



LA DIAGNOSI CLINICA E STRUMENTALE DELLA FASD

Prof. Duccio Maria Cordelli

*Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche – Università di Bologna
U.O. Neuropsichiatria dell'età pediatrica – IRCCS Istituto delle Scienze Neurologiche di Bologna
AUSL di Bologna
Policlinico di Sant'Orsola*

Premessa

- Recente (re-)incontro
- «Riconoscimento» del disturbo → criteri e caratteristiche
- Percorso diagnostico
- Esperienza di un centro NPI ospedaliero – universitario
- Progetti in atto e possibili

Spettro dei Disordini Feto Alcolici

(FASD – Fetal Alcohol Spectrum Disorders)

Insieme di manifestazioni cliniche possibili come conseguenza degli effetti dell'alcool sul feto

1. **Sindrome Feto Alcolica**
2. **Sindrome Feto Alcolica Parziale**
3. **Difetti congeniti neonatali associati all'alcool**
4. **Disturbi dello sviluppo neurologico associati all'alcool**



FASD: criteri diagnostici

I. Sindrome Feto Alcolica

A. Specifiche anomalie facciali, tra cui ≥ 2 :

- Rime palpebrali brevi (≤ 10 th percentile)
- Labbro superiore sottile
- Filtro naso-labiale appianato

B. Ritardo di crescita pre/o post-natale

- Altezza e / o peso ≤ 10 th percentile

C. Deficit della crescita cerebrale/anomalie del sistema nervoso centrale:

- Circonferenza cranica ≤ 10 th percentile
- Anomalie cerebrali strutturali (del corpo calloso, gangli della base, corteccia cerebrale e cervelletto)
- Convulsioni non febbrili ricorrenti

D. Alterazioni neuro-comportamentali:

Per bambini > 3 anni

- Alterazioni cognitive (≥ 1.5 SD sotto la media)
 - Alterazione del funzionamento globale oppure
 - Deficit cognitivo in almeno 1 dominio neuro-comportamentale
- Alterazioni comportamentali senza alterazioni cognitive
 - Difficoltà di auto-regolazione (difficoltà di regolazione dell'umore o del comportamento, deficit dell'attenzione o controllo degli impulsi)

Per bambini < 3 anni:

- Evidenza di ritardo dello sviluppo ≥ 1.5 SD sotto media

II. Sindrome Feto Alcolica Parziale

Esposizione prenatale all'alcol documentata

A. Specifiche anomalie facciali, tra cui ≥ 2 :

- Rime palpebrali brevi (≤ 10 th percentile)
- Labbro superiore sottile
- Filtro naso-labiale appianato

B. Alterazioni neuro-comportamentali (come per FAS).

Senza esposizione prenatale all'alcol documentata

A. Specifiche anomalie facciali, tra cui ≥ 2 :

- Rime palpebrali brevi (≤ 10 th percentile)
- Labbro superiore sottile
- Filtro naso-labiale appianato

B. Ritardo della crescita pre/o post-natale o deficit della crescita cerebrale/anomalie del sistema nervoso centrale:

- Altezza e/o peso ≤ 10 th percentile oppure
- Deficit della crescita cerebrale/anomalie del sistema nervoso centrale:
 - Circonferenza cranica ≤ 10 th percentile
 - Anomalia strutturali del cervello
 - Ricorrenti convulsioni non febbrili

C. Alterazioni neuro-comportamentali (come per FAS)

III. Disturbi dello sviluppo neurologico associati all'alcool

Non sotto i 3 anni di età:

A. Documentata esposizione prenatale all'alcool

B. Deficit neuro-comportamentale (come per FAS)

IV. Difetti congeniti neonatali associati all'alcool

A. Documentata esposizione prenatale all'alcool

B. Uno o più malformazioni specifiche maggiori a carico di

- Cuore
- Scheletro
- Reni
- Occhi (ipoplasia del nervo ottico)
- Orecchie (ipoacusia neurosensoriale)

Updated Clinical Guidelines
for Diagnosing Fetal Alcohol
Spectrum Disorders

Hoyme et al., 2016

FASD: criteri diagnostici

I. Sindrome Feto Alcolica

A. Specifiche anomalie facciali, tra cui ≥ 2 :

- Rime palpebrali brevi (≤ 10 th percentile)
- Labbro superiore sottile
- Filtro naso-labiale appianato

B. Ritardo di crescita pre/o post-natale

- Altezza e / o peso ≤ 10 th percentile

C. Deficit della crescita cerebrale/anomalie del sistema nervoso centrale:

- Circonferenza cranica ≤ 10 th percentile
- Anomalie cerebrali strutturali (del corpo calloso, gangli della base, corteccia cerebrale e cervelletto)
- Convulsioni non febbrili ricorrenti

D. Alterazioni neuro-comportamentali:

Per bambini > 3 anni

- Alterazioni cognitive (≥ 1.5 SD sotto la media)
 - Alterazione del funzionamento globale oppure
 - Deficit cognitivo in almeno 1 dominio neuro-comportamentale
- Alterazioni comportamentali senza alterazioni cognitive
 - Difficoltà di auto-regolazione (difficoltà di regolazione dell'umore o del comportamento, deficit dell'attenzione o controllo degli impulsi)

Per bambini < 3 anni:

- Evidenza di ritardo dello sviluppo ≥ 1.5 SD sotto media

II. Sindrome Feto Alcolica Parziale

Esposizione prenatale all'alcol documentata

A. Specifiche anomalie facciali, tra cui ≥ 2 :

- Rime palpebrali brevi (≤ 10 th percentile)
- Labbro superiore sottile
- Filtro naso-labiale appianato

B. Alterazioni neuro-comportamentali (come per FAS).

Senza esposizione prenatale all'alcol documentata

A. Specifiche anomalie facciali, tra cui ≥ 2 :

- Rime palpebrali brevi (≤ 10 th percentile)
- Labbro superiore sottile
- Filtro naso-labiale appianato

B. Ritardo della crescita pre/o post-natale o deficit della crescita cerebrale/anomalie del sistema nervoso centrale:

- Altezza e/o peso ≤ 10 th percentile oppure
- Deficit della crescita cerebrale/anomalie del sistema nervoso centrale:
 - Circonferenza cranica ≤ 10 th percentile
 - Anomalia strutturali del cervello
 - Ricorrenti convulsioni non febbrili

C. Alterazioni neuro-comportamentali (come per FAS)

III. Disturbi dello sviluppo neurologico associati all'alcol

Non sotto i 3 anni di età:

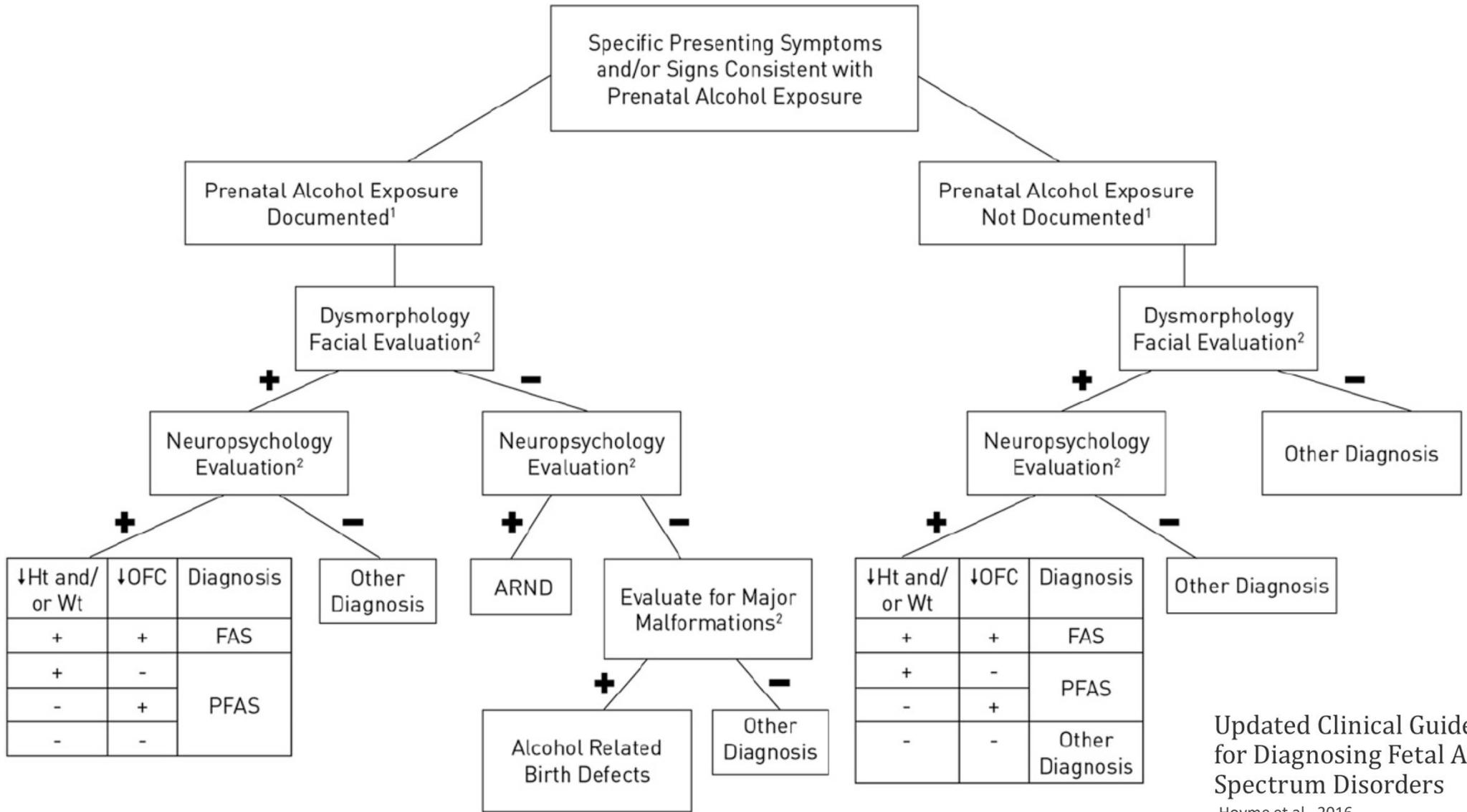
- A. Documentata esposizione prenatale all'alcol
- B. Deficit neuro-comportamentale** (come per FAS)

IV. Difetti congeniti neonatali associati all'alcol

- A. Documentata esposizione prenatale all'alcol
- B. Uno o più malformazioni specifiche maggiori a carico di
 - Cuore
 - Scheletro
 - Reni
 - Occhi (ipoplasia del nervo ottico)
 - Orecchie lipoacusia neurosensoriale)

Updated Clinical Guidelines
for Diagnosing Fetal Alcohol
Spectrum Disorders

Hoyme et al., 2016



Spettro dei Disordini Feto Alcolici

(FASD – Fetal Alcohol Spectrum Disorders)

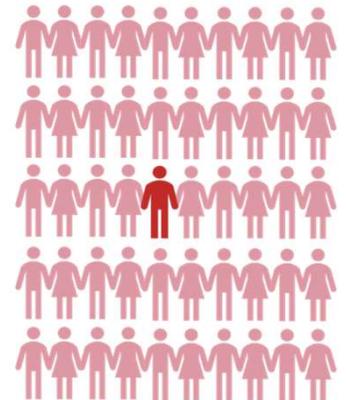
Insieme di manifestazioni cliniche possibili come conseguenza degli effetti dell'alcool sul feto

1. **Sindrome Feto Alcolica**
2. **Sindrome Feto Alcolica Parziale**
3. **Difetti congeniti neonatali associati all'alcool**
4. **Disturbi dello sviluppo neurologico associati all'alcool**

Incidenza: varia tra le diverse popolazioni a seconda delle differenti abitudini al consumo

Dati italiani (prevalenza tra bambini di sei anni in Lazio)

FASD = 20-40:1000 (di cui FAS = 3-7:1000)



Fonte: Società Italiana di Pediatria

FASD: patogenesi



- Dose e modalità di assunzione



Binge drinking



Difficoltà epidemiologica → ARND



FASD: patogenesi



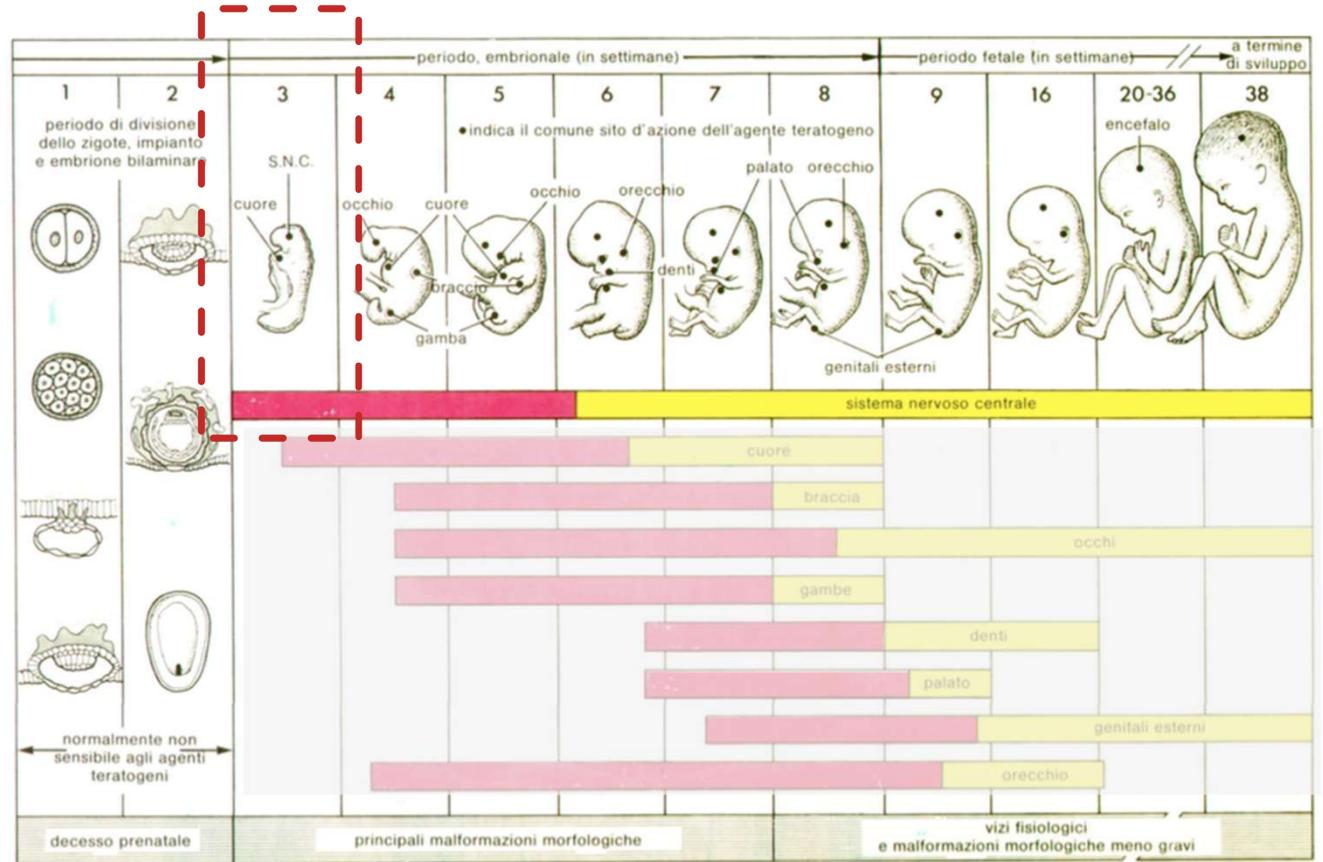
- Dose e modalità di assunzione
- *Timing* di assunzione



Metaboliti dell'etanolo
(ROS, NADH, acetaldeide)



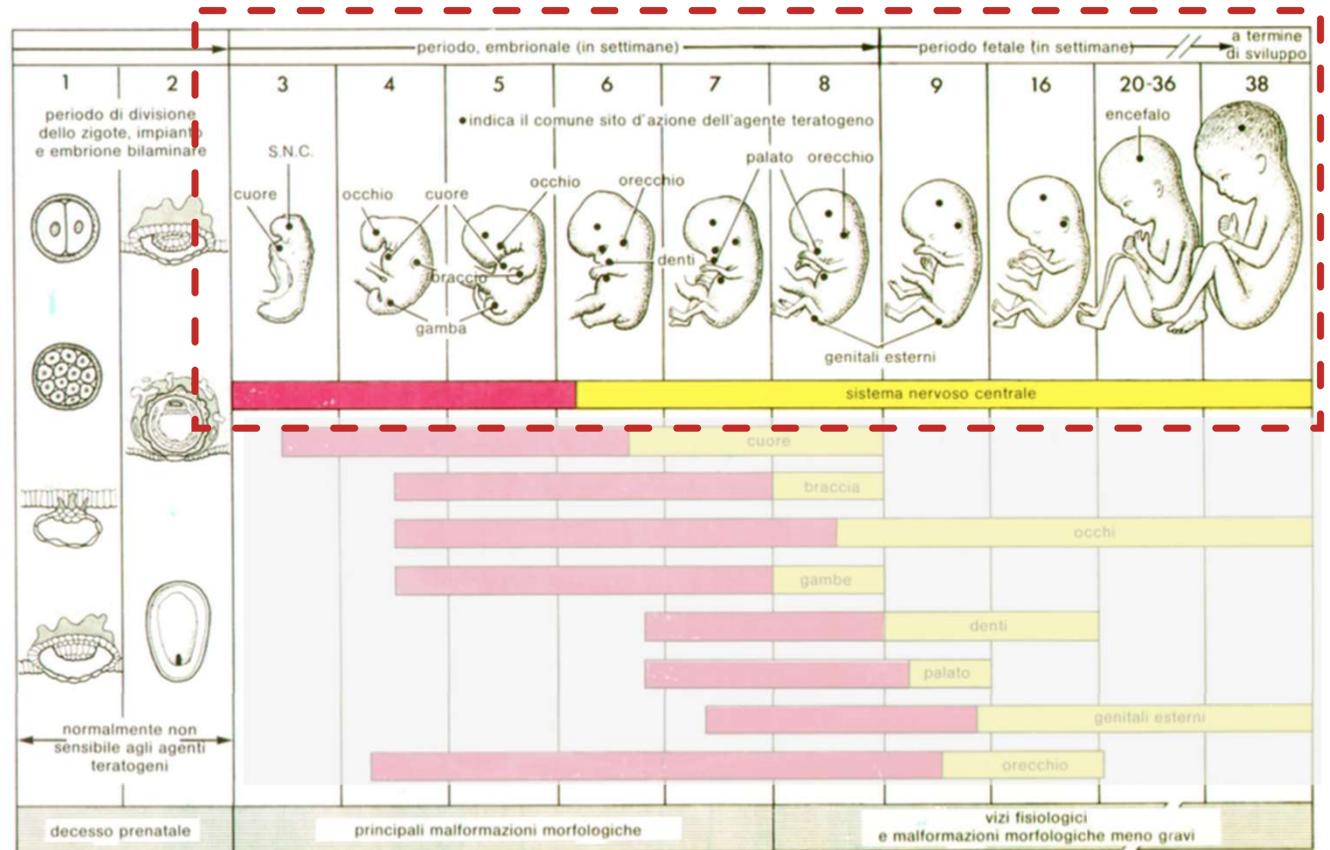
Cellule staminali neurali
Migrazione cellulare



FASD: patogenesi



- Dose e modalità di assunzione
- *Timing* di assunzione



FASD: aspetti dismorfici

TABLE 5 Revised Dismorphology Scoring System (Based on Quantitative Analysis of Growth Restriction and Minor Anomalies in 370 Children With FAS)

Feature	No. Affected	Score
OFC $\leq 10\%$	354	3
Growth deficiency		
Height $\leq 10\%$	327	2
Weight $\leq 10\%$	322	1
Short PFL ($\leq 10\%$)	313	3
Smooth philtrum	307	3
Thin vermilion	293	3
Hypoplastic midface	216	2
Epicanthal folds	204	2
Decreased IPD/ICD ($\leq 25\%$)	202/104	2
Flat nasal bridge	179	2
Altered palmar crease	173	2
5th finger clinodactyly	149	2
Long philtrum ($\geq 90\%$)	122	2
Anteverted nares	118	2
Camptodactyly	114	2
Ptosis	64	1
"Railroad track" ears	57	1
Heart murmur/confirmed CHD	50/6	1
Strabismus	35	1
Limited elbow supination	31	1
Hypoplastic nails	23	1
Prognathism	21	1
Hypertrichosis	19	1
Total possible score	41	

CHD, congenital heart disease; ICD, intercanthal distance; IPD, interpupillary distance; OFC, occipitofrontal (head) circumference; PFL, palpebral fissure length.

The Revised Dismorphology Score was derived from analysis of growth and structural data from 370 children with full-blown FAS. The subjects were among the international cohort of children examined by the dysmorphology experts (HEH, MAM, LKR, MPA, OAR, TJ, KLJ) involved in NIAAA-supported CIFASD and CoFASP studies. The children were examined blindly by the investigators as part of school-based epidemiology studies of children in grade 1 (ages 5–8). Interexaminer agreement on anthropometric measures was high (Cronbach's α scores ranged from 0.975 to 0.855 for craniofacial assessment items).

The cardinal diagnostic features (small head circumference, growth restriction [height and weight combined], short palpebral fissures, smooth philtrum, and thin vermilion border of the upper lip) were assigned a score of 3. Other features observed in ≥ 100 children were assigned a score of 2. Features observed in < 100 children received a score of 1. The score provides an objective method of quantifying dysmorphic features and comparing the structural phenotype of FASD among affected children; it is not used in assigning FASD diagnoses. However, compilation of the minor anomalies cataloged in the score is useful in differentiating children with FASD from genetic and teratogenic phenocopies (Table 5).

This supplants the original scoring system that was based on the authors' subjective analysis of the frequency of minor anomalies associated with FASD.⁴

Aspetti cardine:

- Microcefalia
- Rima palpebrale breve $< 10^\circ$ p
- Filtro nasale appiattito
- Labbro superiore sottile

Updated Clinical Guidelines
for Diagnosing Fetal Alcohol
Spectrum Disorders

Hoyme et al., 2016

TABLE 4 Genetic and Teratogenic Conditions to Be Considered in the Differential Diagnosis of FASD^{79–81}

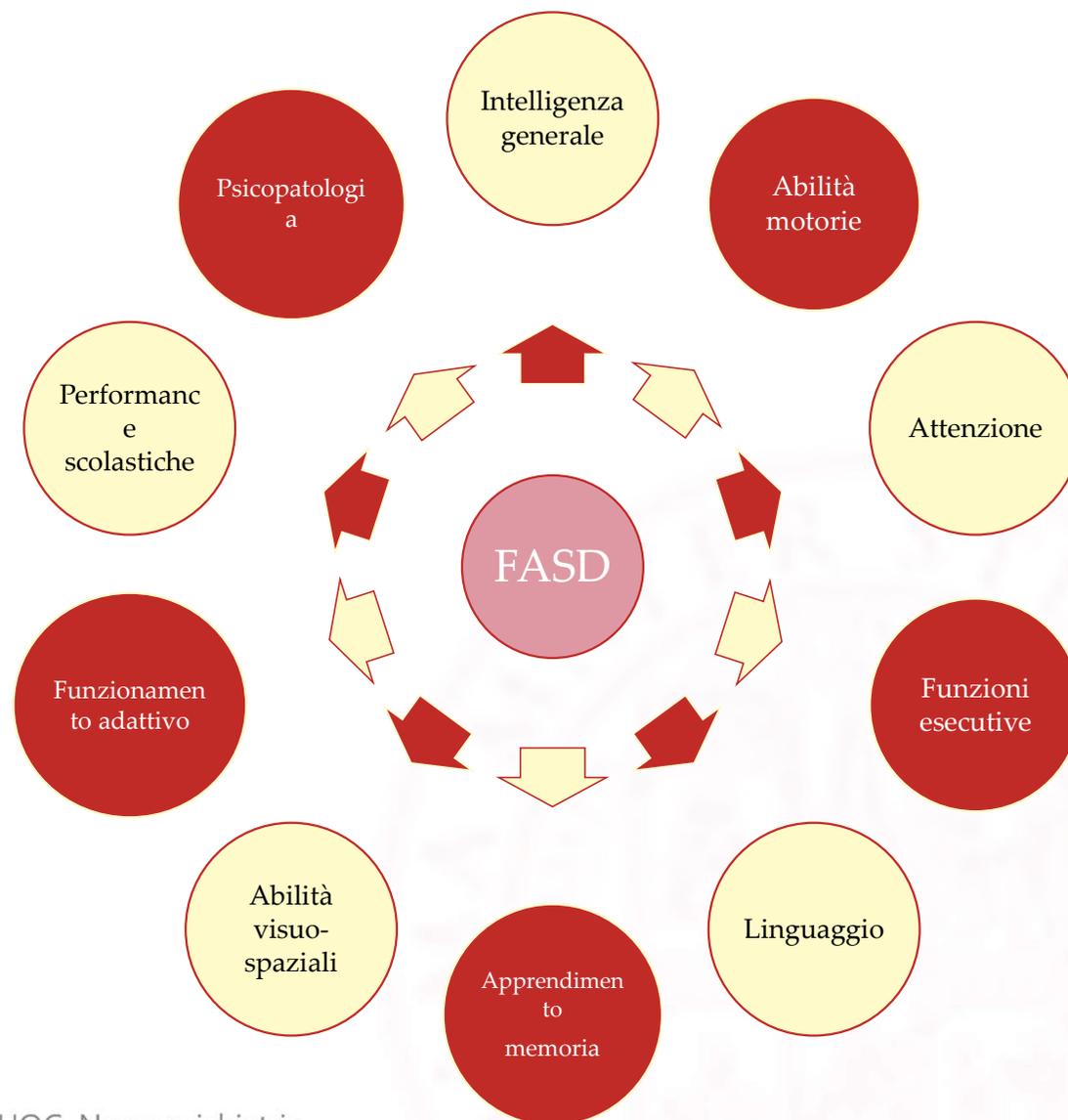
Malformation Syndrome	Etiology
Cornelia deLange Syndrome OMIM 122470	Autosomal dominant (Mutations in <i>NIPBL</i> , 60%)
Velocardiofacial Syndrome (del 22q11.2 Syndrome) OMIM #188400	Chromosome microdeletion (del 22q11.2)
Duplication 15q Syndrome OMIM 608636	Chromosome partial duplication (dup 15q)
Dubowitz Syndrome OMIM 223370	Autosomal recessive
Noonan Syndrome OMIM 163950	Autosomal dominant (Mutations in RAS-MAPK signal transduction pathway genes, <i>PTPN11</i> , <i>SOS1</i> , <i>KRAS</i> , <i>NRAS</i> , and others)
Williams Syndrome OMIM 194050	Chromosome microdeletion (del 7q11.23, a contiguous gene syndrome incorporating the elastin gene)
Fetal Hydantoin Syndrome	Teratogenic effects of hydantoin exposure during gestation
Fetal Valproate Syndrome	Teratogenic effects of valproic acid exposure during gestation
Maternal Phenylketonuria Effects	Teratogenic effects of high levels of phenylalanine, accompanying poorly controlled maternal phenylketonuria
Toluene Embryopathy	Teratogenic effects of maternal solvent exposure during pregnancy

This list is not comprehensive. OMIM, Online Mendelian Inheritance in Man.⁵⁶

FASD: aspetti cognitivi e comportamentali

Rispetto a:

- Popolazione generale
- Altri disturbi del neurosviluppo (es: ADHD)
- Controlli non esposti ad alcool appaiati per QI



FASD: aspetti neurologici e neuropsicologici

Alterazioni SNC strutturali

Più frequentemente:
Microcefalia, riduzione volume globale encefalo.
 Riduzione sostanza grigia frontale, temporale, e parietale, **CC ipoplasico**, ipoplasia nuclei della base, talamo, ipoplasia cervelletto, e amigdala.
 Gliosi focale, ampliamento spazi perivascolari, ipoplasia ipofisi, ventriculomegalia, cavum septum pellucidum, girazione semplificata

Malformazioni dello sviluppo corticale: **eterotopia** o **polimicrogiria**

Alterata connettività

Studi fMRI: alterata attivazione di aree cerebrali durante task con attivazione di funzioni esecutive
 DTI: riduzione FA a livello CC, alterazioni microstrutturali SB (frontale, temporale, sottocorticali)

Aumento ritmo alfa rispetto beta rispetto a controlli on QEEG in soggetti FASD senza epilessia

Manifestazioni neurologiche

Alterazioni sonno (frammentazione, riduzione sonno REM, riduzione tempo sonno totale)

Deficit equilibrio
 Deficit motricità fine > deficit motricità grossolana
 Deficit abilità cognitivo-motorie (es: coordinazione oculo-manuale)

Incremento rischio **epilessia** nel 5-9% in FASD comparato a 0.5% nella popolazione generale

Aspetti cognitivi Funzioni esecutive Linguaggio vs controlli sani e ADHD

Riduzione QI: vs Controlli e vs ADHD

Deficit in vari domini:

- **Verbal Fluency**
- Inibizione
- Problem solving e **planning**
- **Memoria di lavoro**
- Concept formation
- **Set-shifting**

Difficoltà nel stabilire, organizzare e mantenere l'**attenzione**.

In processazione di **stimoli visivi** → omissioni, bassa accuratezza, maggior tempo di reazione
 Questi deficit **non ci sono/sono minori per stimoli acustici** → deficit non globale

Deficit di **produzione e comprensione del linguaggio** (abilità grammaticali, articolazione, skill espressive e recettive), che evolvono con l'età;
 Difficoltà di **codifica, rievocazione e discriminazione di informazioni verbali** maggiore che in controlli appaiati per QI;
Deficit visuo-spaziali maggiori che in bambini con ADHD

Funzionamento adattivo

Deficit di **comunicazione, socializzazione** e daily living skills; comportamenti inappropriati, addiction; deficit presenti anche in ADHD, che però tendono a migliorare nella crescita, FASD no;

Aspetti psicopatologici

Aumentato rischio di:

- **ADHD** (10 volte maggiore che nella popolazione generale)
- Disturbo d'ansia generalizzata
- Disturbo post-traumatico da stress
- Disturbo oppositivo provocatorio



FASD: aspetti neurologici e neuropsicologici

Alterazioni SNC strutturali

Alterata connettività

Manifestazioni neurologiche

Aspetti cognitivi Funzioni esecutive Linguaggio vs controlli sani e ADHD

Funzionamento adattivo

Aspetti psicopatologici

Più frequentemente:
Microcefalia, riduzione volume globale encefalo.
Riduzione sostanza grigia frontale, temporale, e parietale, **CC ipoplasico**, ipoplasia nuclei della base, talamo, ipoplasia cervelletto, e amigdala.
Grossi focoli, ampliamento spazi perivascolari, ipoplasia ipofisi, ventriculomegalia, cavum septum pellucidum, girazione semplificata

Studi fMRI: alterata attivazione di aree cerebrali durante task con attivazione di funzioni esecutive

DTI: riduzione FA a livello CC, alterazioni microstrutturali SB (frontale, temporale, sottocorticali)

Alterazioni sonno (frammentazione, riduzione sonno REM, riduzione tempo sonno totale)

Deficit equilibrio
Deficit motricità fine > deficit motricità grossolana
Deficit abilità cognitivo-motorie (es: coordinazione oculo-manuale)

Riduzione QI: vs Controlli e vs ADHD

Deficit in vari domini:

- **Verbal Fluency**
- Inibizione
- Problem solving e **planning**
- **Memoria di lavoro**
- Concept formation
- **Set-shifting**

Difficoltà nel stabilire, organizzare e mantenere l'**attenzione**.

In processazione di **stimoli visivi** → omissioni, bassa accuratezza, maggior tempo di reazione
Questi deficit **non ci sono/sono minori per stimoli acustici** → deficit non globale

Deficit di **comunicazione, socializzazione** e daily living skills; comportamenti inappropriati, addiction; deficit presenti anche in ADHD, che però tendono a migliorare nella crescita, FASD no;

Aumentato rischio di:

- **ADHD** (10 volte maggiore che nella popolazione generale)
- Disturbo d'ansia generalizzata
- Disturbo post-traumatico da stress
- Disturbo oppositivo provocatorio

Malformazioni dello sviluppo corticale: **eterotopia o polimicrogiria**

Aumento ritmo alfa rispetto beta rispetto a controlli on QEEG in soggetti FASD senza epilessia

Incremento rischio **epilessia** nel **5-9%** in FASD comparato a 0.5% nella popolazione generale

Deficit di **produzione e comprensione del linguaggio** (abilità grammaticali, articolazione, skill espressive e recettive), che evolvono con l'età;
Difficoltà di **codifica, rievocazione e discriminazione di informazioni verbali** maggiore che in controlli appaiati per QI;
Deficit visuo-spaziali maggiori che in bambini con ADHD



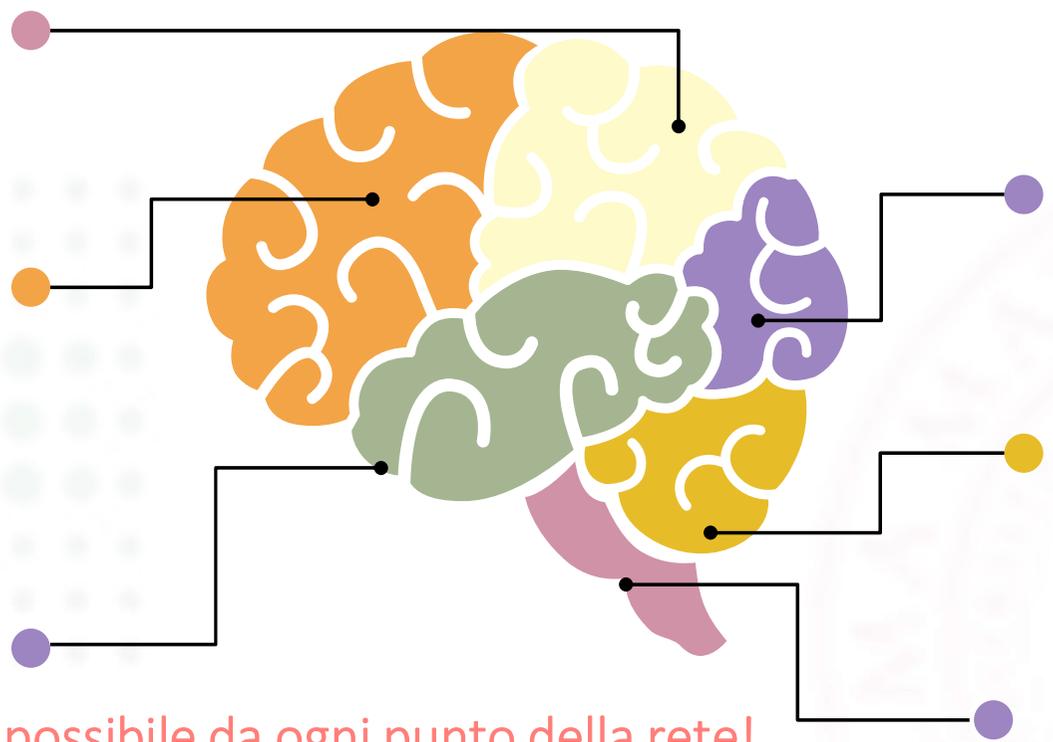
Percorso diagnostico di sospetto e valutazione per FASD - Bologna

Ambulatorio malattie rare neurologiche
NPEP IRCCS ISNB
(presso AOU)

CEREDILICO
CENTRO REGIONALE DISABILITÀ
LINGUISTICHE E COGNITIVE

Neonatologia

Ingresso possibile da ogni punto della rete!



**U.O. di Pediatria -
Ambulatorio Malattie
Rare, Sindromologia
e Auxologia**

**Neuropsichiatria
dell'infanzia e
adolescenza AUSL
Bologna**

Altro (es. Centro
Metropolitano "Adozione Affidato
Accoglienza")



Percorso di valutazione multidisciplinare e diagnosi di pazienti con sospetta FASd



NPI presso ambulatorio malattie rare neurologiche NPEP

- Eventuali accertamenti diagnostici in base al sospetto, sintomi o comorbidità
 - RMN encefalo, EEG, Ecografia addominale, valutazione cardiologica, udito, vista etc.
- Genetica
- Percorso Certificazione Malattia Rara (RP0040)

Auxologica-dismorfologica presso Amb. Malattie Rare Pediatria

Neuropsicologica presso CE.RE.DI.LI.CO.

- Profilo intellettivo
- Funzioni esecutive
- Linguaggio (espressivo e recettivo)
- Funzioni adattive
- Motricità fine e grossomotora

NPIA territorio di appartenenza: presa in carico e in cura del paziente

Pazienti valutati dall'inizio da Settembre 2022 in collaborazione con AIDEFAD

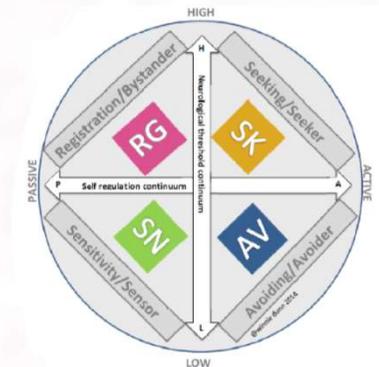
- 8 pazienti hanno effettuato valutazione
- 1 paziente in corso
- 4 in programmazione
-in rapida crescita.....



Progetti di ricerca



- Definire e caratterizzare gli aspetti clinici (sintomi neurologici, disturbi del sonno, comorbidità cliniche e caratteristiche neuropsicologiche della nostra popolazione con diagnosi di FASD)
- Definizione del profilo sensoriale dei pazienti con FASD
- Confronto con altre sindromi ad eziopatologia diversa
-work in progress.....



Conclusioni

DIAGNOSI (PRECOCE)

- Considerare la diagnosi (e fare l'anamnesi)
- Diagnosi differenziale
- Diagnosi precoce → **programmazione interventi ri/abilitativi, sociali e terapeutici**

STRUMENTI DIAGNOSTICI

- Criteri diagnostici
- Diagnostica strumentale
- Neuropsicologia → L'identificazione di uno specifico **profilo neurocomportamentale** può favorire una **diagnosi precoce** e una **gestione adeguata**
- Connettere i vari punti della rete



U.O. Neuropsichiatria dell'età pediatrica nelle sedi S.Orsola, Bellaria e Ceredilico

Un grazie particolare a :

*Dott.ssa Claudia Pizzoli, Barbara Gruppioni,
Manuela Fabbri, Andrea Biancardi,
Emanuela Morales, Veronica Pignataro*

Dott. Luca Soliani

