



**REGIONE AUTÒNOMA DE SARDIGNA**  
**REGIONE AUTONOMA DELLA SARDEGNA**

Allegato alla Delib.G.R. n. 57/50 del 21.11.2018

**Linee Guida relative al protocollo di utilizzo degli esami previsti dalla  
Legge regionale 13 Giugno 2014, n. 12**



**REGIONE AUTÒNOMA DE SARDIGNA**  
**REGIONE AUTONOMA DELLA SARDEGNA**

Indice:

PREMESSE .....	3
INCIDENZA .....	4
ACCERTAMENTI CLINICI CONSUMO ALCOLICO MATERNO .....	4
ANAMNESI ALCOLOGICA .....	4
BIOMARCATORI DI ORIGINE MATERNA .....	6
BIOMARCATORI DI DANNO NEONATALE DA ESPOSIZIONE ALL'ALCOL IN GRAVIDANZA.....	6
PROCEDURA DI VALUTAZIONE DEL RISCHIO DI CONSUMO DI ALCOL ETILICO .....	7



**REGIONE AUTÓNOMA DE SARDIGNA**  
**REGIONE AUTONOMA DELLA SARDEGNA**

## **PREMESSE**

Le conseguenze dell'esposizione prenatale all'alcol sono state descritte per la prima volta in Francia nel 1968.

Il termine "Sindrome feto alcolica" (Fetal Alcohol Syndrome - FAS) è usato per descrivere un gruppo di difetti alla nascita causati dalla esposizione prenatale all'alcol.

È caratterizzata da:

- a) microencefalia;
- b) anomalie facciali: piccole fessurazioni palpebrali;
- c) ritardo di crescita prenatale;
- d) ritardo di crescita postnatale;
- e) disfunzione dei movimenti fini;
- f) difetti cardiaci;
- g) anomalie dei genitali esterni;
- h) anomalie dell'orecchio interno;
- i) ritardo mentale collegato a malformazioni dell'ippocampo.

Oltre alla FAS, che è la manifestazione più grave del danno causato dall'alcol al feto, si possono verificare una varietà di anomalie strutturali e disturbi dello sviluppo neurologico che causano disabilità comportamentali e neuro-cognitive queste alterazioni si possono presentare con modalità diverse tali da comportare un ampio spettro di disordini che vengono ricompresi nel termine "Spettro dei disordini feto alcolici" (Fetal Alcohol Spectrum Disorder-FASD).

In Italia, il rischio di FAS è incrementato dall'ampia diffusione del consumo di bevande alcoliche nell'intera popolazione (compreso un elevato numero di donne in età riproduttiva che continuano ad assumere moderate quantità di alcol ai pasti anche quando sono in stato di gravidanza). Inoltre, la popolazione non è sufficientemente consapevole del rischio di FAS e FASD, che viene anzi solitamente sottostimato.

La consapevolezza dei problemi associati all'esposizione prenatale ad alcol può essere incrementata soltanto per mezzo di un'attenta valutazione del rischio (attualmente ignoto) di FAS e FASD nel nostro Paese e di una campagna educativa pubblica adeguatamente supportata dai media, finalizzata alla promozione della salute della popolazione fertile e delle donne incinta e dei loro bambini. Alle donne in età riproduttiva che non sono in stato di gravidanza e non utilizzano terapie contraccettive deve essere consigliato di non assumere più di tre unità alcoliche alla settimana. Tutte le donne dovrebbero essere messe a conoscenza del fatto che la soglia entro la quale il consumo di alcol in gravidanza può essere considerato sicuro non è stata ancora determinata e che la cosa migliore da fare è dunque astenersi dal bere qualunque bevanda alcolica. Fondamentale, per la prevenzione di FAS e FASD, è evitare che le forti bevitrici vadano incontro a gravidanze non pianificate, poiché quando questo accade molte di esse, non sapendo di essere incinta, continuano ad assumere grandi quantità di alcol anche per



**REGIONE AUTÒNOMA DE SARDIGNA  
REGIONE AUTONOMA DELLA SARDEGNA**

lunghi periodi di tempo. Pertanto è essenziale che emerga dal lavoro anamnestico dei medici il reale consumo di alcol nelle donne in età fertile.

L'esposizione ad alcol può causare danni cerebrali in qualunque trimestre, compresa la fase che precede il risultato positivo al test di gravidanza. Il counselling prenatale è fondamentale per la prevenzione di FAS FASD, in quanto alle donne incinta va consigliato di non assumere bevande alcoliche.

## **INCIDENZA**

In Regione Sardegna non esistono dati epidemiologici circa l'incidenza della FAS o della FASD.

A livello nazionale, uno studio retrospettivo su 543 bambini di scuole primarie in due provincie del Lazio, è stata rilevata una prevalenza di FAS tra il 3,7 ed il 7,4 per 1000 nati vivi e una di FASD tra il 20,3 ed il 40,5 per 1000 nati vivi.<sup>1</sup>

Uno studio successivo del 2011, su 976 bambini, porta la prevalenza della FAS fino ad un 12,0 per 1000 nati vivi e quella della FASD fino a un 63,0 per 1000 nati vivi in Italia.<sup>2</sup>

## **ACCERTAMENTI CLINICI CONSUMO ALCOLICO MATERNO**

Ci sono tre metodi principali per accertare il consumo alcolico materno:

- la storia del consumo da parte della donna;
- la determinazione dei biomarcatori del consumo alcolico materno;
- la determinazione dei biomarcatori neonatali di esposizione.

## **ANAMNESI ALCOLOGICA**

Un eccessivo consumo materno di alcol etilico viene definito secondo parametri che prendono in considerazione o l'abituale e regolare consumo di alcol da parte della donna, o il periodico abuso (inteso

---

<sup>1</sup> (May PA, Fiorentino D, Phillip Gossage J, Kalberg WO, Eugene Hoyme H, Robinson LK, Coriale G, Jones KL, del Campo M, Tarani L, Romeo M, Kodituwakku PW, Deiana L, Buckley D, Ceccanti M. Epidemiology of FASD in a province in Italy: Prevalence and characteristics of children in a random sample of schools. Alcohol Clin Exp Res.2006; 30:1562-75).

<sup>2</sup> (May PA, 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, 2331-2351)



**REGIONE AUTONOMA DE SARDIGNA  
REGIONE AUTONOMA DELLA SARDEGNA**

come intossicazione, binge drinking) da parte della stessa. Occorre dunque prendere in considerazione la frequenza degli episodi di ebbrezza, lo sviluppo di tolleranza al consumo di alcol o una sindrome di astinenza, eventuali problemi sociali legati al consumo di alcol, la manifestazione di comportamenti pericolosi durante il consumo di alcol, eventuali problemi medici legati al consumo di alcol come malattie epatiche.

L'anamnesi alcolica deve essere indirizzata ad indagare:

- 1) Consumo di alcol riferito spontaneamente da parte della madre: è generalmente accettato il fatto che per causare la FAS sia necessario un uso cronico di alcol (almeno 1-2 g/Kg/die di alcol etilico o più di 3 o 4 unità alcoliche al giorno). Una unità alcolica (12g di alcol) corrisponde ad una birra (330 ml), ad un bicchiere di vino (125 ml) o ad un bicchierino di superalcolico (40 ml). Non è nota la soglia oltre la quale l'alcol causa la FASD. Pertanto si deve sconsigliare alle donne di bere alcol in gravidanza.
- 2) segnalazione dell'uso alcolico materno da parte di altri membri della famiglia.

Possono inoltre essere utilizzati diversi questionari da somministrare alla madre:

TWEAK (Tolerance, Worry, Eye-opener, Amnesia, Cut-down, ossia Tolleranza, Preoccupazione, Alcol consumato al risveglio mattutino, Amnesia, Ridurre la quantità)

T-ACE (Take, Annoyed, Cut-down, Eye-opener, ovverosia Quantità di alcol assunta per sentirsi "su", Essere infastidito, Ridurre la quantità, Alcol consumato al risveglio mattutino)

CAGE (Cut-down, Annoyed, Guilty, Eye - opener, ovverosia Ridurre la quantità, Essere infastidito, Sentirsi in colpa, Alcol consumato al risveglio mattutino)

AUDIT (Alcohol Use Disorders Identification Test), 10 domande

AUDIT- C, 3 domande di screening

Tra questi viene deciso l'utilizzo della scala AUDIT (Alcohol Use Disorder Identification Test) in quanto fin dalla sua proposta in letteratura internazionale ha avuto conferme continuative ed autorevoli. La realizzazione del test deriva da una progetto dell'OMS del 1993 sul precoce riconoscimento dei disturbi da alcol, pubblicato sulla rivista *Addiction*<sup>3</sup>. Il suo utilizzo risulta agevole e non invasivo per via della sua maneggevolezza e rapidità. Altresì, come da approfondimenti in campo internazionale<sup>4-5</sup> risulta condivisibile il suo impiego per via dei ridotti costi di gestione e somministrazione. Un ulteriore punto di forza dell'AUDIT è

<sup>3</sup> Saunders J. B., Aasland O. G., Babor T. F., de la Fuente J. R., Grant M. Development of the Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT): WHO collaborative project on early detection of persons with harmful alcohol consumption— II. *Addiction* 1993; 88: 791–804

<sup>4</sup> Burns, E., Gray, R., & Smith, L. A. (2010). Brief screening questionnaires to identify problem drinking during pregnancy: a systematic review. *Addiction*, 105(4), 601-614.

<sup>5</sup> Bradley, K. A., Boyd-Wickizer, J., Powell, S. H., & Burman, M. L. (1998). Alcohol screening questionnaires in women: a critical review. *Jama*, 280(2), 166-171.



**REGIONE AUTÒNOMA DE SARDIGNA  
REGIONE AUTONOMA DELLA SARDEGNA**

rappresentato dalla sua possibilità di autosomministrazione, come riportato da Comasco et al., 2012<sup>6</sup>. Infine, tale test, viene utilizzato come screening nella popolazione in gravidanza, al fine di completare la valutazione con successive ed invasive indagini, quando richiesto, con l'analisi dei metaboliti dell'etanolo<sup>7</sup>.

### **BIOMARCATORI DI ORIGINE MATERNA**

La misurazione dell'alcol etilico nel sangue o l'analisi dell'espriato danno solo una indicazione di consumo recente. Per accertare un significativo consumo di alcol da parte della madre in gravidanza, si suggerisce di prendere in considerazione i seguenti biomarcatori:

- MCV (Mean Corpuscular Volume, volume globulare medio);
- CDT (Carbohydrate Deficient Transferrin, Transferrina carboidrato-carente);
- Gamma-GT (Gamma-Glutamyltranspeptidase, gamma-glutamyl transpeptidasi) ;
- AST, ALT (aspartate aminotransferase, aspartato amino transferasi ed alanine aminotransferase, alanina amino transferasi);
- ETG (etil glucuronide).

Considerata la numerosità della popolazione oggetto dello screening, si ritiene che i marcatori più appropriati, attendibili e riproducibili, idonei a distinguere assunzione di piccole o moderate quantità di alcol rispetto a quelle maggiori sono:

- MCV (Mean Corpuscular Volume, volume globulare medio) (in quanti l'associazione con le Gamma-GT determina una minore sensibilità e una maggiore specificità);
- CDT (Carbohydrate Deficient Transferrin, Transferrina carboidrato-carente) con cromatografia liquida ad alta precisione (HPLC). Poiché esistono varianti genetiche di transferrina che mascherano le glicoforme desialate e impediscono la quantificazione esatta della CDT si decide pertanto di utilizzare tale metodica che permette di discriminarle evitando di fornire risultati falsi positivi;
- Gamma-GT (Gamma-Glutamyltranspeptidase, Gamma-glutamyl transpeptidasi).

La positività a due o più biomarcatori è indicativa dell'uso di alcol da parte della donna.

### **BIOMARCATORI DI DANNO NEONATALE DA ESPOSIZIONE ALL'ALCOL IN GRAVIDANZA**

- ETIL GLUCURONIDE (ETHYL GUCURONIDE - EtG) su meconio
- ESTERI ETILICI DEGLI ACIDI GRASSI (FATTY ACIDS ETHYL ESTERS – FAEE) su meconio

<sup>6</sup> Comasco, E., Hallberg, G., Helander, A., Orelund, L., & Sundelin-Wahlsten, V. (2012). Alcohol consumption among pregnant women in a Swedish sample and its effects on the newborn outcomes. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 36(10), 1779-1786.

<sup>7</sup>

Wurst, F. M., Kelso, E., Weinmann, W., Pragst, F., Yegles, M., & Poromaa, I. S. (2008). Measurement of direct ethanol metabolites suggests higher rate of alcohol use among pregnant women than found with the AUDIT—a pilot study in a population-based sample of Swedish women. *American journal of obstetrics and gynecology*, 198(4), 407-e1



**REGIONE AUTÒNOMA DE SARDIGNA**  
**REGIONE AUTONOMA DELLA SARDEGNA**

## **PROCEDURA DI VALUTAZIONE DEL RISCHIO DI CONSUMO DI ALCOL ETILICO**

Gli operatori sanitari devono raccogliere accuratamente le informazioni relative all'uso di alcol da parte di ciascuna donna in età riproduttiva.

Tutte le donne che manifestano l'intenzione di intraprendere una gravidanza devono essere sottoposte da parte dei Medici di Medicina Generale (MMG) e dei Ginecologi ad una anamnesi alcolica secondo il questionario Audit "*Alcohol Use Disorders Identification Test*" allegato.

In caso di sospetto di abuso di alcol si procederà in due step:

- 1) Prescrizione dell'emocromo (con esenzione M00 - preconcezionale) e dosaggio della Gamma-GT (con l'esenzione D98 prevista dalla Legge 12/2014);
- 2) In caso di alterazione dei suddetti esami, si prescriverà la transferrina desialata (CDT) (con l'esenzione D98 prevista dalla Legge 12/2014).

Gli esami del primo step possono essere eseguiti presso tutti i laboratori di analisi pubblici, mentre la CDT deve essere eseguita esclusivamente presso il Centro di Riferimento Regionale per la conferma del sospetto diagnostico della FAS individuato nel Laboratorio Analisi Chimico Cliniche e Microbiologiche del presidio ospedaliero SS. Trinità di Cagliari, con metodica HPLC.

I prelievi ematici per l'esecuzione della CDT potranno essere effettuati presso tutti i centri di prelievo pubblici e dopo la stabilizzazione dovranno essere trasportati al Centro di Riferimento Regionale, che provvederà successivamente a trasmettere il referto ai centri prelievo.

Il codice di esenzione D98 deve essere riportato nel ricettario SSN con la diagnosi "screening FAS" e potrà essere prescritto esclusivamente dai medici di Medicina Generale, dai Medici operanti presso i SERD ed i Servizi di alcologia e dagli specialisti in ginecologia ed ostetricia delle strutture ospedaliere e territoriali della Azienda sanitaria per la Tutela della Salute (ATS), nonché dai medici specialisti in ginecologia ed ostetricia dell'Azienda Ospedaliera "G. Brotzu" di Cagliari e delle Aziende Ospedaliere - Universitarie di Cagliari e Sassari.

Nel caso di positività della CDT le donne verranno prese in carico dai SERD, dai Servizi di alcologia e dai Consultori familiari.