ottenere per il senso di colpa delle madri, non può escludere la diagnosi, che va formalizzata seguendo le due linee guida utilizzate universalmente.
- Il quadro clinico classico è caratterizzato dalla triade: 1) ritardo di crescita; 2) anomalie cranio-facciali (rime palpebrali brevi, filtro naso-labiale allungato e appianato, e labbro superiore sottile); 3) segni di disfunzione del sistema nervoso centrale.
- L'alterazione strutturale principale della FASD è la *microcefalia*, spesso ac-

- compagnata da uno scarso accrescimento complessivo.
- Gli effetti neuropsicologici dell'esposizione prenatale all'alcol sono clinicamente significativi anche in assenza del quadro completo della FAS.
- Tra i deficit cognitivi quelli più comuni sono i disturbi dell'attenzione e le difficoltà linguistiche.
- Frequenti sono i deficit nelle funzioni esecutive (ragionamento per gradi, pianificazione, soluzione di problemi) e i disturbi del comportamento (difficoltà di assumere un contegno appropriato, labilità, scarso rendimento scolastico e interazione sociale carente), che pregiudicano enormemente l'adattamento sociale.
- Tra i disturbi funzionali vanno annoverati i segni neurologici quali: spasticità, asimmetrie nei riflessi e, soprattutto, crisi convulsive, la cui incidenza può variare dal 3% al 21%.
- Poiché la diagnosi di FAS è eminentemente clinica, è indispensabile escludere altre condizioni poli-malformative con facies dismorfica.
- Di fondamentale importanza è la pianificazione di un intervento psicoeducativo a orientamento cognitivo e comportamentale che richiede un approccio multidisciplinare.

10. May PA, Fiorentino D, Phillip Gossage J, et al. Epidemiology of FASD in a province of Italy. Prevalence and characteristics of children in a random sample of schools. *Alcohol Clin Exp Res* 2006;30(9):1562-75.
11. Koren G, Nulman I, Chudley AE, Looke C. Fetal alcohol spectrum disorder. *CMAJ* 2003;169(11):1181-5.
12. Johnston MC. The neural crest in abnormalities of the face and brain. *Birth Defects Orig Artic Ser* 1975;11(7):1-18.
13. Tarani L, Liberati N, Fiochi M, et al. La sindrome fetto-alcolica. *Area Pediatrica* 2011;12(1):29-32.
14. Chávez GF, Cordero JF, Becerra JE. Leading major congenital malformations among minority groups in the United States, 1981-1986. *MMWR CDC Surveill Summ* 1988;37(3):17-24.
15. Mattson SN, Riley EP. A review of the neurobehavioral deficits in children with fetal alcohol syndrome or prenatal exposure to alcohol. *Alcohol Clin Exp Res* 1998;22(2):279-94.
16. Mattson SN, Roesch SC, Glass L, et al. Further development of a neurobehavioral profile of fetal alcohol spectrum disorders. *Alcohol Clin Exp Res* 2013;37(3):517-28.
17. Treit S, Zhou D, Lebel C, Rasmussen C, Andrew G, Beaulieu C. Longitudinal MRI reveals impaired cortical thinning in children and adolescents prenatally exposed to alcohol. *Hum Brain Mapp* 2014;35(9):4892-903.
18. Norman AL, Crocker N, Mattson SN, Riley EP. Neuroimaging and Fetal Alcohol Spectrum Disorders. *Dev Disabil Res Rev* 2009;15(3):209-17.
19. Mattson SN, Riley EP. Prenatal exposure to alcohol: What the images reveal. *Alcohol Health & Research World* 1995;19(4):273-7.
20. Coriale G, Fiorentino D, Scalesse B, Di Lauro F, Romeo M, Ceccanti M. Disturbi neuro-comportamentali: diagnosi e trattamento. In: "Donna e alcol: aggiornamenti in tema di ricerca clinica e preclinica". A cura di Mancinelli R, Fidente AM, Draisci R. *Rapporti ISTISAN* 13/36; pag. 49-59.
21. Nicita F, Verrotti A, Pruna D, et al. Seizures in fetal alcohol spectrum disorders: Evaluation of clinical, electroencephalographic, and neuroradiologic features in a pediatric case series. *Epilepsia* 2014;55(6):e60-6.
22. Little BB, Snell LM, Rosenfeld CR, Gilstrap LC 3rd, Gant NF. Failure to recognize fetal alcohol syndrome in newborn infants. *Am J Dis Child* 1990;144(10):1142-6.
23. Hoyme HE, May PA, Kalberg WO, et al. A practical clinical approach to diagnosis of fetal alcohol spectrum disorders: clarification of the 1996 Institute of Medicine Criteria. *Pediatrics* 2005;115(1):39-47.
24. 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.
25. Cassidy SB, Allanson JE (Eds). *Management of genetic syndromes*. 3rd ed. Hoboken, NJ: Wiley-Blackwell, 2010.

### Indirizzo per corrispondenza:

Luigi Tarani  
e-mail: [luigi.tarani@uniroma1.it](mailto:luigi.tarani@uniroma1.it)

### Bibliografia

1. Mancinelli R. Salute nel bambino a esposizione alcolica. *Medico e Bambino* 2011;30(9):565-70.
2. Lemoine P, Harousseau H, Borteyru JP, Menuet JC. Children of alcoholic parents-observed anomalies: discussion of 127 cases. *Ther Drug Monit* 2003;25(2):132-6.
3. Jones KL, Smith DW, Ulleland CN, Streissguth P. Pattern of malformation in offspring of chronic alcoholic mothers. *Lancet* 1973;1(7815):1267-71.

4. Jones KL, Smith DW. Recognition of the fetal alcohol syndrome in early infancy. *Lancet* 1973;302(7836):999-1001.
5. Clarren SK, Smith DW. The fetal alcohol syndrome. *N Engl J Med* 1978;298(19):1063-7.
6. Health Canada. Joint Statement: Prevention of fetal alcohol syndrome (FAS) fetal alcohol effects (FAE) in Canada, 1996.
7. Roberts G, Nanson J. Best practices: Fetal Alcohol Syndrome/Fetal Alcohol Effects and the effects of other substance use during pregnancy. Ottawa: Health Canada, 2000.
8. May PA, Gossage JP, Kalberg WO, et al. Prevalence and epidemiologic characteristics of FASD from various research methods with an emphasis on recent in-school studies. *Dev Disabil Res Rev* 2009;15(3):176-92.
9. Garcia-Algar O, Kulaga V, Gareri J, et al. Alarming prevalence of fetal alcohol exposure in a Mediterranean city. *Ther Drug Monit* 2008;30(2):249-54.