

## PERTURBAREA AUZULUI – COMPONENTĂ A SINDROMULUI ALCOOL FETAL

Georgiana Russu<sup>1</sup>, Cristina Rusu<sup>2</sup>, Alexandra Grosu<sup>3</sup>

<sup>1</sup>*Clinica de Cardiologie Pediatrică,*

*Spitalul Clinic de Urgență pentru Copii „Sf. Maria“, Iași*

<sup>2</sup>*Catedra de Genetică Medicală,*

*Universitatea de Medicină și Farmacie „Gr. T. Popa“, Iași*

<sup>3</sup>*Spitalul Clinic de Urgență pentru Copii „Sf. Maria“, Iași*

### REZUMAT

Sindromul alcool fetal (SAF) (1-2/1.000 nou-născuți viabili), consecință a ingestiei precoce de alcool în timpul gravidității, asociază: deficiența persistentă a creșterii taliei, greutate și circumferinței craniene, anomalii faciale caracteristice, malformații cardiace (predomină defectele septale), anomalii minore ale articulațiilor și extremităților, deficiențe ale dezvoltării și funcției sistemului nervos central. Complexitatea, gravitatea și frecvența modificărilor este variabilă în funcție de consumul de alcool asociat sau nu altor riscuri: status socio-economic scăzut, perturbări psihologice, fumat, droguri. Afectarea auzului sub efectul alcoolului, neinclusă clasic în sindromul alcool fetal precum și infecțiile cronice ale urechii se asociază cu grade variabile de severitate. Examinările de specialitate aplicate sistematic la copiii cu SAF mai mult sau mai puțin sever au dus la conturarea a patru tipuri principale de perturbări ale auzului: întârzierea dezvoltării funcției auditive asociată cu perturbări ale vorbirii, pierderea neuro-senzorială a auzului (afectarea urechii medii și a căilor auditive), pierderi intermitente ale funcției de conducere a vibrațiilor sunetului, pierderea auzului prin leziuni centrale. Identificarea precoce a anomaliilor de auz, de origine conductivă sau neuro-senzorială, contribuie la ameliorarea prognosticului prin intervenții recuperatorii precoce.

**Cuvinte cheie:** alcool, sarcină, hipoacuzie

Efectele teratogene ale consumului de alcool în timpul sarcinii au fost descrise pentru prima dată în literatura medicală în urmă cu aproape 5 decade (1). Jones și Smith, în 1973, au reunit anomaliile dezvoltării somatice și neuro-senzoriale ale copiilor din mame alcoolice sub denumirea de sindrom alcool fetal (SAF) (2).

Incidența SAF variază în funcție de populația studiată, de criteriile folosite și de metoda de evaluare. Astfel, în SUA frecvența este estimată la 1-2 din 1.000 nou-născuți, în timp ce în zonele cu risc înalt, cum ar fi unele comunități din Africa de Sud, studiul populației pediatrică a demonstrat o frecvență de 4-5% în rândul copiilor din clasele primare (3).

Deși consumul matern de alcool este determinantul principal al efectelor negative asupra fătului, s-a demonstrat că și expunerea paternă la alcool poate induce malformații asupra fătului. Manifestările clinice cel mai frecvent întâlnite sunt: dismorfie facială (microcefalie, microftalmie, fante palpe-

brale scurte, epicantus, hipoplazie maxilară cu aspect de facies aplatizat, filtru nazal hipoplazic, buza superioară subțire, micrognație, cleft al palatului osos), retard al creșterii intrauterine sau postnatal, retard mintal și tulburări de comportament. Alte consecințe ale consumului de alcool în timpul sarcinii sunt: avort spontan, naștere prematură, deces intrauterin, afectarea dezvoltării scheletului, sindrom de sevraj al nou-născutului.

Modificările expresiei genelor (procese celulare normale în genom) fără afectarea secvențialității ADN sunt cunoscute ca procese epigenetice. Alcoolul perturbă procesul normal al diferențierii celulare modificând expresii ale genelor specifice de țesut. Acționează la nivelul componentelor nucleosomului dereglând metilarea ADN, acetilarea histonelor și interacțiunilor microARN. Astfel, alcoolul se înscrie pe lista factorilor majori de risc pentru reșetări epigenetice soldate cu anomalii multiorganice (4).

O meta-analiza efectuată pe 20 de studii publicate între 1987 și 2013 (5) a relevat faptul că mal-

Adresa de corespondență:

Georgiana Russu, Spitalul Clinic de Urgență pentru Copii „Sf. Maria“, Strada Vasile Lupu nr. 62, Iași

E-mail: g\_russu@yahoo.com

formațiile cardiace apar la 67% dintre copiii mameilor care au consumat alcool în timpul sarcinii, fiind reprezentate de defecte septale atriale sau ventriculare – 21%, tetralogie Fallot și defecte cono-truncale 6% și alte tipuri de malformații (6). Efectul teratogen al alcoolului depinde de momentul consumului, frecvența, durata și cantitatea de alcool consumată, dar și de absorbția și metabolizarea alcoolului de către mamă și făt, proces cu determinare genetică (7).

Malformațiile cranio-faciale sunt datorate alcoolului consumat în perioada organogenezei (ziua 18-40 de sarcină), în timp ce modificările sistemului nervos apar mai târziu pe parcursul sarcinii. Postnatal, pe măsură ce copilul crește, se remarcă tot mai mult deficiturile cognitive ce pot merge până la retard mental sever, precum și alte tulburări de ordin psihic cum este, spre exemplu, deficitul de atenție, impulsivitate, probleme de memorie. Frecvent se asociază tulburări de limbaj, coordonare dificilă a mișcărilor fine, tulburări de comportament, tonus muscular scăzut, diverse probleme psihiatrice. De altfel, consumul prenatal de alcool reprezintă principala cauză nonereditară de retard mintal (8).

A fost avansată ipoteza conform căreia alcoolul împiedică transferul aminoacizilor esențiali și a zincului de la mamă către făt, consecința fiind dificultatea sintezei proteinelor și, prin urmare, handicapul creșterii și dezvoltării fetale (9). Confirmarea consumului de alcool în timpul sarcinii folosind biomarkerii cunoscuți în practica curentă rămâne o provocare. Recent a fost propusă includerea microARN în profilul investigațiilor SAF.

Moleculele microARN au rol critic în procese biologice importante, în special in utero, care asigură dezvoltarea normală prin echilibrarea balanței între supraviețuirea celulelor și proliferarea lor. În condiții experimentale s-a demonstrat că expunerea la etanol supresează gene implicate în reglarea organogenezei, în diverse etape ale dezvoltării embrionului și fătului. Au fost identificate patru tipuri de microARN supresate de etanol în celulele stem neurale (4).

Gardiner și colab. au observat că modificarea nivelului circulant al microARN din serul matern se asociază cu variate stadii de boală descrise în cadrul spectrului de anomalii din SAF și au publicat datele obținute în aprilie 2016, acesta fiind primul raport care demonstrează utilitatea folosirii microARN ca biomarker al expunerii la alcool (10).

În ultimele două decenii au apărut lucrări privind modificările structurale ale creierului determinate de alcool, soldate cu deficite cognitive și modificări de comportament, atât la copiii cu dismorfie

caracteristică SAF, cât mai ales la cei fără microcefalie (11).

A fost semnalată asocierea SAF cu afectarea auzului; originea embriologică comună a structurilor cranio-faciale și oculare cu cele ce vor constitui aparatul auditiv, favorizează asocierea SAF cu afectarea auzului. Aceste structuri provin din primele două arcuri brahiale și au perioade similare de sensibilitate la expunerea la substanțe toxice. Drept urmare, apare întârziere în maturarea componentelor auditive, deficiență neuro-senzorială auditivă, deficit central. La aceste modificări se asociază intermitent deficiența de tip mecanic, consecință a otitelor medii seroase la care sunt predispuși acești copii. Afectarea vestibulară, relativ frecventă, favorizată de originea embriologică comună, poate rămâne la nivel subclinic. Deficiența auditivă asociată celei cognitive conlucrează, determinând un cerc vicios care are drept urmare întârziere în dezvoltarea limbajului, defecte de limbaj și accentuarea deficitului cognitiv prin stimulare insuficientă (12,13).

Datele acumulate în ultimul deceniu au permis conturarea a patru mecanisme ce se interconectează și determină deficiența de auz:

- întârzierea în maturarea structurilor destinate auzului;
- afectare auditivă neuro-senzorială;
- reducerea intermitentă a funcției de conducere a sunetului care apare odată cu fiecare nou episod de otită medie seroasă;
- afectare auditivă de tip central.

Latențele obținute din partea cortexului auditiv primar pot reprezenta suma latențelor la toate nivelele procesului auditiv, din momentul în care semnalul sonor traversează cohleea, de-a lungul fluxului nervos până la cortexul auditiv. De asemenea, afectarea vestibulară asociată celei auditive, induce o patologie dominată de întârzierea în achizițiile limbajului, în caracteristicile acestuia și ca urmare accentuarea afectării cognitive (14). Church și colab. au decelat afectare auditivă neuro-senzorială la 33% dintre copiii cu SAF comparativ cu 2-3% în populația generală, ca și tulburări de transmisie datorită infecțiilor otice recurente, care pot avea o frecvență de până la 92% la lotul SAF față de <20% în populația generală (12).

RMN a pus în evidență modificări ale corpului calos (15), sugerând risc de specializare hemisferică atipică, în special în aria vorbirii, limbajului și auzului. Perturbarea transferului interemisferic determină alterarea funcției de lateralizare, copiii cu SAF au prezentat un număr mare de erori la nivelul urechii drepte în timpul unui test de ascultare, indicând asimetrie funcțională (16).

Studii experimentale efectuate pe șoareci expuși antenatal la doze diferite de alcool etilic au observat că aproape toți prezentau hipoacuzie mai ales prin afectare neurosenzorială. Atât celula receptoare, cât și calea de transmisie prezentau malformații, consecința fiind întârzierea transmisiei sunetului, o problemă de percepție a acestuia și, pe măsură ce îmbătrâneau, cei expuși la doze mai mari de alcool au manifestat scăderea mai rapidă a acuității auditive. Mai mult, expunerea la sunete capabile să producă traumă acustică accentuează procesul de degradare a funcției senzoriale (17).

Un studiu clinic raportează un procent semnificativ de 93% de copii cu SAF la care otita seroasă medie apare în mod recurent bilateral, 30% dintre aceștia prezentând afectare neuro-senzorială pentru care au necesitat amplificare mecanică a sunetelor. De asemenea, malformațiile eustachiene cuplate cu deficitul de tip imun de care suferă acești copii îi predispune la infecții ale căilor respiratorii superioare. Posibilul efect ototoxic direct al alcoolului precum și sindromul neuro-ectodermal determinat de acest agent teratogen explică prezența tipică a afectării auditive în cadrul SAF, deși această componentă în mod eronat nu este încă recunoscută ca fiind unul dintre elementele caracteristice ale sin-

dromului. Acceptarea acestei idei ar lărgi schema terapeutică în cazul pacienților diagnosticați și ar putea determina îmbunătățirea prognosticului psihologic, medical și social (13).

Aplicarea magneto-encefalografiei la copiii de vârstă preșcolară cu SAF și audiogramă normală a decelat latența răspunsului neuro-fiziologic la stimuli auditivi. Această latență s-a dovedit a fi un marker neural eficient al dificultăților de procesare a informației la copiii cu SAF. De aceea, autorii propun includerea acestei testări în algoritmul de diagnostic al SAF în special la copiii fără dismorfie evidentă (18).

## CONCLUZII

SAF, a cărui gravitate depinde de precocitatea și abundența consumului de alcool, asociază frecvent deficiențe de auz. Toxicitatea alcoolului întârzie maturarea structurilor destinate auzului, afectează componenta auditivă neuro-senzorială și de tip central, creează probleme în conducerea sunetului. Hipoacuzia, inclusă ca element de diagnostic al SAF, trebuie depistată precoce, tratată adecvat, pentru o bună dezvoltare a limbajului, ameliorarea calității vieții și o mai bună integrare psiho-socială.