

Alkoholowy zespół płodowy – przegląd piśmiennictwa

Fetal alcohol syndrome – a literature review

Katarzyna Ludwików¹**A B D E F**
Konrad Małkiewicz²**D E**

Wkład autorów: **A** Plan badań **B** Zbieranie danych **C** Analiza statystyczna **D** Interpretacja danych
E Redagowanie pracy **F** Wyszukiwanie piśmiennictwa

Authors' Contribution: **A** Study design **B** Data Collection **C** Statistical Analysis **D** Data Interpretation
E Manuscript Preparation **F** Literature Search

^{1,2} Zakład Ortodontcji Warszawski Uniwersytet Medyczny
Department of Orthodontics Medical University of Warsaw

Streszczenie

Alkoholowy zespół płodowy (Fetal Alcohol Syndrome, FAS) jest zespołem somatycznych i neurologicznych wrodzonych nieprawidłowości występujących u dzieci matek, które podczas ciąży piły alkohol. Zarówno metanol, jak i jego główny metabolit aldehyd octowy powodują zaburzenia rozwojowe płodu. Na pełnoobjawowy FAS składają się charakterystyczne nieprawidłowości budowy twarzoczaszki, niedobór wzrostu oraz wagi, a także zmiany w budowie i funkcjach ośrodkowego układu nerwowego. FAS to choroba nieuleczalna i najcięższa forma wśród zaburzeń rozwojowych wynikających z ekspozycji na alkohol w czasie ciąży. W Polsce według danych szacunkowych Państwowej Agencji Rozwiązywania Problemów Alkoholowych (PARPA) trzy na tysiąc urodzeń może być dotkniętych FAS. Do dziś nie określono dawki alkoholu, która byłaby bezpieczna dla płodu i każda jego ilość niesie ryzyko wystąpienia zaburzeń w rozwoju dziecka. **Cel.** Celem pracy jest przybliżenie problematyki występowania alkoholowego zespołu płodowego, przedstawienie jego objawów oraz metod diagnostycznych na podstawie analizy dostępnej literatury.

Abstract

The fetal alcohol syndrome (FAS) is a syndrome of congenital somatic and neurological defects occurring in children of mothers who drank alcohol during their pregnancy. Both ethanol and its main metabolite, acetic aldehyde cause developmental disorders in the fetus. The full spectrum FAS includes characteristic abnormalities in the structure of the facial skeleton, height and weight deficits as well as damage in the structure and functions of the central nervous system. The FAS is an incurable disorder and the most severe one among developmental disorders resulting from prenatal exposure to alcohol. In Poland, according to the estimates of Państwowa Agencja Rozwiązywania Problemów Alkoholowych (PARPA) - the State Agency for Prevention of Alcohol-Related Problems, three in a thousand of live births may be affected by the FAS. So far, an alcohol dose that would be safe for the fetus has not been determined and any quantity poses a risk of disturbances in a child's development. **Aim.** This paper is aimed at getting to know better the problems of the Fetal Alcohol Syndrome, presentation of its symptoms and diagnostic methods based on an analysis of available

¹ Lek. dent. / DDS

² Dr hab. n. med., specjalista ortodonta, specjalista stomatologii zachowawczej z endodontcją / DDS, PhD, Associate Professor, specialist in orthodontics, specialist in conservative dentistry with endodontics

Dane do korespondencji/Correspondence address:

Katarzyna Ludwików
Zakład Ortodontcji WUM
ul. Nowogrodzka 59
02-006 Warszawa
e-mail: katarzynaludwikow@gmail.com

Fetal alcohol syndrome – a literature review

Materiały i metody. Przeprowadzono przegląd piśmiennictwa w oparciu o bazy danych: PubMed, Scopus, Dentistry & Oral Sciences Source, Polska Bibliografia Lekarska, z wykorzystaniem słów kluczowych: FAS, Fetal Alcohol Syndrome, facial abnormalities, prenatal alcohol exposure. Do analizy wybrano 35 artykułów z lat 1968–2016 w językach polskim i angielskim.

Wnioski. Mimo że do pełnej diagnostyki alkoholowego zespołu płodowego stosuje się w Polsce precyzyjny czterocyfrowy formularz, FAS stanowi nadal trudne wyzwanie diagnostyczne, a jego prawidłowe rozpoznanie wymaga współpracy specjalistów z wielu dziedzin medycyny. **(Ludwików K, Małkiewicz K. Alkoholowy zespół płodowy – przegląd piśmiennictwa. Forum Ortod 2018; 14: 214-23).**

Nadesłano: 12.06.2018

Przyjęto do druku: 28.09.2018

Słowa kluczowe: alkoholowy zespół płodowy, FAS, dysmorfia twarzy, ekspozycja płodu na alkohol

Wstęp

Alkoholowy zespół płodowy (Fetal Alcohol Syndrome, FAS) jest zespołem rozwojowych wad somatycznych i neurologicznych powstałych na skutek ekspozycji płodu na działanie alkoholu (1). Po raz pierwszy został opisany w 1968 roku jako odrębna jednostka chorobowa przez Lemoine i wsp. (2), jednak dopiero w 1973 roku Jones (3) przedstawił pełne spektrum zaburzeń dysmorficznych twarzy u dzieci narażonych w czasie ciąży na działanie etanolu i nazwał je alkoholowym zespołem płodowym. Pełnoobjawowy FAS jest najcięższą formą wśród zaburzeń rozwojowych wynikających z ekspozycji na alkohol w czasie ciąży i stanowi zaledwie 10 proc. wszystkich nieprawidłowości powstających na skutek działania etanolu na płód, które noszą nazwę spektrum alkoholowych uszkodzeń płodu (Fetal Alcohol Syndrome Disorders, FASD) (1). Do FASD zaliczamy także alkoholowy efekt płodowy FAE (Fetal Alcohol Effects – FAS bez widocznych zewnętrznych deformacji); częściowy zespół alkoholowy płodu PFAS (Partial Fetal Alcohol Syndrome – obecne niektóre cechy fizyczne i neurologiczne charakterystyczne dla FAS); poalkoholowy defekt urodzeniowy ARBD (Alcohol-Related Birth Defect – określa fizyczne anomalie wynikające z potwierdzonej ekspozycji na alkohol); poalkoholowe zaburzenia układu nerwowego ARND (Alcohol-Related Neurodevelopmental Disorders – zaburzenia neurologiczne związane z działaniem alkoholu); poalkoholowe środowisko dla rozwoju płodu FARC (Fetal Alcohol Related Conditions) (1, 4).

Cel

Celem pracy jest przybliżenie problematyki występowania alkoholowego zespołu płodowego.

literature. Material and methods. A literature review was conducted based on the following databases: PubMed, Scopus, Dentistry & Oral Sciences Source, Polska Bibliografia Lekarska /Polish Medical Bibliography/, with the use of the key words: FAS, fetal alcohol syndrome, facial abnormalities, prenatal alcohol exposure. For analysis, 35 papers published in the years 1968-2016 in the Polish and English languages were selected. **Conclusions.** Although for the diagnostics of the fetal alcohol syndrome in Poland a four-digit diagnostic code is applied, the FAS continues to represent a difficult diagnostic challenge and its correct diagnosis requires collaboration of physicians in numerous medical specialties. **(Ludwików K, Małkiewicz K. Fetal alcohol syndrome – a literature review. Orthod Forum 2018; 14: 214-23).**

Received: 12.06.2018

Accepted: 28.09.2018

Key words: fetal alcohol syndrome, FAS, facial dysmorphism, prenatal alcohol exposure

Introduction

The fetal alcohol syndrome (FAS) is a syndrome of somatic and neurological defects occurred as a result of prenatal exposure to alcohol (1). As a separate disease entity it was described for the first time in 1968 by Lemoine et al. (2), but it was not until 1973 that Jones (3) presented a full spectrum of dysmorphic disorders in children exposed during their mothers' pregnancy to ethanol and gave it the name of fetal alcohol syndrome. The full symptomatic FAS is the most severe one among developmental disorders resulting from prenatal exposure to alcohol and represents only 10 per cent of all abnormalities resulting from prenatal ethanol exposure which is called fetal alcohol syndrome disorder (FASD) (1). FASDs also include the FAE - fetal alcohol effects (FAS without visible physical anomalies); pFAS - partial fetal alcohol syndrome (with certain physical and neurological features characteristic for FAS); ARBD - alcohol-related birth defects (physical abnormalities resulting from confirmed prenatal exposure to alcohol); ARND - alcohol-related neurodevelopmental disorders (neurological disorders associated with alcohol ingestion effects); FARC - fetal alcohol-related conditions (1,4).

Aim

This paper is aimed at getting to know better the problems of the fetal alcohol syndrome.

Pathogenesis

Alcohol has been regarded as a teratogen for many years (5). Due to the difference in the effectiveness of alcohol elimination by the bodies of mother and fetus, ethanol exerts

Patogeneza

Alkohol od wielu lat jest uznawany za czynnik teratogeny (5). Różnica w efektywności eliminacji alkoholu przez organizmy matki i płodu sprawia, że etanol wywiera znacznie bardziej szkodliwy i długotrwały wpływ na płód (6). Działanie teratogenne alkoholu zostało potwierdzone licznymi badaniami klinicznymi, behawioralnymi i epidemiologicznymi, jednak kwestią sporną pozostaje, czy przyczyną uszkodzeń płodu jest etanol, czy też jego główny metabolit aldehyd octowy. Wykazano, że oba związki chemiczne swobodnie przenikają przez łożysko, gromadząc się we krwi płodu w stężeniach podobnych do tych we krwi matki (7). Mechanizmy ich szkodliwego działania są wielokierunkowe, m.in. upośledzają wybiórczo transport łożyskowy niektórych aminokwasów, blokują receptory foliata łożyska, powodują hipoksję płodu, wpływają bezpośrednio na aktywność enzymatyczną i procesy syntezy kwasów nukleinowych oraz białek, hamują rozmnażanie i różnicowanie się komórek embrionalnych, a także zaburzają ich procesy migracyjne (8). Udowodniono także, że obie substancje mają neurotoksyczny wpływ na płód m.in. przez redukcję wzrostu łożyska oraz zmniejszenie transportu tauryny, która jest niezbędna w procesie rozwoju ośrodkowego układu nerwowego (9, 10). Stopień zaawansowania zespołu poalkoholowego u dziecka może się różnić w zależności od dawki, częstotliwości oraz czasu ekspozycji na alkohol w okresie prenatalnym (11). Ze względu na sekwencyjny rozwój płodu nieprawidłowości w budowie ciała, twarzy, mózgu oraz deficyt funkcji poznawczych i behawioralnych zależą od stadium rozwoju, w którym doszło do ekspozycji na alkohol lub jego metabolity (11). Oddziaływanie czynników genetycznych, cechy budowy ciała matki, takie jak wzrost, waga, wskaźnik BMI, przyjmowanie dodatkowych toksycznych substancji, palenie papierosów, status socjoekonomiczny, niebilansowana dieta w czasie ciąży oraz spożywanie alkoholu przez ojca są dodatkowym czynnikiem ryzyka wystąpienia poalkoholowego uszkodzenia płodu (5, 6, 11). Najbardziej skuteczną metodą zapobiegania FAS jest całkowita eliminacja alkoholu z diety ciężarnej. Na poziomie badań laboratoryjnych podejmowano próby odwrócenia teratogennego działania alkoholu przez podawanie ciężarnym szczerom przeciwutleniaczy, witaminy C (12) oraz kwasu foliowego (13) i choline (14).

Dane epidemiologiczne

Dane epidemiologiczne dotyczące spożywania alkoholu przez ciężarne, przedstawione w dostępnej literaturze, są fragmentaryczne. W latach 2003–2006 w Wielkiej Brytanii 30 proc. ankietowanych podało, że piło alkohol jeszcze w drugim i trzecim trymestrze ciąży (15); w Czechach do 6. miesiąca ciąży kobiety pijące stanowiły 16 proc. (16); w latach 2011–2013 w Stanach Zjednoczonych co dziesiąta kobieta w ciąży potwierdziła, że piła alkohol w ciągu ostatnich 30 dni (17). Wyniki badania przeprowadzonego w ramach ogólnopolskich

on the fetus much more adverse and long-term effects (6). Teratogenic effects of alcohol have been confirmed by a multitude of clinical, behavioural and epidemiological studies; however, it is a controversial issue whether the fetal damage is caused by ethanol or its main metabolite, acetic aldehyde. It has been demonstrated that both chemical compounds freely penetrate the placenta and accumulate in the fetus's blood in concentrations similar to those in the mother's blood (7). Their teratogenous mechanisms are multidirectional; they, among others, selectively impair placental transport of certain amino acids, block placental folate receptors, cause fetus's hypoxia, directly affect enzymatic activity and synthesis processes of nucleic acids and proteins, hamper embryonic cell proliferation and differentiation as well as disturb their migration processes (8). It has also been proved that both substances exert a neurotoxic effect on the fetus by, among others, reduction of placenta growth and decrease of the transport system of taurine, which is indispensable in the central nervous system development process (9, 10). The degree of severity of prenatal alcohol syndrome in a child can vary depending on the dose, frequency and time of exposure to alcohol in the prenatal period (11). Due to the sequential nature of fetal development, abnormalities in the structure of the body, face and brain and a deficit in cognitive and behavioural functions depend on the development stage in which exposure to alcohol or its metabolites occurred (11). The effects caused by genetic factors, features of the mother's body structure such as the height, weight, BMI index, ingestion of additional toxic substances, tobacco smoking, socio-economical status, unbalanced diet during pregnancy and alcohol ingestion by the father represent additional risk factors of fetal alcohol syndrome (5,6,11). The most effective FAS prevention method is a complete elimination of alcohol from a pregnant woman's diet. Attempts have been made of reversing teratogenic alcohol effects by administering antioxidants, vitamin C (12), and folic acid (13) and choline (14) to pregnant rats in laboratory studies.

Epidemiological data

Epidemiological data as regards alcohol consumption by pregnant women as presented in available literature are fragmentary. In Great Britain, in the years 2003-2006, 30 per cent of respondents reported that they still drank alcohol in the second and third pregnancy trimester (15); in the Czech Republic, 16 per cent of women drank alcohol until 6th month of pregnancy (16); in the United States, in the years 2011-2013, one pregnant woman in ten confirmed drinking alcohol in the last 30 days (17). Some questionnaire surveys conducted at the request of Państwowa Agencja Rozwiązywania Problemów Alkoholowych (PARPA) - the State Agency for Prevention of Alcohol-Related Problems within the framework of all-Poland questionnaire surveys in 2005 demonstrated that women in the child-bearing age (18-40) who drank alcohol during pregnancy represented

Fetal alcohol syndrome – a literature review

badania ankietowych na zlecenie Państwowej Agencji Rozwiązywania Problemów Alkoholowych (PARPA) w 2005 r. wykazały, że kobiety w wieku prokreacyjnym (18–40 lat), które piły w trakcie ciąży alkohol stanowiły 33 proc. ocenianej populacji (16). Powyższe dane wskazują, że sięganie po alkohol przez ciężarne matki stanowi poważny problem społeczny nie tylko w Europie, ale i na świecie.

Według dostępnych danych częstość występowania FAS jest zależna od ocenianej populacji. W USA waha się w granicach 0,2–1,5 na tysiąc urodzeń (18), natomiast w Polsce, jak podaje PARPA, nawet troje dzieci na każde tysiąc urodzeń może być dotkniętych FAS (19). Według Astley i wsp. (20) z Uniwersytetu Washington w Seattle w rodzinach zastępczych odsetek dzieci z FAS jest nawet 15 razy większy niż w ogólnej populacji.

Zespół objawów klinicznych

Do cech klinicznych alkoholowego zespołu płodowego opisywanych w dostępnej literaturze należą:

- Nieprawidłowości budowy twarzoczaszki, tj. małowłowie, krótka szyja, nisko, asymetrycznie osadzone uszy, zniekształcone małżowiny uszne, wąskie czoło, małowuchwie, niedorozwój szczęki, płaskie środkowe piętro twarzy, wąskie szczeliny powiekowe, szeroko rozstawione oczy, zmarszczka nakątna, krótki i mały nos, długa górna warga z wąską granicą czerwień wargowej oraz spłycona lub nieobecna rynienka podnosowa.
- Uszkodzenia centralnego układu nerwowego, łącznie z opóźnieniem umysłowym, począwszy od łagodnego do ciężkiego.
- Niedobór wzrostu i wagi.
- Zaburzenia rozwojowe układów krążenia i kostnego (3).

Na rycinie 1. przedstawiono fotografie zewnętrzne pacjentki ze stwierdzonym alkoholowym zespołem płodowym; rycina 2. przedstawia zdjęcia wewnętrzne.

Materiał i metody

Przeprowadzono przegląd piśmiennictwa w oparciu o bazy danych: PubMed, Scopus, Dentistry & Oral Sciences Source, Polska Bibliografia Lekarska, z wykorzystaniem słów kluczowych: FAS, Fetal Alcohol Syndrome, facial abnormalities, prenatal alcohol exposure.

Metody i kryteria diagnostyczne

W Polsce to lekarze pediatry, psychologowie, rodzice adopcyjni i biologiczni kierują dziećmi i młodzieżą, u których istnieje podejrzenie zaburzeń z grupy FASD, do ośrodków zajmujących się ich rozpoznawaniem. Diagnostykę przeprowadza się m.in. za pomocą czterocyfrowego kwestionariusza diagnostycznego (4-Digit Diagnostic Code). Narzędzie to stworzono w 2004 roku na Uniwersytecie Waszyngtońskim w Seattle w celu ujednoczenia wytycznych niezbędnych do postawienia diagnozy FASD (21). Za pomocą jakościowych

33 per cent of the surveyed population (16). The foregoing data show that alcohol consumption by pregnant mothers is a serious social problem not only in Europe but all over the world.

According to available data, FAS incidence rate depends on the assessed population. In the U.S.A. it ranges from 0.2–1.5 in a thousand of live births (18) whereas in Poland, as PARPA reports, even three children in every thousand of live births may be affected by FAS (19). According to Astley et al. (20) from Washington University in Seattle, the percentage of children with FAS in foster families is as much as 15 times that in the general population.

Syndrome of clinical symptoms

FAS clinical symptoms as described in the available literature include:

- Abnormal craniofacial structure, i.e. microcephaly, short neck, low, asymmetric position of the ears, deformed auricles, narrow forehead, micrognathia, maxillary hypoplasia, flat midface, short palpebral fissures, widely-set eyes, epicanthal folds, short small nose, long upper lip with thin vermilion border, and a flattened or smooth philtrum groove.
- Central nervous system damage including mental retardation, from a mild to severe degree.
- Height and weight deficiency.
- Developmental disorders of the circulatory and skeletal system (3).

Figure 1 presents extraoral photographs of a female patient with confirmed fetal alcohol syndrome; Figure 2 shows an intraoral photograph.

Material and methods

A literature review was conducted based on the following databases: PubMed, Scopus, Dentistry & Oral Sciences Source, Polska Bibliografia Lekarska /Polish Medical Bibliography/, with the use of the key words: FAS, fetal alcohol syndrome, facial abnormalities, prenatal alcohol exposure.

Methods and diagnostic criteria

In Poland, it is paediatricians, psychologists, and adoptive and biological parents who refer children and youths who are suspected of suffering from FASD disturbances for examination in diagnostic centres. They are diagnosed using a 4-digit Diagnostic Code. This tool was created in Washington University in Seattle to harmonise the FASD diagnostic criteria guidelines (21). Due to the qualitative and quantitative measurement scales applied in a questionnaire it was possible to obtain a precise assessment of developmental abnormalities in a child under study. The diagnostic questionnaire elaborated by authors from the United States is considered one of the most precise and repeatable tools in FASD diagnostics (1,21). The tool is used by a team of specialists

i ilościowych skal pomiaru wykorzystanych w kwestionariuszu uzyskano możliwość precyzyjnej oceny nieprawidłowości rozwojowych badanego dziecka. Formularz diagnostyczny opracowany przez autorów ze Stanów Zjednoczonych jest uważany za jedno z najbardziej dokładnych i powtarzalnych narzędzi w diagnostyce FASD (1, 21). Za pomocą tego narzędzia zespół specjalistów ocenia występowanie i natężenie czterech kluczowych cech charakterystycznych dla FASD:

1. Niedobór wzrostu i wagi

Oceniana jest długość ciała i waga w momencie narodzin oraz waga i wzrost w poszczególnych latach życia dziecka, a także wzrost rodziców dziecka w chwili ich narodzin. Wymienione parametry są porównywane z wartościami siatek centylowych i na podstawie odchyleń od normy zostaje przeprowadzona ocena wzrostu pacjenta w skali od 1 do 4.

2. Specyficzne cechy twarzy

W tym badaniu jest oceniana długość prawej i lewej szczeliny powiekowej, odległość między wewnętrznymi kącikami oczu i dodatkowo określa się obecność ryńienki podnosowej i zwężenia górnej wargi. Pomiarów dokonuje się zarówno w trakcie badania klinicznego, jak i na fotografiach, w tym pochodzących z wcześniejszego etapu życia dziecka (jeśli takie są). Podobnie jak przy ocenie wzrostu, wynik oceny wspomnianych cech wyrażany jest w czterostopniowej skali numerycznej.

3. Zaburzenia czynności układu nerwowego

W czterostopniowej skali ocenia się: nieprawidłowości strukturalne w obrazie rezonansu magnetycznego/tomografii komputerowej, neurologiczne (m.in. epilepsja, duża i mała motoryka), psychometryczne (m.in. intelektualne, adaptacyjne, neuropsychologiczne, rozwojowe). Przeprowadzany jest także wywiad z opiekunem, który odpowiada na pytania dotyczące pacjenta w zakresie: umiejętności planowania, zachowania behawioralnego, panowania nad emocjami, integracji sensoryczno-motorycznej, abstrahowania, zdolności oceny, pamięci, nauki, procesu przetwarzania informacji, pamięci przestrzennej, umiejętności społecznych i adaptacyjnych oraz kontroli motorycznej.

4. Udokumentowana ekspozycja płodu na działanie alkoholu w czasie ciąży

W tej części badania ocenie podlegają: częstość, rodzaj oraz średnia i maksymalna jednorazowa dawka spożywanego alkoholu przed zajściem w ciążę oraz w jej trakcie (z uwzględnieniem podziału na trymestry). Określa się także, czy matka była zdiagnozowana ze względu na chorobę alkoholową oraz czy istnieje wiarygodne źródło potwierdzające te informacje. Wywiad przeprowadza się bardzo często z matką badanego dziecka. Możliwe jest także niepotwierdzenie spożywania alkoholu w czasie ciąży. Na podstawie przeprowadzonego wywiadu ocenia się stopień ryzyka narażenia płodu na alkohol.

to assess the existence and intensity of the four key FASD characteristics:

1. Growth and weight deficiency

Birth length and weight are assessed as well as length and weight in consecutive years of the child's life as well as the child's parents birth length. The foregoing parameters are compared with centile growth charts and based on standard deviations, the patient's height is assessed using a scale from 1 to 4.

2. Specific facial features

In this physical examination, the length of the right and left palpebral fissure, the distance between the inner and outer canthi are assessed, and additionally the presence of the philtrum and thin upper lip is determined. The measurements are made both during a clinical examination and on photographs including those coming from the child's earlier life stage (if there are any). As when assessing the height, the assessment outcome of the aforementioned features is expressed in a four-level numerical scale.

3. Central nervous system disturbances

In a 4 level scale the following abnormalities are assessed: structural ones in the magnetic resonance/computer tomography imaging, neurological ones (i.a. epilepsy, large and small motor activity), and psychometric ones (i.a. intellectual, adaptive, neuropsychological, and developmental). An interview is conducted with the child's parent or guardian who answers questions regarding the patient's ability to plan, control behaviour, and control emotions; patient's sensor and motor integration, abstract thinking, ability to evaluate, memory, learning, information processing, special memory, social and adaptive skills and motor control.

4. Documented fetal exposure to alcohol during pregnancy.

In this examination stage the following factors are evaluated: frequency, type and mean and maximum dose of alcohol consumed prior to becoming pregnant and during pregnancy (divided into trimesters). It is also determined whether the mother has been diagnosed with alcoholic disease and whether there is a credible source confirming such information. Very commonly, interviews are conducted with the mother of the child undergoing the examination. Unconfirmed maternal alcohol consumption during pregnancy is also possible. Based on the conducted interview the degree of a fetal alcohol exposure risk is evaluated.

Each of the four categories is addressed separately on a four-level Likert scale where "1" means a complete absence of any FASD characteristic features, and "4" means a classical syndrome image. There are 256 possible combinations of four-digit diagnostic codes, from 1111 to 4444. All the codes have been assigned 22 clinical diagnoses. The questionnaire is completed by a clinical team, with specialists filling in the subsequent sections. A physician evaluates the patient's height, weight, facial features and structural and neurological

Fetal alcohol syndrome – a literature review

Każda z czterech kategorii jest rozpatrywana oddzielnie na czteropunktowej skali Likerta, gdzie wartość "1" oznacza całkowity brak cech charakterystycznych dla FASD, a wartość "4" odpowiada klasycznemu obrazowi zespołu. Istnieje 256 możliwych układów czterocyfrowych kodów diagnostycznych, od 1111 do 4444. Wszystkim kodom przyporządkowano 22 rozpoznania kliniczne. Kwestionariusz jest wypełniany przez zespół kliniczny, którego specjaliści uzupełniają kolejne działy. Lekarz ocenia wzrost, wagę, rysy twarzy oraz strukturalne i neurologiczne nieprawidłowości centralnego układu nerwowego, natomiast terapeuta zajęciowy, psycholog oraz logopeda uzupełniają psychometryczne wskaźniki jego funkcjonowania. O udokumentowaną ekspozycję płodu na alkohol można się ubiegać po podpisaniu zgody przez obojga rodziców.

abnormalities of the central nervous system while an occupational therapist, psychologist and speech therapist complete the psychometric indices referring to the patient's functioning. A documented fetal alcohol exposure diagnosis can be applied for after obtaining written consent signed by both parents.

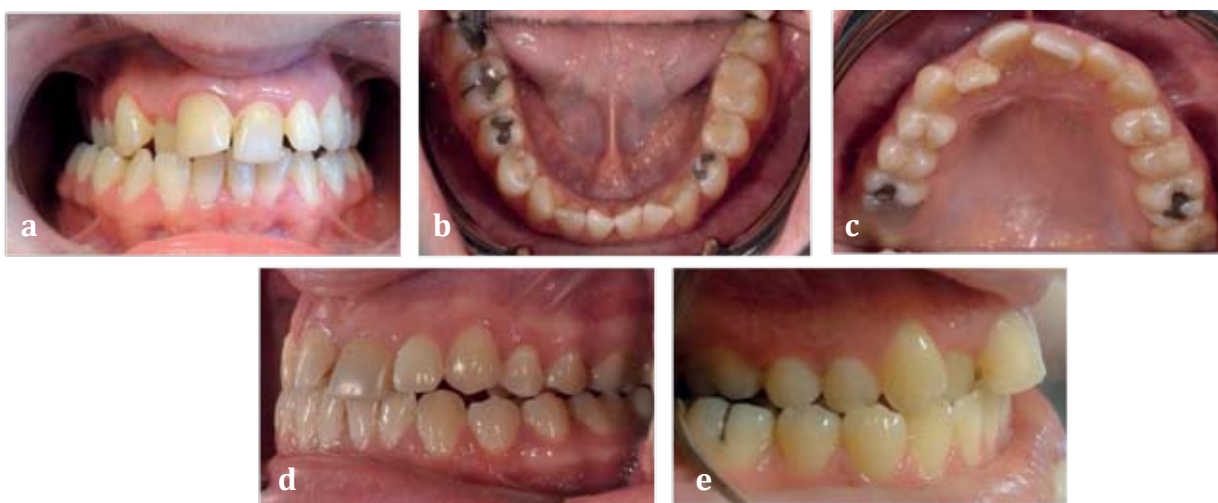
The effects of FAS on the structure of the stomatognathic system

In studies performed by Church et al. (22), in 22 patients with a full spectrum FAS a high frequency of abnormalities in the structure and functioning of the temporomandibular joint and malocclusion were reported. Disorders reported by the foregoing authors included class II and III malocclusions, cross-bite and dental abnormalities such



Rycina 1. Fotografie zewnętrzne pacjentki w siedemnastym roku życia ze stwierdzonym Alkoholowym Zespołem Płodowym: a) en face, b) en face w uśmiechu, c) skośne, d) profil prawy, e) profil lewy.

Figure 1. Extraoral photographs of a sixteen-year-old patient with confirmed Fetal Alcohol Syndrome: a) en face, b) en face with a smile, c) in an oblique plane, d) right profile, e) left profile.



Rycina 2. Zdjęcia wewnętrzne pacjentki w siedemnastym roku życia ze stwierdzonym Alkoholowym Zespołem Płodowym: a) widok z przodu, b) łuk zębowy dolny, c) łuk zębowy górny, d) strona lewa, e) strona prawa.

Figure 2. Intraoral photographs of a sixteen-year-old patient with confirmed Fetal Alcohol Syndrome: a) en face, b) lower dental arch, c) upper dental arch, d) left side, e) right side.

Wpływ FAS na budowę układu stomatognatycznego

W badaniach przeprowadzonych przez Church i wsp. (22) u 22 pacjentów z pełnoobjawowym FAS odnotowano wysoką częstość nieprawidłowości budowy i funkcjonowania stawów skroniowo-żuchwowych oraz występowanie wad zgryzu. Zaburzenia odnotowane przez cytowanych autorów obejmowały wady klasy II i III, zgryzy krzyżowe oraz nieprawidłowości zębowe, takie jak mikrodoncja, oligodoncja, niedorozwój szkliva, opóźnione wyrzynanie zębów stałych, a także cechy morfologiczne, takie jak wysoko wysklepione podniebienie, rozszczep wargi lub/i podniebienia, asymetria kształtu łuków zębowych. Przypadki opisane przez Church i wsp. nie różniły się jednak w sposób statystycznie istotny od wyników obserwacji prowadzonych w grupie kontrolnej. Autorzy tłumaczyli ten fakt stosunkowo niewielką liczebnością grupy ocenianych w badaniu pacjentów z FAS.

W badaniu przeprowadzonym przez Jackson i wsp. u sześciu pacjentów z FAS zaobserwowano, podobnie jak w badaniu Church i wsp., nieprawidłowości w przezierności szkliva oraz opóźniony wiek zębowy (23).

Naidoo i wsp. (24) zbadali 90 dzieci ze stwierdzonym FAS (średnia wieku 8,9), a wyniki porównali z badaniami dzieci zdrowych stanowiących grupę kontrolną. Badanie wykazało obecność statystycznie istotnych różnic wyników pomiarów antropometrycznych w odniesieniu do wagi, wzrostu oraz obwodu głowy, przyjmujących istotnie niższe wartości dla dzieci dotkniętych FAS. Cytowani badacze zaobserwowali także istotnie statystycznie większą częstość występowania wad zgryzu u dzieci ze stwierdzonym poalkoholowym zespołem płodowym. Nieprawidłowości dotyczyły zwiększonego nagryzu poziomego i zmniejszonego nagryzu pionowego oraz występowania słoćceń siekaczy w górnym łuku zębowym. Stopień przezierności szkliva, ilość płytki nazębnej, wskaźnik krwawienia dziąseł przy zgłębnikowaniu oraz wskaźnik dmft (number of decayed, missing or filled teeth) nie różniły się znacząco statystycznie między ocenianymi grupami (24).

Współzależność występowania FAS z izolowanym rozszczepem wargi i/lub podniebienia pozostaje nadal przedmiotem sporu. Niebyl i wsp. (25) nie obserwowali takiego powiązania, natomiast Munger i wsp. (26) wykazali obecność wspomnianej korelacji.

Dyskusja

Mimo że cechy spektrum alkoholowych zaburzeń płodu (FASD) są szeroko opisywane w dostępnych publikacjach, postawienie prawidłowego i pełnego rozpoznania klinicznego zespołu FAS może być problematyczne ze względu na heterogeny charakter nieprawidłowości składających się na jego obraz. Brak jest także ujednoczonego systemu diagnostycznego dla płodowego zespołu alkoholowego stosowanego powszechnie na świecie. Nie istnieje również

as microdontia, oligodontia, enamel hypoplasia, delayed eruption of permanent teeth as well as such morphological features as high arched palate, lip cleft and/or palate cleft, dental arch asymmetries. However, the cases described by Church et al. did not show in a statistically significant manner differences from the outcome of observations performed in the control group. The authors accounted for the fact by explaining that the number of FAS patients evaluated in the study was relatively small.

In a study conducted by Jackson et al., as it was the case in the Church et al. study, in six patients with FAS abnormalities in tooth enamel translucency were observed as well as delayed dental age (23).

Naidoo et al. (24) examined 90 children with confirmed FAS (mean age 8.9 years) and compared the outcome with the examination results of healthy children representing the control group. The examination demonstrated statistically significant differences in anthropometric measurements with relation to weight, height and head circumference, with significantly lower values in FAS-affected children. The researches quoted above observed also a statistically significant higher incidence of malocclusions in children with confirmed fetal alcohol syndrome. The abnormalities included increased overjet and decreased overbite as well as occurrence of crowding of incisor teeth in the upper dental arch. The tooth enamel translucency degree, dental plaque amount, gingivorrhea index in probing, and the dmft (number of decayed, missing or filled teeth) index did not demonstrate statistically significant differences between the groups under assessment (24).

The interrelationship between the incidence of FAS with isolated lip and/or palate cleft continues to remain the subject-matter of a dispute. Niebyl et al. (25) did not observe such interrelationship while Munger et al. (26) demonstrated that such correlation does exist.

Discussion

Even though the characteristic features of fetal alcohol spectrum disorders (FASD) are widely described in available publications, it can be problematic to make a correct and full clinical diagnosis of FAS due to a heterogenic character of abnormalities contributing to its image. A harmonised diagnostic system for the fetal alcohol spectrum commonly used all over the world is missing. There is also no single test or biomarker that could help identify FASD (27).

FASD diagnostics requires a considerable experience and ability to differentiate dysmorphic features with, i.a. Williams, Aarskog, Noonan, Dubowitz, and Brachmann-De Lange syndromes, and with maternal phenylketonuria, toluene embryopathy and other syndromes of chromosome deletion/duplication (21).

Fetal alcohol syndrome – a literature review

żaden pojedynczy test lub biomarker, który w wiarygodny sposób może zidentyfikować FASD (27).

Diagnostyka FASD wymaga dużego doświadczenia i różnicowania cech dysmorficznych, m.in. z zespołem Williama, Aarskoga, Noonan, Dubowitz, Brachmann-DeLange oraz z fenylketonurią matczyną, embriopatią toluenową i innymi zespołami delecji/ duplikacji chromosomowych (21).

Coles i wsp. (28) przeprowadzili ocenę porównawczą pięciu głównych systemów diagnostycznych stosowanych u dzieci do oceny prenatalnej ekspozycji na alkohol, to jest: czterocyfrowego formularza diagnostycznego (Diagnostic Guidelines for Fetal Alcohol Spectrum Disorders: The 4-Digit Diagnostic Code, Seattle, 2004); kwestionariusza z Kliniki Emory (Fetal Alcohol Center Clinical Criteria, Atlanta, 2005); kwestionariusza z Centrum Kontroli Chorób i Prewencji (Fetal Alcohol Syndrome: Guidelines for Referral and Diagnosis, Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, 2004); formularzy opartych na wytycznych kanadyjskich (Fetal alcohol spectrum disorder: Canadian guidelines for diagnosis, 2005) oraz kwestionariusz Hoyma (A Practical Clinical Approach to Diagnosis of Fetal Alcohol Spectrum Disorders: Clarification of the 1996 Institute of Medicine Criteria, Stanford, 2005). Cytowani autorzy objęli badaniem 1581 kolejno zgłaszających się chorych pacjentów do oceny w klinice uniwersyteckiej Emory w Atlancie zajmującej się dziećmi poddanymi prenatalnej ekspozycji na alkohol i narkotyki. Autorzy poddali analizie dane dotyczące oceny multidyscyplinarnej (pediatrycznej, społecznej, psychologicznej), a ich wyniki porównywano za pomocą współczynnika zgodności oceny Kappa Cohena. Zastosowano ujednoczone kryteria diagnostyczne dla pacjentów ocenianych według wszystkich pięciu systemów, a następnie zdiagnozowano ich według każdego z systemów. Liczba pacjentów ze zdiagnozowanym w ten sposób szerokim spektrum alkoholowych uszkodzeń płodu (FASD) wahała się dla poszczególnych kryteriów oceny od 4,74 proc. (kwestionariusz Centrum Kontroli Chorób i Prewencji) do 59,58 proc. (kwestionariusz Hoyme). Badanie z użyciem współczynnika Kappa Cohena wykazało małą zgodność pomiędzy systemami, zwłaszcza gdy zastosowano indywidualne diagnozy dla pełnoobjawowego FAS, częściowego FAS (pFAS) oraz poalkoholowych zaburzeń układu nerwowego (ARND). Największe rozbieżności odnotowano w przypadku oceny wyników zaburzeń neurobehavioralnych oraz specyficznych anomalii twarzy.

Od chwili opisanego płodowego zespołu alkoholowego przez Jonesa w 1973 roku (3) opublikowano wiele wyników badań i kryteriów diagnostycznych spektrum poalkoholowych uszkodzeń płodu FAS (Jones and Smith, 1973; Clarren and Smith, 1978; Rosett, 1980; Chavez et al., 1988; Aase, 1994; Stratton et al., 1996; Astley & Clarren 1996; Hoyme, CDC) (21). Najbardziej istotnym problemem występującym podczas interpretacji porównawczej wyników badań z poszczególnych

Coles et al. (28) performed a comparative analysis of five main diagnostic systems used in children for the assessment of prenatal alcohol exposure i.e. the four-digit diagnostic form (Diagnostic Guidelines for Fetal Alcohol Spectrum Disorders: The 4-Digit Diagnostic Code, Seattle, 2004); questionnaire from the Emory Clinic (Fetal Alcohol Center Clinical Criteria, Atlanta, 2005); questionnaire from the Centrum Kontroli Chorób i Prewencji /Center for Disease Control and Prevention/ (Fetal Alcohol Syndrome: Guidelines for Referral and Diagnosis, Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, 2004); the form based on Canadian guidelines (Fetal alcohol spectrum disorder: Canadian guidelines for diagnosis, 2005) and the Hoym questionnaire (A Practical Clinical Approach to Diagnosis of Fetal Alcohol Spectrum Disorders: Clarification of the 1996 Institute of Medicine Criteria, Stanford, 2005). The authors quoted above included in their studies 1581 sick patients presenting in turn for assessment to the Emory university clinic in Atlanta addressing children with prenatal alcohol and drugs exposure. The authors subjected to analysis data regarding multidisciplinary (paediatric, social and psychological) evaluation and their outcomes were compared using the Cohen Kappa coefficient of agreement. Harmonised diagnostic criteria were applied for patients assessed with the use of all the five systems and subsequently they were diagnosed according to each of the systems. The number of patients with diagnosed in this manner fetal alcohol spectrum disorders (FASD) in terms of individual assessment criteria ranged from 4.74 (questionnaire from the Centrum Kontroli Chorób i Prewencji (Center for Disease Control and Prevention) to 59.58 (the Hoyme questionnaire). A study with the use of the Cohen Kappa coefficient demonstrated a low degree of agreement between the systems, especially when individual diagnoses for a full symptomatic FAS, partial FAS (pFAS) and alcohol-related neurodevelopmental disorder (ARND). The greatest discrepancies were recorded in the assessment of neurobehavioral disorders and specific facial abnormalities.

Since the fetal alcohol syndrome was described by Jones in 1973 (3), a multitude of study results and diagnostic criteria of the fetal alcohol spectrum disorders (FAS) have been published (Jones and Smith, 1973; Clarren and Smith, 1978; Rosett, 1980; Chavez et al., 1988; Aase, 1994; Stratton et al., 1996; Astley & Clarren 1996; Hoyme, CDC) (21). The most significant problem disclosed during comparative interpretation of study results from individual centres is the absence of a commonly used gold standard of assessment of the degree of morphological and functional disturbances characterising the herein described disease. This may lead to making a misdiagnosis and in consequence to an inadequate care of the patient, an increased risk of secondary disturbances (34), and misevaluation of the incidence of the syndrome in the population under assessment (35). In

ośrodków jest brak powszechnie stosowanego złotego standardu oceny stopnia zaburzeń morfologicznych i czynnościowych występujących w opisanej jednostce chorobowej. Może to prowadzić do postawienia niewłaściwej diagnozy, a w konsekwencji do niewłaściwej opieki nad pacjentem, zwiększonego ryzyka wystąpienia wtórnych nieprawidłowości (34) oraz błędnego oszacowania częstości występowania zespołu w ocenianej populacji (35). W kontekście tych informacji konieczne jest ujednoczenie kryteriów oceny klinicznej, które w standaryzowany sposób pozwolą postawić właściwą diagnozę.

the context of such situations, it is necessary to harmonise clinical assessment criteria that would allow making the right diagnosis in a standardised manner.

Piśmiennictwo / References

- Banach M. Alkoholowy zespół płodu Teoria Diagnoza Praktyka. WAM 2011; 151-268.
- Lemoine P, Harousseau H, Borteyru JP, Menuet JC. Les enfants des parents alcooliques: anomalies observees apropos de 127 cas. *Ouest Medical* 1968; 21: 476-82.
- Jones KL, Smith DW. Recognition of the fetal alcohol syndrome in early infancy. *Lancet* 1973; 302: 999-1001.
- Astley SJ, Clarren SK. Diagnosing the full spectrum of fetal alcohol exposed individuals: introducing the 4-Digit Diagnostic Code. *Alcohol Alcohol* 2000; 35: 400-10.
- Ornoy A, Ergaz Z. Alcohol Abuse in Pregnant Women: Effects on the Fetus and Newborn, Mode of Action and Maternal Treatment. *Int J Environ Res Public Health* 2010; 7: 364-79.
- Gupta KK, Gupta VK, Shirasaka T. An Update on Fetal Alcohol Syndrome-Pathogenesis, Risks, and Treatment. *Alcohol Clin Exp Res* 2016; 40: 1594-602.
- Burd L, Blair J, Dropps K. Prenatal alcohol exposure, blood alcohol concentrations and alcohol elimination rates for the mother, fetus and newborn. *J Perinatol* 2012, 32: 652-9.
- Zańska M. Spożycie alkoholu w okresie ciąży a rozwój płodu i stan dziecka. *Alcoholism and drug addiction*. 1992; 1: 9-24.
- Kayani MA, Parry JM. The in vitro genotoxicity of ethanol and acetaldehyde. *Toxicol In Vitro* 2010; 24: 56-60.
- Lui S, Jones RL, Robinson NJ, Greenwood SL, Aplin JD, Tower CL. Detrimental Effects of Ethanol and Its Metabolite Acetaldehyde, on First Trimester Human Placental Cell Turnover and Function. *PLoS One* 2014; 9: 2.
- May PA, Gossage JP. Maternal risk factors for fetal alcohol spectrum disorders: not as simple as it might seem. *Alcohol Res Health* 2011; 34: 15-26.
- Cohen-Kerem R, Koren G. Antioxidants and fetal protection against ethanol teratogenicity. I. Review of the experimental data and implications to humans. *Neurotoxicol Teratol* 2003; 25: 1-9.
- Eskes TK. Folate and the fetus. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1997; 71: 105-11.
- Wozniak JR, Fuglestad AJ, Eckerle JK, Fink BA, Hoecker HL, Boys CJ, Radke JP, Kroupina MG, Miller NC, Brearley AM, Zeisel SH, Georgieff MK. Choline supplementation in children with fetal alcohol spectrum disorders has high feasibility and tolerability. *Nutr Res* 2013; 33: 897-904.
- Choline supplementation in children with fetal alcohol spectrum disorders: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Clin Nutr* 2015; 102: 1113-25.
- Nykjaer C, Alwan NA, Greenwood DC, Simpson NA, Hay AW, White KL, Cade JE. Maternal alcohol intake prior to and during pregnancy and risk of adverse birth outcomes: evidence from a British cohort. *J Epidemiol Community Health* 2014; 68: 542-9.
- Strona internetowa: <http://www.parpa.pl/index.php/ciaza-bez-alkoholu/badania>
- Alcohol use and binge drinking among women of childbearing age – United States. 2011–2013 Morbidity and Mortality Weekly Report 2015; 64: 37.
- Strona internetowa: <http://www.cdc.gov/ncbddd/fasd/data.html#ref>.
- Strona internetowa: <http://www.parpa.pl/index.php/ciaza-bez-alkoholu/mapa-01-09-2007>.
- Astley SJ, Stachowiak J, Clarren SK, Clausen C. Application of the fetal alcohol syndrome facial photographic screening tool in a foster care population. *J Pediatr* 2002; 141: 712-7.
- Astley SJ. Diagnostic guide for fetal alcohol spectrum disorders the 4-digit diagnostic code third edition. University of Washington 2004.
- Church MW, Eldis F, Blakley BW, Bawle EV. Hearing, Language, Speech, Vestibular, and Dentofacial Disorders in Fetal Alcohol Syndrome. *Alcohol Clin Exp Res* 1997; 21: 227-37.
- Jackson IT, Hussain K. Craniofacial and oral manifestations of fetal alcohol syndrome. *Plast Reconstr Surg* 1990; 85: 505-12.
- Naidoo S, Chikte U, Laubscher R, Lombard C. Fetal alcohol syndrome: anthropometric and oral health status. *J Contemp Dent Pract* 2005; 6: 101-15.
- Niebyl JR, Blake DA, Rocco LE, et al. Lack of maternal metabolic, endocrine and environmental influences in the aetiology of cleft lip with or without cleft palate. *Cleft Palate J* 1985; 22: 20-8.

Fetal alcohol syndrome – a literature review

27. Munger RG, Romitti PA, Daack-Hirsch S, Burns TL, Murray JC, Hanson J. Maternal alcohol use and risk of orofacial cleft birth defects. *Teratology* 1996; 54: 27-33.
28. Coles CD, Gailey AR, Mulle JG, Kable JA, Lynch ME, Jones KL. A Comparison Among 5 Methods for the Clinical Diagnosis of Fetal Alcohol Spectrum Disorders. *Alcohol Clin Exp Res* 2016; 40: 1000-9.
29. Clarren SK, Smith DW. The fetal alcohol syndrome. *N Engl J Med* 1978; 298: 1063-7.
30. Rosett HL. A clinical perspective of the fetal alcohol syndrome. *Alcohol Clin Exp Res* 1980; 4: 119-22.
31. Chavez GF, Cordero JF, Becerra JE. Leading major congenital malformations among minority groups in the United States, 1981-86. *MMWR* 1988; 37: 17-24.
32. Stratton K, Howe C, Battaglia F. *Fetal Alcohol Syndrome: Diagnosis, Epidemiology, Prevention, and Treatment*. National Academy Press 1996.
33. Aase JM. Clinical recognition of FAS. Difficulties of detection and diagnosis. *Alcohol Health Res World* 1994; 18: 5-9.
34. Astley SJ, Clarren SK. A case definition and photographic screening tool for the facial phenotype of fetal alcohol syndrome. *J Pediatr* 1996; 129: 33-41.
35. Chudley AE, Conry J, Cook JL, Looock C, Rosales T, LeBlanc N. Fetal alcohol spectrum disorder: Canadian guidelines for diagnosis. *CMAJ* 2005; 172: 1-21.
36. Astley SJ. *Diagnostic guide for fetal alcohol spectrum disorders the 4-digit diagnostic code third edition*. University of Washington 2004.