

Spettro dei Disturbi Feto Alcolici (FASD) e Sindrome Alcolica Fetale (FAS)

Prevenire, riconoscere, trattare

24 gennaio 2022



SINDROME FETO ALCOLICA E SPETTRO DEI DISTURBI FETO ALCOLICI:
DEFINIZIONE INQUADRAMENTO DIAGNOSTICO ED EPIDEMIOLOGIA

Simona Pichini
Unità di Farmacotossicologia Analitica
Centro Nazionale Dipendenze e Doping
ISTITUTO SUPERIORE DI SANITA'
Roma



ISTITUTO SUPERIORE DI SANITA'
Roma

FASD e FAS: definizioni

- Il termine **FASD**, acronimo dell'inglese «**Fetal Alcohol Spectrum Disorders**» (**Spettro dei Disordini Feto Alcolici**) descrive lo spettro degli effetti che si possono manifestare in una persona la cui madre ha consumato bevande alcoliche durante la gravidanza
- La forma più grave e clinicamente riconoscibile di FASD è denominata «**Fetal Alcohol Syndrome**» (**FAS**)
- In Italia non c'è una modalità univoca per tradurre i termini FASD e FAS, è quindi possibile trovare diverse denominazioni

Spettro dei Disordini Feto Alcolici (FASD): note storiche

- Gli effetti dell'alcol in gravidanza sono stati descritti per la prima volta in letteratura scientifica in Francia da Paul Lemoine (1968) e in seguito negli USA da Jones and Smith (1973), che coniarono il termine "**Fetal Alcohol Syndrome (FAS)**"

Lemoine, 1968, Ouest Medical; Jones, 1973, Lancet

- Clarren e Smith (1978) sostennero che l'esposizione fetale all'alcol fosse la **causa di ritardo mentale** di questi bambini

Clarren and Smith, 1978, N Engl J Med

- Da allora, studi sempre più numerosi, hanno permesso di definire meglio i disordini correlati all'esposizione fetale all'alcol, denominati "**Fetal Alcohol Spectrum Disorders**" (FASD)

Streissguth, 2000, Semin Clin Neuropsychiatry

FASD: un termine ombrello

- Il termine FASD è un **termine “ombrello”** che contiene varie espressioni delle possibili disabilità
- Le alterazioni del Sistema Nervoso Centrale comportano danni **difficili da identificare**, che possono subire modificazioni nella crescita o essere **confuse con altre patologie**
- Le manifestazioni cliniche della FASD possono avere gradi diversi di **gravità**

Pichini, 2020, ISS; SAMHSA, 2014



Suscettibilità individuale e danno dose correlato

- Non esiste una quantità di alcol «sicura» in gravidanza, esiste un **danno dose correlato**. I danni possono manifestarsi durante tutto il periodo della gravidanza
- Il motivo della **diversa suscettibilità** agli effetti dell'alcol non è ancora noto. Esistono dei **fattori di rischio** che aumentano la possibilità di sviluppare la FASD
- La FASD è **evitabile al 100% non consumando bevande alcoliche** in gravidanza o quando si desidera concepire un figlio



Conseguenze dell'uso di alcol in relazione all'epoca della gravidanza

Il consumo di bevande alcoliche:

- nel **primo trimestre di gravidanza** aumenta di **12 volte** le probabilità di dare alla luce un bambino con FASD rispetto a chi non consuma alcol
- nel **primo e nel secondo trimestre** aumenta la probabilità di **61 volte**
- nel corso di tutta la gravidanza aumenta la probabilità di **65 volte**

May, 2013, Alcohol Depend

Il consumo di alcol in gravidanza: alcuni dati

- Si stima che **circa il 10% delle donne a livello mondiale** assuma alcol in gravidanza con differenze importanti tra i vari stati

Popova, 2017, Lancet Glob Health

- **In Italia** (dati rilevati dal **Sistema di sorveglianza sui determinanti di salute nella prima infanzia**, indagine 2018-2019) il 19,7% delle donne intervistate ha dichiarato di aver assunto bevande alcoliche almeno 1-2 volte al mese durante la gravidanza: tra lo 0,6% e il 2,2% ha assunto alcol due o più volte a settimana

https://www.epicentro.iss.it/sorveglianza02anni/pdf/novembre2019/Sintesi_Risultati_Convegno_Sorveglianza_Bambini_0-2_anni.pdf

Esposizione prenatale all'alcol in Italia: rilevazione dei biomarcatori

Uno studio del 2011 ha valutato in 7 città italiane l'esposizione prenatale all'etanolo determinando gli esteri etilici degli acidi grassi (FAEE) e l'etilglucuronide (EtG) in 607 campioni di meconi neonatali.

La proporzione complessiva di neonati esposti all'etanolo materno è stata del 7,9%.

Pichini, 2012, Alcohol Clin Exp Res

% newborns prenatally exposed to maternal ethanol in different Italian Cities:

Roma- 29.4%

Reggio Emilia- 10.6%

Crotone- 6.2%

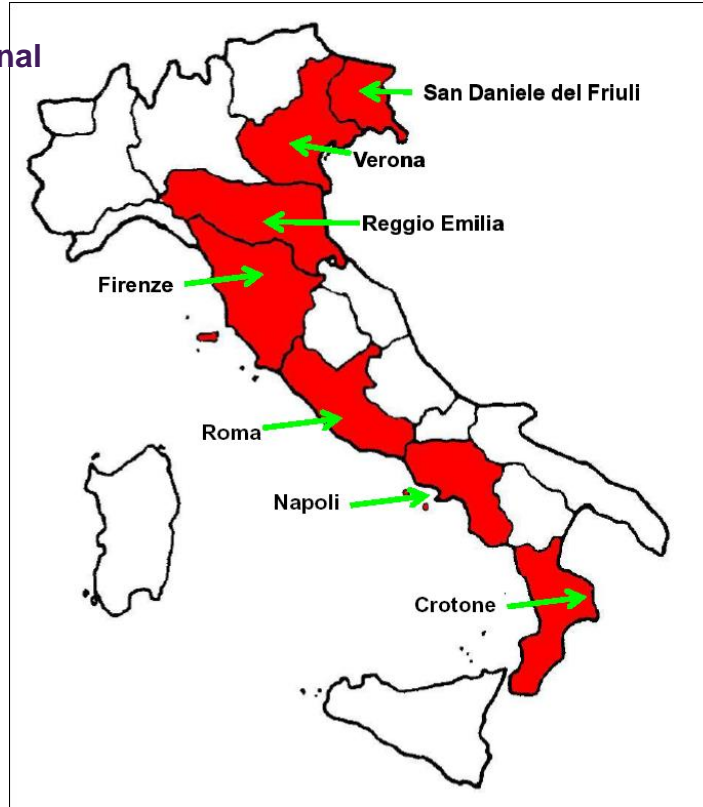
Firenze- 5.0%

Napoli- 4.9%

San Daniele del Friuli- 4.0%

Verona- 0%

Overall: 7.9% newborns prenatally exposed to maternal ethanol



FAS: Sindrome Feto Alcolica

È la **sindrome pienamente espressa**, caratterizzata da:

- **ritardo nella crescita** prenatale e/o postnatale
- danni del **Sistema Nervoso Centrale**
- **malformazioni**
- **disabilità secondarie** (adolescenza/età adulta)

È considerata come una **delle maggiori cause di disabilità prevenibile di tipo cognitivo non genetico** nel mondo occidentale

Elliott, 2008, HSAC Report; Bazzo, 2011, Università degli Studi di Trieste

Neuroimaging e danno cerebrale nella FASD

- I deficit **neurocomportamentali** che presentano i soggetti esposti all'alcol in gravidanza potrebbero essere in relazione a danni organici cerebrali in alcune aree specifiche del cervello, come è evidenziato da alcuni studi attraverso le tecniche di neuroimmagine
- Studi con la **Risonanza Magnetica per Imaging (MRI)** hanno riportato, oltre alla riduzione del volume cerebrale e alterazioni di diverse aree, una ridotta connettività funzionale tra strutture corticali e strutture di materia grigia profonda

Donald, 2015, Acta Neuropsychiatr

FASD/FAS: immagini



Devono essere presenti tutte le seguenti anomalie per la diagnosi di FAS:

- (1) Fessura delle palpebre breve ($\leq 3^{\text{a}}$ percentile)
- (2) Filtro appiattito (Grado IV o V della guida Labbra-Filtro)
- (3) Labbro superiore sottile (Grado IV o V della guida Labbra-Filtro)

In caso di FASD tali anomalie possono anche essere assenti.



Misurazione della lunghezza dell'occhio



Misura con un punto di riferimento



Misura con centimetro



Guida labbra-filtro

©Mirjam Landgraf, Ludwig-Maximilians-University of Munich

© Susan Astley University of Washington.

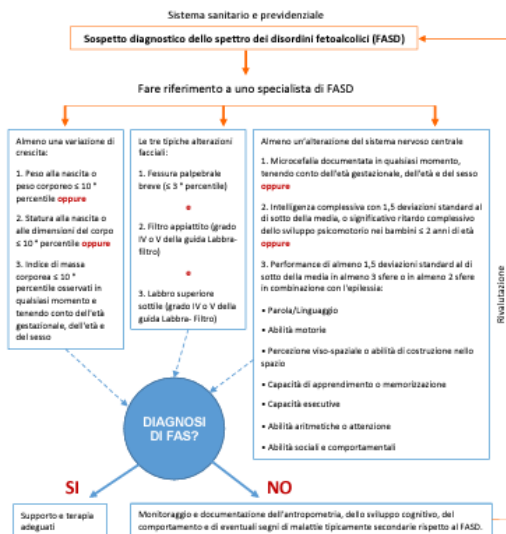
FASD, una disabilità invisibile o trasparente: linee guida

Attualmente **non c'è uniformità sulle linee guida** per la diagnosi di

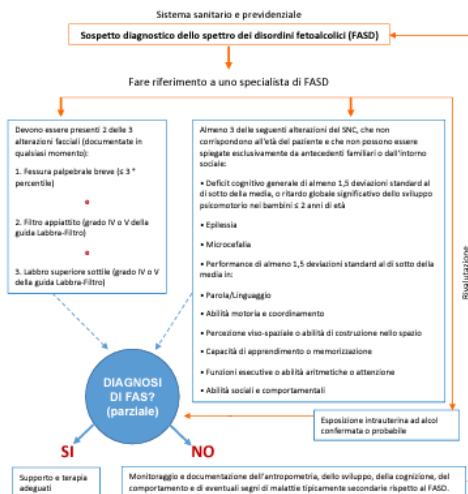
FASD Nel corso degli anni ne sono state proposte diverse:

- Institute of Medicine Guidelines (1)
 - 4-Digit Diagnostic Code (2)
 - **Hoyme Updated Clinical Guidelines (3)**
 - Canadian FASD Guidelines (4)
 - Centre for Disease Control Guidelines (5)
 - British Medical Association Guidelines (6)
 - Australian Guide to the diagnosis of FASD (7)
-

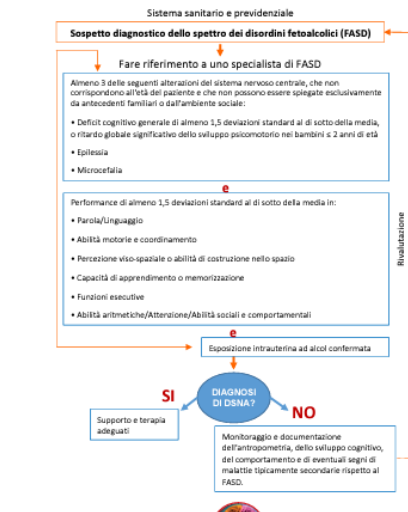
ALGORITMO - DIAGNOSI DELLA SINDROME FETOALCOLICA



ALGORITMO - DIAGNOSI DELLA SINDROME ALCOLICA FETALE PARZIALE



ALGORITMO - DIAGNOSI DEL DISTURBO DELLO SVILUPPO NEUROLOGICO ALCOL CORRELATO



Incidenza e prevalenza

È impossibile identificare direttamente alla nascita tutti i bambini che hanno danni da esposizione fetale all'alcool («incidenza»)

Pertanto, per stimare la presenza della FASD nella popolazione viene utilizzata la “prevalenza”, che normalmente è intesa come **proporzione di soggetti che hanno avuto danni misurabili da esposizione fetale in una data popolazione in un dato momento** (solitamente in età scolare)

La prevalenza della FASD nel mondo 1/2

La **Sindrome Feto Alcolica** è stata stimata tra lo 0,5 e i 3 casi su 1000 nati vivi nella maggior parte delle popolazioni, con alcune comunità che hanno tassi più alti

Stratton, 1996, National Academy Press

Più recentemente è stata stimata una prevalenza della FAS a livello mondiale di **1,46 ogni 1.000 persone:**

- nascerà un bambino con FAS ogni 67 donne che avranno consumato etanolo in gravidanza
- nel mondo nascono ogni anno 119.000 bambini con FAS

Popova, 2017, Lancet Glob Health

La prevalenza della FASD nel mondo 2/2

L'intero spettro della FASD è stimato intorno ai 9 casi su 1000 nati vivi, quindi circa l'1% della popolazione globale

Sampson, 1997, Teratology

Stime più recenti su bambini in età scolare riferiscono una prevalenza più alta, che oscilla tra il 2% e il 5% negli Stati Uniti e in alcuni paesi dell'Europa Occidentale

May, 2009, Dev Disabil Res Rev

La prevalenza della FASD in Italia: gli studi del Lazio

Uno studio realizzato su 543 bambini di scuola primaria in due province del Lazio ha rilevato una prevalenza:

- di FAS tra il 3,7 ed il 7,4 per 1000 nati vivi
- di **FASD** tra il **20,3 ed il 40,5** per 1000 nati vivi

May, 2006, Alcohol Clin Exp Res

Uno studio successivo effettuato dallo stesso team su 976 bambini, ha evidenziato una prevalenza più elevata rispetto al precedente:

- tra il 4,0‰ e il 12,0‰ di FAS
- tra 18,1‰ e il 46,3 ‰ di FAS parziale

May, 2011, IntJ EnvironResPublic Health

FASD: variabilità e criticità dei dati epidemiologici

- I dati epidemiologici sulla FASD e sulla FAS **sono molto variabili**
- Le stime spesso si rifanno a dati che provengono da **metodi di rilevazione differenti** e disomogenei, che possono portare, ad esempio, a situazioni di **sottostima** della reale diffusione della FASD o di **scarsa rappresentatività** della popolazione selezionata in un territorio nazionale
- I Paesi che hanno **livelli di consumo di alcol più elevati** riportano una maggiore presenza di casi di FASD

May, 2001, Alcohol Res Health; May, 2009, Dev Disabil Res Rev; Bax, 2015, Curr Dev Disord Rep

La prevalenza della FASD in popolazioni specifiche

Diversi studi hanno approfondito la presenza della FASD in **popolazioni specifiche**, in particolare bambini e adolescenti **in affidamento, adottati, in situazioni di tutela sociale**

Popova, 2019, Addiction

- Negli Stati Uniti, Astley e i colleghi hanno rilevato nei bambini in affido una prevalenza della FAS 10-15 volte maggiore rispetto alla popolazione generale
Astley, 2002, J Pediatr
- In Canada, secondo una meta-analisi, la prevalenza di FAS e FASD in bambini e giovani ospitati in strutture protette o in situazioni di tutela sociale è rispettivamente del 6% e del 16,9%

Lange, 2013, Pediatrics

La prevalenza della FASD tra le persone adottate

- In Europa, è stato rilevato che circa un bambino su due tra gli **adottati** da Paesi dell'Est ha la FASD: il 30% la FAS completa, il 14% la FAS parziale, il 9% ARND

Landgren, 2010, Pediatrics

- In **Italia**, su 422 bambini provenienti da **adozioni internazionali** valutati in un unico centro in Toscana, la FASD è risultata la condizione più frequente (n=30; 7,1%), in particolare nei bambini provenienti dalla Russia (25 su 52, 48,1%)

Totaro, 2018, J Travel Med

La prevalenza della FASD in popolazioni specifiche: difficoltà di diagnosi

Spesso, le persone in affidamento/adozione **non ricevono una diagnosi corretta**

Bakhireva, 2018, Alcohol

Uno studio su bambini e adolescenti adottati o in affidamento che facevano riferimento ad un centro di salute mentale negli USA ha rilevato che dei 156 che avevano i criteri per una diagnosi rientrante nello spettro della FASD, l'80% (125) non era mai stato diagnosticato come tale.

Chasnoff, 2015, Pediatrics

Prevenzione, diagnosi precoce e trattamento mirato dello spettro dei disturbi feto alcolici (Fetal Alcohol Spectrum Disorders, FASDs) e della sindrome feto alcolica (Fetal Alcohol Syndrome, FAS)

Simona Pichini, Centro Nazionale Dipendenze e Doping, Istituto Superiore di Sanità



CENTRO NAZIONALE
DIPENDENZE E DOPING

OBIETTIVO GENERALE

Promuovere la conoscenza sui rischi del consumo dell'alcol in gravidanza, sullo spettro dei disturbi feto alcolici (Fetal Alcohol Spectrum Disorder, FASD) e della sindrome feto alcolica (Fetal Alcohol Syndrome, FAS)

OS 1

Monitorare il reale consumo dell'alcol in gravidanza e della reale esposizione prenatale all'alcol materno

OS 2

Produrre e diffondere materiali informativi e operativi sul territorio nazionale per promuovere la prevenzione di FAS e FASD

OS 3

Formare i professionisti socio-sanitari sui del consumo dell'alcol in gravidanza

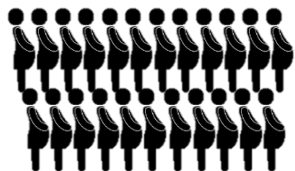


INTERVISTE
ALLE
GESTANTI

ANALISI
DEI
CAPELLI

ANALISI
DEL
MECONIO

CORSI
RESIDENZIALI E
CORSI FAD



2000
GESTANTI



2000
NEONATI


N.B. DUE POPOLAZIONI DIFFERENTI

QUESTIONARIO

RACCOLTA
CAMPIONI

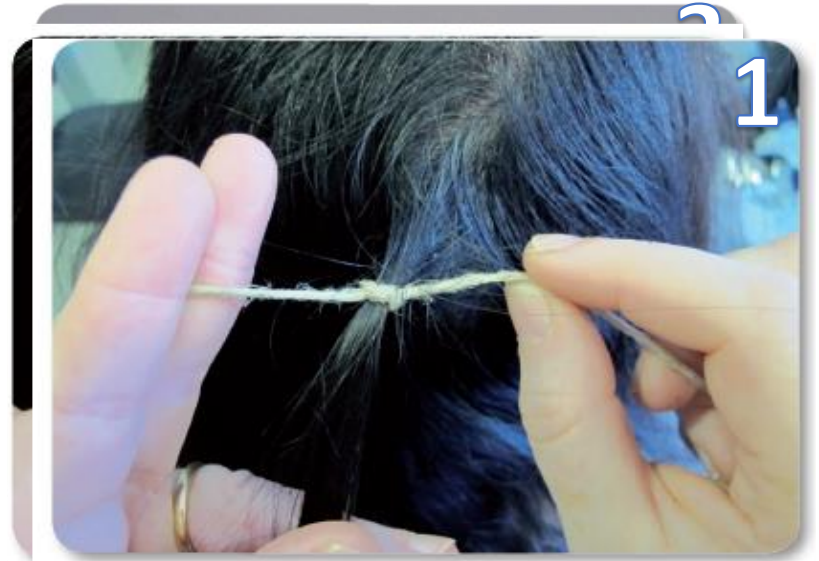
ANALISI
CAMPIONI

Modalità di campionamento dei capelli


ISTITUTO SUPERIORE DI SANITA'
Centro Nazionale Dipendenze e Doping

**QUESTIONARIO PER LA VALUTAZIONE DELLE
ABITUDINI ALIMENTARI E IL CONSUMO DI
BEVANDE ALCOLICHE DURANTE LA
GRAVIDANZA**

Data compilazione ____/____/____
Nome intervistatore _____
CODICE PAZIENTE:

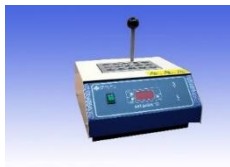


1. Arrotolare e stringere con uno filo una ciocca di capelli dello spessore di una matita o diverse ciocche più sottili dal vertice posteriore della testa.

Determinazione dell'EtG nei capelli



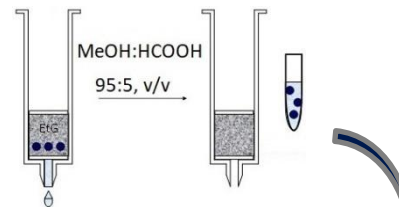
50 mg di capelli idrolisi overnight a 45°C



Estrazione in fase solida



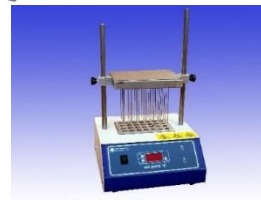
Eluizione e raccolta



GC-MS/MS



derivatizzazione con BSTFA a 70°C for 30 min





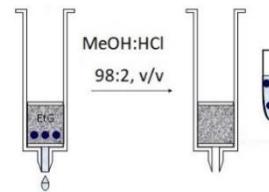
100 mg di meconio nel
sonicatore per 10 min a 40°C

Estrazione in fase solida



Determinazione dell'EtG nel meconio

Eluizione e raccolta



GC-MS/MS



derivatizzazione con BSTFA a
70°C for 30 min

Dati preliminari del monitoraggio nazionale sul consumo di alcol durante la gravidanza

- **Determinazione dell'etilglucuronide nei capelli delle donne in gravidanza e nel meconio neonatale**

Ad oggi i campioni inviati

• 865

dalle città:

• 1153

campioni di capelli

campioni di meconio



88%
italiane

9.1% con diploma scuola
media
39.3% con Diploma
superiore
43.5% con Laurea

69% lavoratrici
15%
disoccupate
10% casalinghe

Età
media
34 anni



Città che hanno già raccolto campioni di capelli



Città con il 100% di capelli analizzati con EtG < LOQ (5pg/mg)



% di capelli per città con EtG \geq 5 pg/mg

- 5,0%
- 18,3%
- 4,0%
- 7,5%
- 4,2%
- 10,0%
- 41,2%
- 4,4%
- 3,6%
- 13,1%
- 33,3%
- 21,1%
- 8,0%
- 12,5%



Xavier Joya, Emilia Marchei, Judith Salat-Batlle, Oscar García-Algar, Valeria Calvaresi, Roberta Pacifici and Simona Pichini*

Fetal exposure to ethanol: relationship between ethyl glucuronide in maternal hair during pregnancy and ethyl glucuronide in neonatal meconium

The best significant correlations ($p < 0.0001$) were found between EtG concentration in the proximal 0–3 and 3–6 hair shaft segments corresponding to the last two pregnancy trimesters and EtG in neonatal meconium ($\rho = 0.609$ and $\rho = 0.577$, respectively). Using the combination of EtG in meconium ≥ 30 ng/g and a median of EtG > 11 pg/mg in maternal hair during the second and third trimesters of pregnancy, prenatal ethanol exposure could be predicted with a sensitivity of 85.7% and specificity of 73.7%.

Città che hanno raccolto i campioni di meconio



% di meconio per città con EtG < 30 ng/g



% di campioni di meconio per città con EtG > 30ng/g)

1,00% 5,60% 6,10%

Modena, Roma e
Enna con 4 casi
di Etg \geq 30 ng/g



In sintesi
i dati
raccolti
fin ora...

Campioni già analizzati:

781 capelli di donne in gravidanza

8,2 % con EtG > 5pg/mg

1,4 % con Etg \geq 11pg/mg

0,1 % con EtG \geq 30pg/mg

642 campioni di meconio

10,8 % con EtG < 30ng/g

0,6 % con EtG \geq 30ng/g



https://www.salute.gov.it/imgs/C_17_opuscoliPoster_508_allegato.pdf



<https://www.iss.it/documents/20126/6682486/21-25+web.pdf>



https://www.salute.gov.it/imgs/C_17_opuscoliPoster_509_allegato.pdf



<https://www.iss.it/documents/20126/0/ManualeFASD-CCM.pdf>



Grazie per l'attenzione



ZERO ALCOL IN GRAVIDANZA

Se sei in gravidanza o desideri avere un bambino **NON BERE!**

La **Sindrome Feto Alcolica** è una disabilità permanente, che si previene solo astenendosi completamente dall'alcol.



AIDEFAD
• conosci • proteggi • vivi



SERVIZIO SANITARIO REGIONALE
MARCHE REGIONALE
Azienda Ospedaliera - Università di Macerata



Grazie per l'attenzione

simona.pichini@iss.it