



WEBINAR
L'ADDICTION
DALLE NEUROSCIENZE
ALLA PRATICA CLINICA.
CONOSCERE IL DISTURBO
DA USO DI ALCOL (DUA)



17 e 19 gennaio 2023

L'ADDICTION DALLE NEUROSCIENZE ALLA PRATICA CLINICA.
CONOSCERE IL DISTURBO DA USO DI ALCOL (DUA)

**Corso di Medicina delle Dipendenze per gli Specializzandi della Scuola di Farmacologia
e Tossicologia Clinica**

Alcol e gravidanza: la sindrome feto-alcolica

Cecilia Lanzi

SOD Tossicologia Medica 0557946238
CRR Tossicologia Perinatale 0557946731-6859
Azienda Ospedaliero Universitaria Careggi

Contatto mail: Lanzic@aou-careggi.toscana.it



Gravidanza, l'alcol distrugge il feto (ma non giudicate le donne)



25.000 bambini ogni anno, in Italia, nascono con la “**sindrome-Feto-alcolica**” diretta conseguenza dell’assunzione di alcol in gravidanza



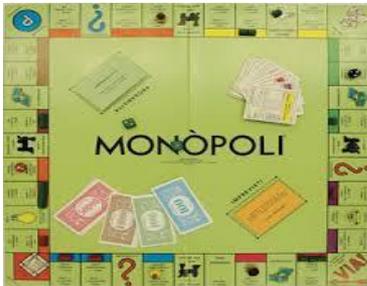
Le conseguenze sono **pesantissime**:
→ malformazioni e/o disturbi dello sviluppo neurologico

L'alcol è un agente teratogeno di largo consumo, accettato dal punto di vista

★ LEGALE



AGENZIA DELLE DOGANE
E DEI MONOPOLI



★ SOCIALE



★ CULTURALE

22 OTTOBRE 2007

‘Un bicchiere di vino rosso a pasto non fa male nè alle donne in gravidanza nè al feto’. L'endocrinologo Andrea Genazzani a winenews.tv: ‘e i vecchi dicevano che il vino fa buon sangue...’

L'esposizione all'alcol durante la gravidanza può far aumentare il rischio malformativo oltre il 3% (rischio malformativo di base) in modo dose dipendente.

SINDROME FETO ALCOLICA



THE LANCET

Volume 302, Issue 7836, 3 November 1973, Pages 999-1001

THE LANCET

This journal is published by the British Medical Association, 11, St Andrews Place, Regents Park, London, N.W.1. Telephone: 01-25345101. Telex: 25345101. Fax: 01-25345102. E-mail: subscriptions@the-lancet.com. Website: <http://www.thelancet.com>

RECOGNITION OF THE FETAL ALCOHOL SYNDROME IN EARLY INFANCY

Kenneth L. Jones, David W. Smith

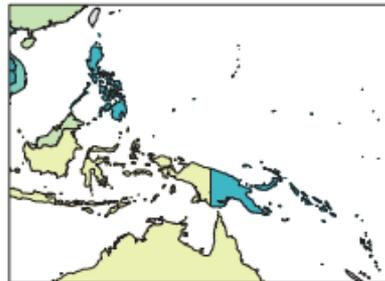
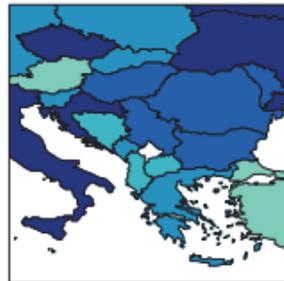
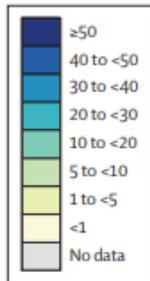
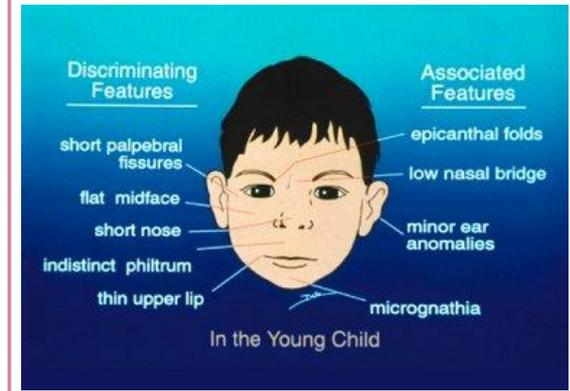
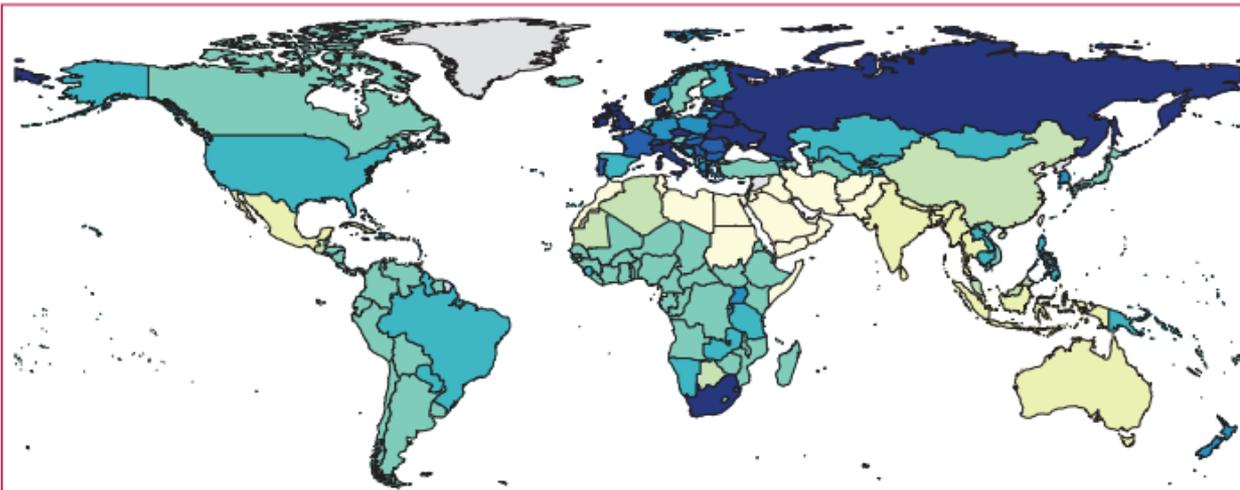
Descritta per la prima volta nel **1968** da Paul Lemoine in Francia e nel **1973** ufficialmente descritta da Smith and Jones, è un insieme di:

- anomalie facciali tipiche (fissure palpebrali sottili, philtrum (spazio compreso tra il labbro superiore ed il naso) liscio e corto, labbro superiore assottigliato, attacco dell'orecchio basso, orecchie attaccate basse, ipertricosi)
- ritardo di crescita pre e postnatale, disfunzioni cardiache e altre malformazioni, ritardo mentale correlato a malformazioni dell'ippocampo e disturbi comportamentali

<https://embryo.asu.edu/pages/discovery-fetal-alcohol-syndrome>

Prevalenza globale di FAS nel 2012 = 9.8%

- 119 000 bambini nascono con FAS ogni anno
- in 1 caso su 67 ci sono danni da esposizione ad alcol in gravidanza



	Alcohol use during pregnancy (%)	FAS (per 10 000)
AFR	10.0% (8.5-11.8)	14.8 (8.9-21.5)
AMR	11.2% (9.4-12.6)	16.6 (11.0-24.0)
EMR	0.2% (0.1-0.9)	0.2 (0.2-0.9)
EUR	25.2% (21.6-29.6)	37.4 (24.7-54.2)
SEAR	1.8% (0.9-5.1)	2.7 (1.3-8.1)
WPR	8.6% (4.5-11.6)	12.7 (7.7-19.4)
Worldwide	9.8% (8.9-11.1)	14.6 (9.4-23.3)

L'Italia è il secondo paese con la più alta prevalenza di FAS dopo la Russia, seguita da Irlanda e Croazia

Data are prevalence estimates (95% CI). AFR=African region. AMR=Region of the Americas. EMR=Eastern-Mediterranean region. EUR=European region. FAS=Fetal alcohol syndrome. SEAR=South-East Asia region. WPR=Western Pacific region.

Table: Global prevalence of alcohol use (any amount) during pregnancy and fetal alcohol syndrome (FAS) in the general population in 2012, by WHO region

MANIFESTAZIONI CLINICHE DELLA FAS

DIAGNOSI

Include un insieme specifico di alterazioni

1. Deficit della crescita pre- e/o postnatale

- peso corporeo, lunghezza e circonferenza cranica inferiori al 10° centile corretto per età

2. **Facies** con aratteristiche anomalie cranio-faciali (almeno due caratteristiche su tre)

- microcefalia;
- microftalmia e/o rima palpebrale breve
- scarso sviluppo del filtro naso-labiale, labbro superiore sottile, appiattimento dell'area mascellare

3. **Disfunzioni del Sistema Nervoso Centrale**

- anomalie neurologiche (irritabilità nell'infanzia, iperattività nell'adolescenza)
- ritardo di sviluppo neurologico (ipotonia)
- alterazioni intellettive (ritardo mentale da lieve a moderato)

La diagnosi di FAS viene posta quando sono presenti segni in ciascuna delle tre categorie

FAS



**Rime palpebrali brevi
(pari o inferiori al 10° percentile)
ed epicanto**

**Filtro naso-labiale
allungato ed appianato,
labbro superiore sottile
(punteggio compreso tra 4 e 5)**



FAS

E' una fra le più note cause di ritardo mentale

Le **DISABILITÀ PRIMARIE** sono quelle che riflettono i principali danni morfologici e neuropsicologici dello spettro dei disordini feto alcolici

Esse includono:

- ✓ Dismorfismi facciali
- ✓ Deficit dell'accrescimento pre- e/o post-natale
- ✓ Anomalie nello sviluppo del sistema nervoso centrale, con un pattern complesso di disfunzioni comportamentali e cognitive nella prima infanzia

Le **DISABILITÀ SECONDARIE** compaiono più tardi e si pensa siano dovute alla mancata diagnosi o trattamento delle disabilità primarie.

- ✓ salute mentale (90%)
- ✓ mancanza di vita autonoma e attività lavorativa (80%)
- ✓ esperienza scolastica fallimentare (60%)
- ✓ problemi con la legge (60%)
- ✓ isolamento (50%)
- ✓ comportamento sessuale inappropriato (50%)

Anomalie a carico del SNC

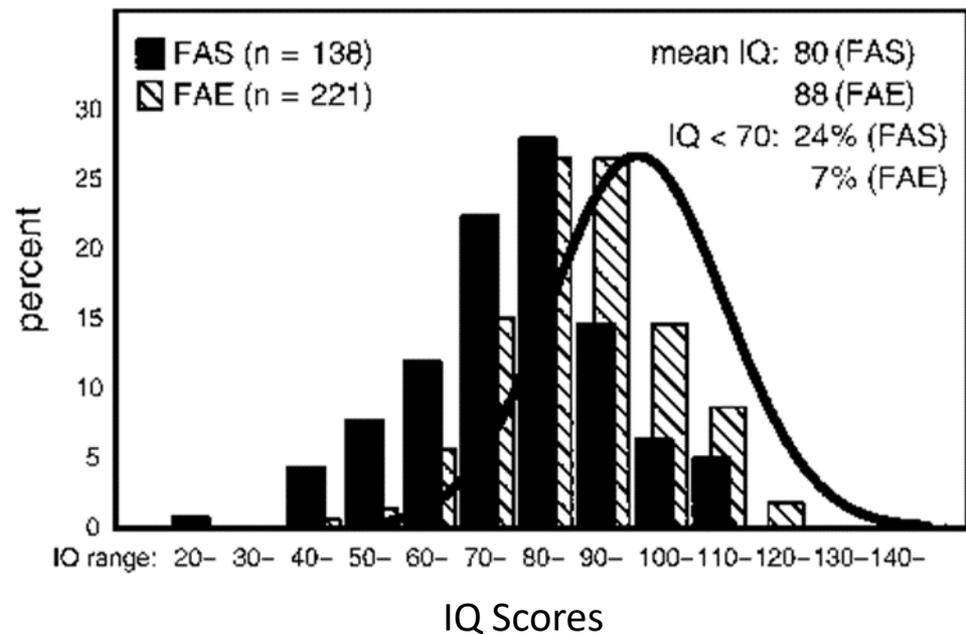
Strutturali

- Orbito Frontal Cortex (OFC) $< 10^\circ$
- Alterazioni del corpo calloso, cervelletto, gangli della base



Funzionali

- Problemi neurologici (coordinazione motoria, etc.) permanenti e non riferibili ad altra causa
- Deficit delle funzioni cognitive
- Problemi di attenzione ed iperattività
- Problemi comportamentali



Ritardo di crescita

Peso e/o altezza < al 10° percentile in base all'età, sesso, etnia, età gestazionale



MALFORMAZIONI



- Si possono avere anomalie del nervo ottico (ipoplasia)
- Difficoltà uditive
- Microcefalia, per ridotto sviluppo neuronale
- Difetti cardiaci, tipicamente difetti del setto interventricolare

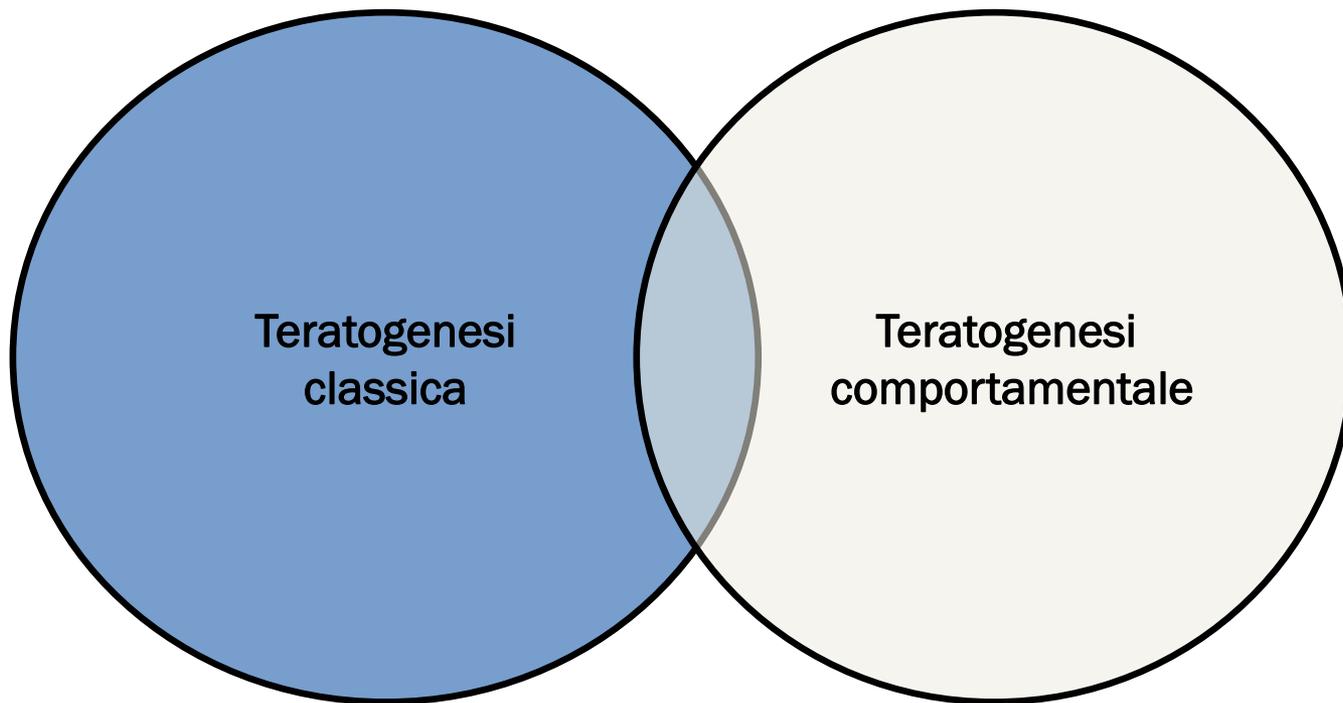
DIFETTI CONGENITI ALCOL CORRELATI

Cardiaci	<ul style="list-style-type: none">● Difetti del setto interatriale● Anomalie dei grandi vasi● Difetti del setto interventricolare● Tetralogia di Fallot
Scheletrici	<ul style="list-style-type: none">● Unghie ipoplastiche● Clinodattilia● Accorciamento del 5° dito● Petto scavato e carenato● Sinostosi radio-ulnare● Sindrome di Klippel-Feil● Emispondilo● Camptodattilia● Scoliosi
Renali	<ul style="list-style-type: none">● Aplasia renale● Displasia renale● Ipoplasia renale● Duplicazioni ureteriche● Idronefrosi● Reni a ferro di cavallo
Oculari	<ul style="list-style-type: none">● Strabismo● Problemi di rifrazione secondari a globi oculari piccoli● Anomalie vascolari della retina
Uditivi	<ul style="list-style-type: none">● Sordità trasmissiva● Sordità neurosensoriale
Altri	<ul style="list-style-type: none">● In alcuni pazienti affetti da FASD sono state riscontrate numerose malformazioni differenti da quelle già descritte. Tuttavia rimane incerto se la causa della maggior parte di queste malformazioni sia legata alla teratogenicità dell'alcol

ABUSO DI ALCOL IN GRAVIDANZA

DOSI ALTE

DOSI MODERATE



Teratogenesi
classica

Teratogenesi
comportamentale

Sindrome alcolica fetale

Alterazione dello sviluppo
e comportamentali

FAS

FASD

FETAL ALCOL SPECTRE DISORDER

FASD

La sindrome alcolica fetale (FAS) è ora considerata la manifestazione più severa dei disturbi dello spettro alcolico fetale

FASD



90 REAL PEOPLE. REAL LIVES.

FASD IS REAL

SO AM I.

MEET JORDAN – Jordan is 14 and would like to work with animals. His dog Toby helps him get out and about. Toby helps enormously with his anxieties. Jordan has a good sense of humour and brings joy to a lot of people's lives. He is my sunshine on a cloudy day. Time lines and planners really help him. Jordan learns best when he feels accepted and safe. He spoke his first few words at 3 yrs. LIKE

DAY 76 - Facebook RedShoesRock • www.BetterEndings.org

Day 76 of 90 Red Shoes Rock campaign FASD is Real...

90 REAL PEOPLE. REAL LIVES.

FASD IS REAL

SO AM I.

MEET VIVIAN – Vivian is 16 years old and adopted. She has finished middle school. Someday I hope to become a kindergarten teacher. I have a strong social nature, but sometimes I feel different from others. My concentration is often bad and I have problems with math. She was diagnosed in 2013. I wish all girls knew what happens when you drink alcohol when you are pregnant. LIKE

DAY 75 - Facebook RedShoesRock • www.BetterEndings.org

Day 75 of 90 Red Shoes Rock campaign FASD is Real...

90 REAL PEOPLE. REAL LIVES.

FASD IS REAL

SO AM I.

MEET ALEXIA – She is 14 years old and wants the world to know about FASD and how hard life can be sometimes. She came to her adoptive family at 8 months of age. She is a very kind person. She loves animals, especially horses and dogs. She also loves cooking. Alexia knows and understands her disability and she wants people to know about it. It is frustrating to her to regulate with her emotions. LIKE

DAY 65 - Facebook RedShoesRock • www.BetterEndings.org

Day 74 of 90 Red Shoes Rock campaign FASD is Real...

90 REAL PEOPLE. REAL LIVES.

FASD IS REAL

SO AM I.

MEET LAURA – Laura is from Landsberg, Germany. She is almost 15 and we adopted her when she was 14 months old. She is a loving girl who needs a lot of assistance in school and day-to-day activities. She loves cats, horses, Minecraft, books and writing her own fantastical stories. She wants to make true friends and have future prospects. No matter the hardships, she enriches our lives every day. LIKE

DAY 73 - Facebook RedShoesRock • www.BetterEndings.org

Day 73 of 90 Red Shoes Rock campaign FASD is Real...

<https://www.facebook.com/RedShoesRock/>

FASD will not CHANGE until

iC.A.R.E.

Compassion • Acceptance
Recognition • Education

Learn more about Fetal Alcohol Spectrum Disorders @ www.RedShoesRock.com

SPETTRO DEI DISORDINI FETO ALCOLICI FASD (Fetal Alcohol Spectrum Disorder, FASD)

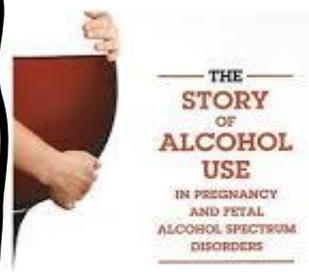
December 10, 2003

Fetal Alcohol Spectrum Disorder

Robert J. Sokol, MD; Virginia Delaney-Black, MD, MPH; Beth Nordstrom, PhD

» Author Affiliations

JAMA. 2003;290(22):2996-2999. doi:10.1001/jama.290.22.2996

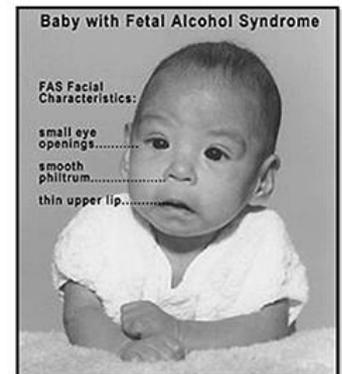


THE
STORY
OF
ALCOHOL
USE
IN PREGNANCY
AND FETAL
ALCOHOL SPECTRUM
DISORDERS

FASD è il termine coniato più di recente ed evidenzia come la sindrome sia un continuum, con diversi gradi di espressione, sia per quanto riguarda le disfunzioni del sistema nervoso centrale che per altri danni alcol correlati.

La definizione include tutte le anomalie che possono presentarsi a causa dell'esposizione fetale all'alcol

Fetal Alcohol Spectrum Disorders



DIAGNOSI NEUROCOMPORAMENTALE DI FASD

Linee Guida Canadesi per la diagnosi neurocomportamentale di FAS e FASD

- Devono essere valutati i seguenti parametri
- Sintomi neurologici di gravità lieve o rilevante (inclusi sogni sensitivo-motori)
- Struttura cerebrale (diametro frontoccipitale, immagini di risonanza magnetica)
- Capacità cognitiva (Quoziente Intellettivo, Q.I.)
- Comunicazione ricettiva ed espressiva
- Rendimento scolastico
- Memoria
- Funzionalità esecutiva e capacità di astrazione
- Deficit di attenzione/iperattività
- Comportamento adattativo, abilità sociale, comunicazione sociale

MOLTO IMPORTANTE LA DIAGNOSI PRECOCE



✓ Una diagnosi di FAS completa unita alla precocità stessa della diagnosi (prima dei 6 anni) è stata associata ad una forte diminuzione nell'incidenza delle disabilità secondarie.

✓ La diagnosi precoce ed un intervento mirato possono diminuire il manifestarsi ed attenuare il progredire delle disabilità secondarie.

QUANTO ALCOL FA MALE?

Unità di alcol

- Una unità di alcol contiene 10 g di alcol.
- 1 bicchiere di vino = 1 birra = 1 superalcolico



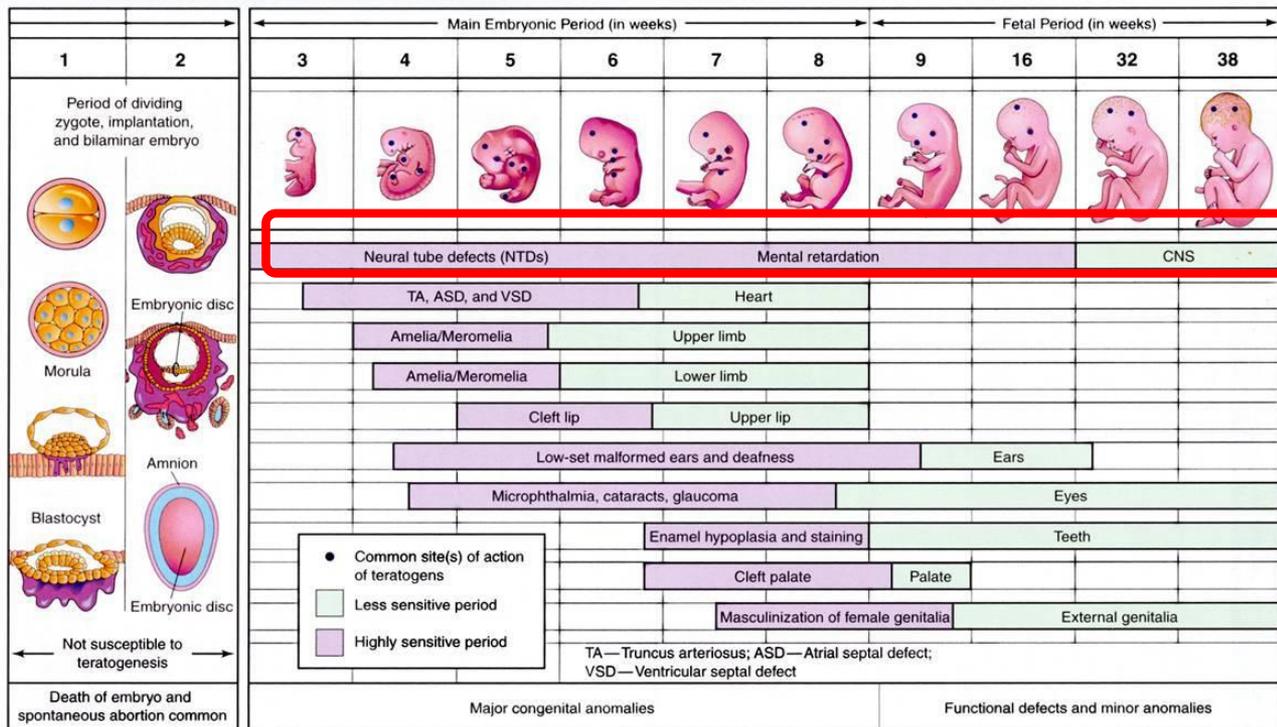
Binge drinking: bere almeno 5 unità alcoliche in un'occasione.

AD OGGI NON ESISTE UN DOSAGGIO DI ETANOLO CONSIDERATO ESENTE DA RISCHI IN GRAVIDANZA (OMS)

ATTRAVERSO LA PLACENTA

L'alcol attraversa molto bene la placenta: le concentrazioni plasmatiche materne e fetali sono equivalenti.

Il principale organo bersaglio della teratogenesi da alcol è il SNC



Il SNC si sviluppa per tutta la gravidanza il cervello fetale è sensibile agli insulti dell'alcol durante tutta la vita intrauterina

QUANDO E COME?

EPOCA DEL DANNO	TIPO DI DANNO
Stadio PRE-EMBRIONALE (o fase blastemica, che va dal 14° giorno (concepimento) al 32° giorno dall'ultima mestruazione)	ABORTO RIPARAZIONE TOTALE In questa fase qualsiasi agente teratogeno può avere un effetto "tutto o nulla", con esiti che possono andare da un aborto a nessun tipo di effetto
Stadio EMBRIONALE (o organogenesi) che va dal 33° giorno di gestazione fino al 70° giorno (10° settimana)	DANNI GRAVI dell'ORGANOGENESI TERATOGENESI E' questo il periodo più a rischio, poiché è in questa fase che si ha la crescita fetale e l'organogenesi e questo espone gli organi al rischio di alterazioni e/o malformazioni. Es. Sindrome Feto-Alcolica (FAS)
Stadio FETALE (dal 71° giorno sino al parto)	FASE DI MATURAZIONE FUNZIONALE (sofferenza fetale, anomalie dell'accrescimento o funzionali)

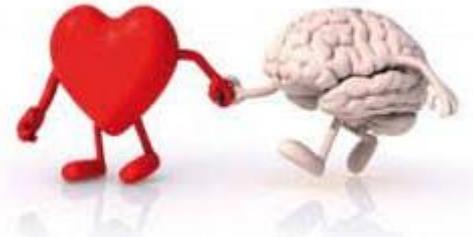
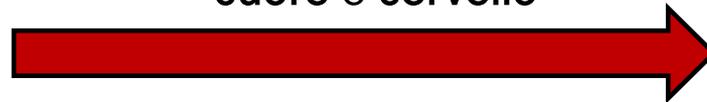
Nella popolazione generale il **15%** circa delle gravidanze esita in aborto spontaneo con un incremento **fino al 45%** nelle forti bevitrici, nelle quali si osserva anche un **significativo aumento delle morti fetali**.

ALCOL E GRAVIDANZA, ASPETTI TOSSICOCINETICI

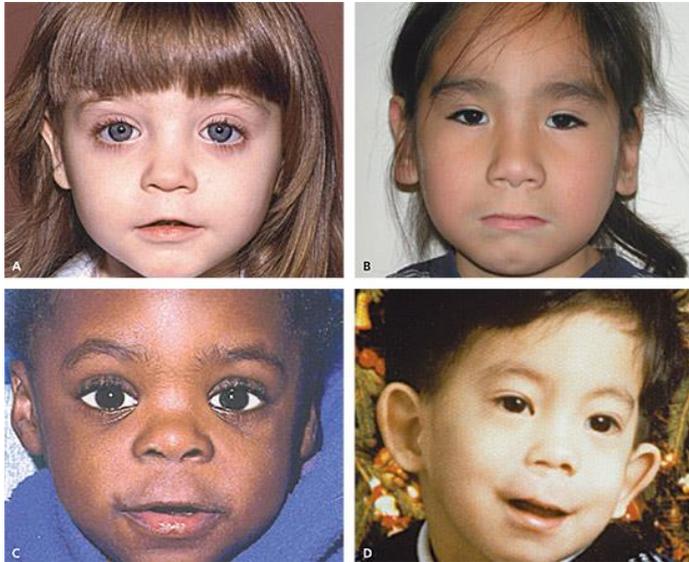
1. I tempi di eliminazione dell' etanolo, già più lunghi nel sesso femminile, sono per il feto ancora più dilatati.
2. L'etanolo e l'acetaldeide giungono direttamente al feto attraverso la placenta
3. Dopo 15' l'alcoemia fetale è simile a quella materna
4. passaggio transplacentare maggiore a termine di gravidanza
5. effetto serbatoio del liquido amniotico
6. I radicali liberi dell'ossigeno del metabolismo ossidativo dell'alcol innescano processi infiammatori
7. Il feto non è in grado di metabolizzare l' alcol e viene esposto più a lungo agli effetti nocivi

**L'emodinamica fetale
potenzia
l'effetto tossico
dell'alcol**

Il 40/60% del sangue fetale
perfonde direttamente
cuore e cervello

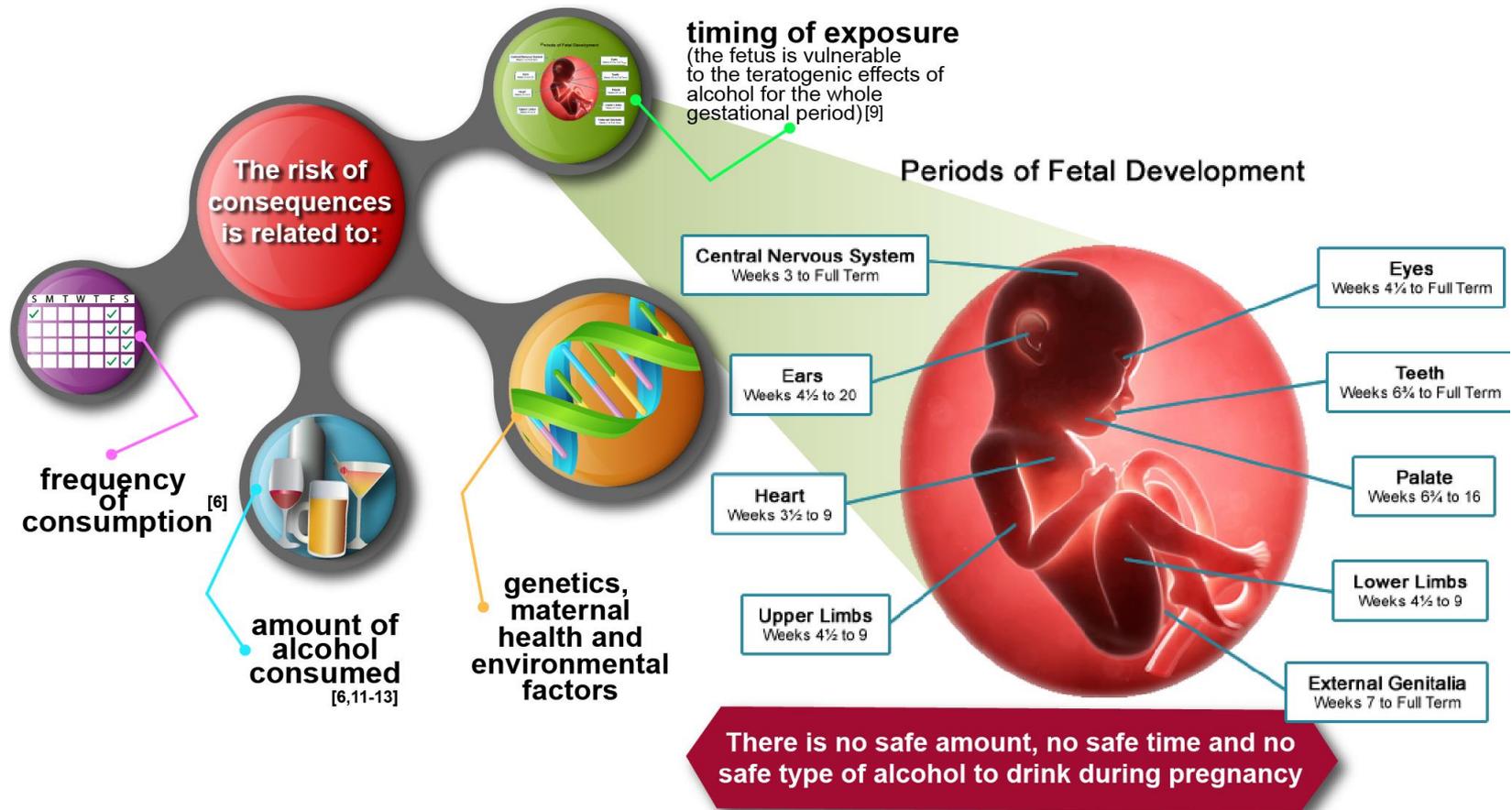


Quantità di alcol etilico, modalità di assunzione e epoca gestazionale



- ✓ I rischi per il nascituro, dovuti all'esposizione in utero all'alcol, sono legati alla **quantità** di alcol assunta dalla madre in un singolo episodio, alla **modalità** dei consumi e all'**epoca gestazionale** (Bailey 2004)
- ✓ E' generalmente accettato che per causare la FAS sia necessario un consumo di **3-4 unità alcoliche/die** o **>1-2 g/Kg/die** alcool etilico
- ✓ Tra il **4 e il 40%** delle **donne che bevono** quantità rilevanti di alcol partorisce bambini con **danni di vario grado alcol-correlati**
- ✓ Non si conoscono le ragioni per cui alcuni neonati nascano con danni più severi rispetto ad altri

NON ESISTE UNA QUANTITÀ O UN TIPO DI ALCOL SICURO DURANTE LA GRAVIDANZA NON ESISTE UN PERIODO GESTAZIONALE SICURO



FATTORI DI RISCHIO

I fattori che sembrano concorrere maggiormente alla formazione dei danni pre e postnatali specifici sono:

- quantità di alcol consumato durante la gravidanza
- tipologia del consumo di alcol (cronico o occasionale)
- intensità dell'esposizione
- periodo dell'esposizione
- interazione con altre sostanze (tabacco, droghe, medicinali)
- fattori alimentari
- predisposizione genetica
- condizioni di vita
- ceto sociale, livello d'istruzione e stato civile della madre.

QUANTO ALCOL?



- E' generalmente accettato il fatto che per causare la FAS sia necessario un consumo cronico ed eccessivo di alcol (almeno 1-2 g/Kg/die di alcol etilico o più di 3 o 4 unità alcoliche al giorno).
- **Non è nota la soglia oltre la quale l'alcol causa la FASD.**
- La modalità '**binge**' probabilmente fa più danni di una modica quantità giornaliera forse perché: maggior concentrazioni ematiche= maggior possibilità di danni
- Il consumo occasionale di ingenti quantitativi di alcol in gravidanza in un'unica occasione nelle 24 ore determina una alcolemia materna elevata che **può coincidere con un momento chiave dello sviluppo fetale e anche portare alla morte fetale**

ALCOL E ORGANOGENESI

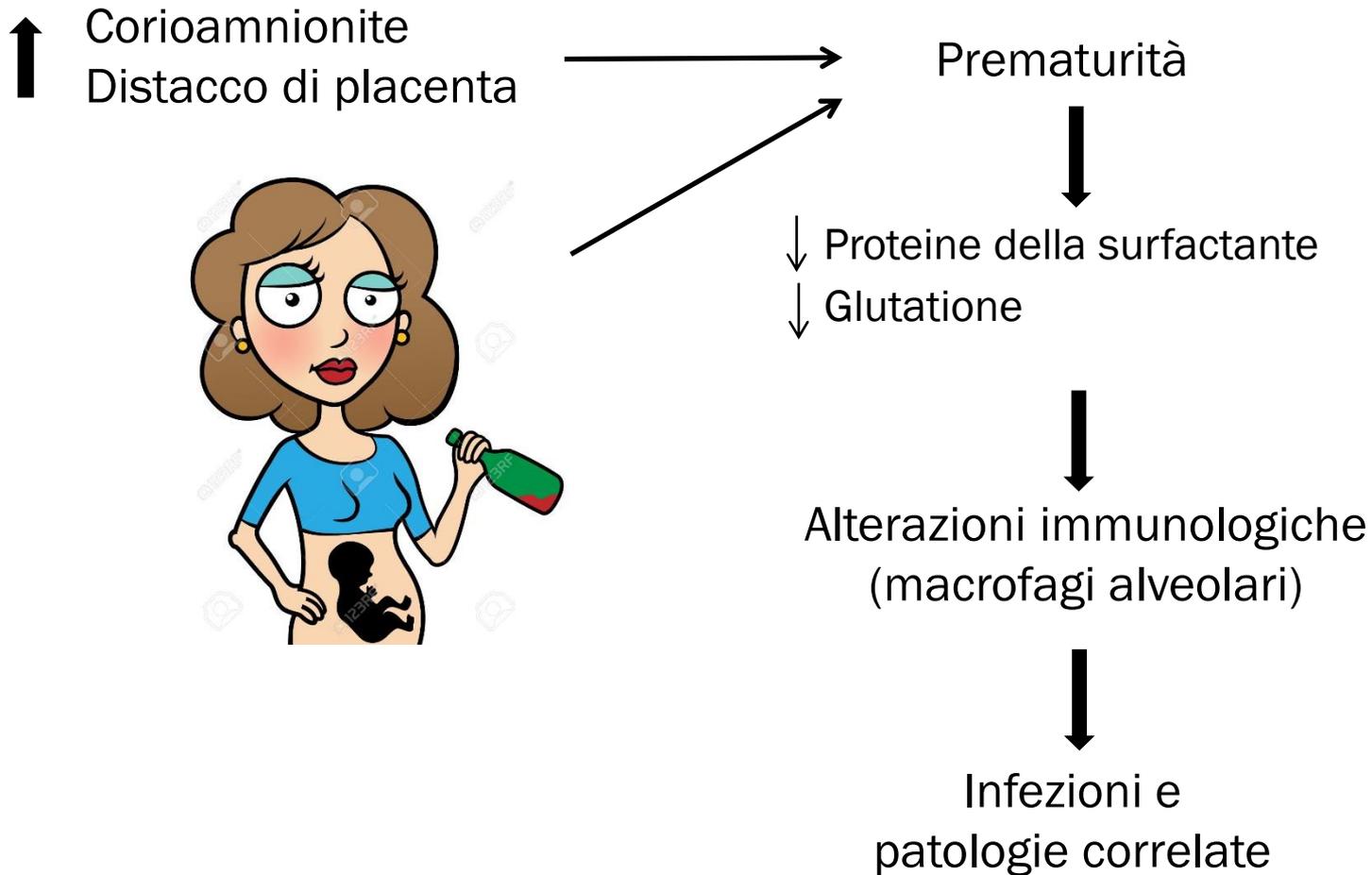
- Durante l'organogenesi il SNC è particolarmente vulnerabile agli effetti tossici dell'alcol
- L'alcol 'deprime' la divisione cellulare e la sintesi proteica che avvengono in questa fase dello sviluppo

(West et al., 1990)

- Il cervello completa la sua maturazione intorno ai 2 anni di vita post-natale. Pertanto sarà sensibile agli insulti di natura tossica (es. alcol) durante tutto il corso della gravidanza

(Michaelis, 1990)

CORRELAZIONE TRA ASSUNZIONE DI ALCOL E PARTO PREMATURO



PATOGENESI DEL RITARDO DI CRESCITA FETALE

Ipoglicemia ed ipoinsulinemia → iposomatismo fetale

Alterazione del rapporto prostaciclina/tromboxano

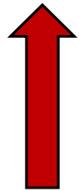


vasocostrizione → IPOSSIA

ACETALDEIDE → RADICALI LIBERI

DANNO DIRETTO PLACENTARE per alterazione dei villi

PATOGENESI DEL DANNO FETALE



Aumento di PGE2

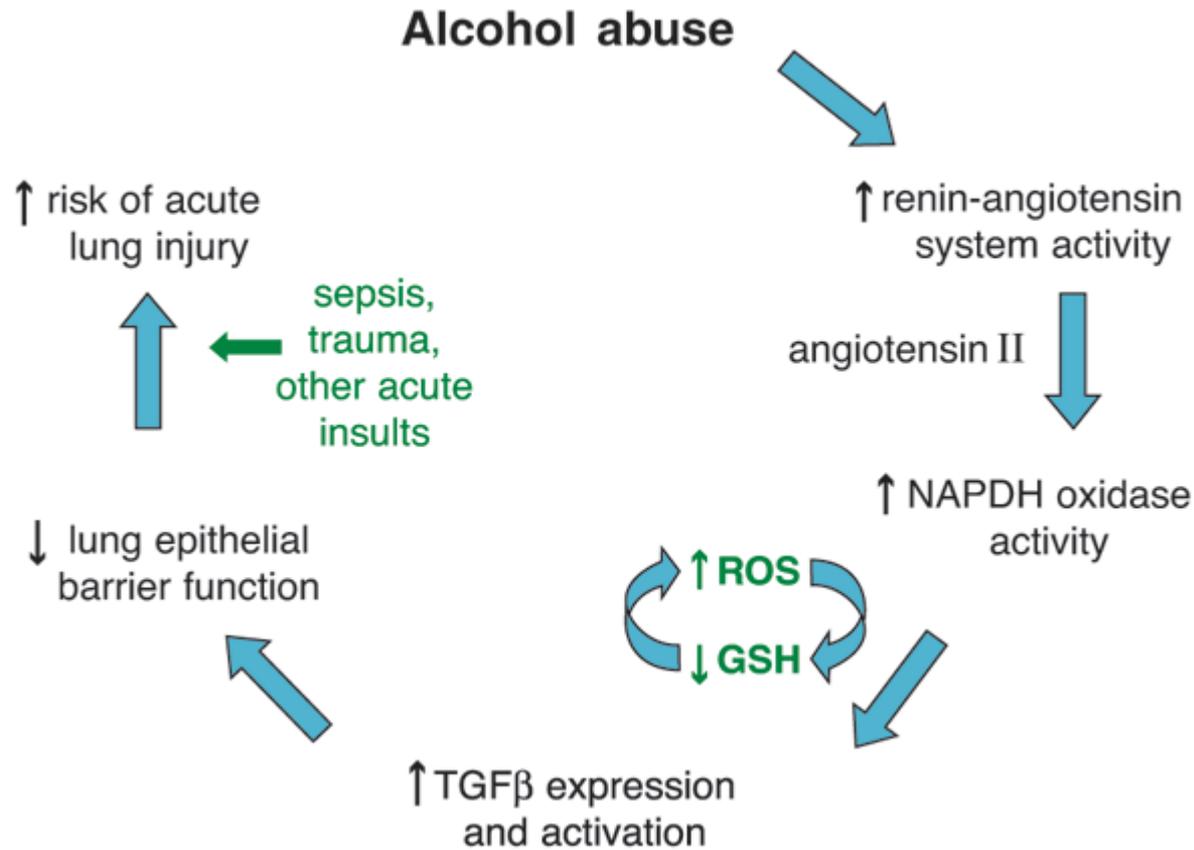


- diminuita attività adenilciclasica intracellulare
- ridotta attivazione della proteinkinasi
- riduzione della **crescita cellulare**

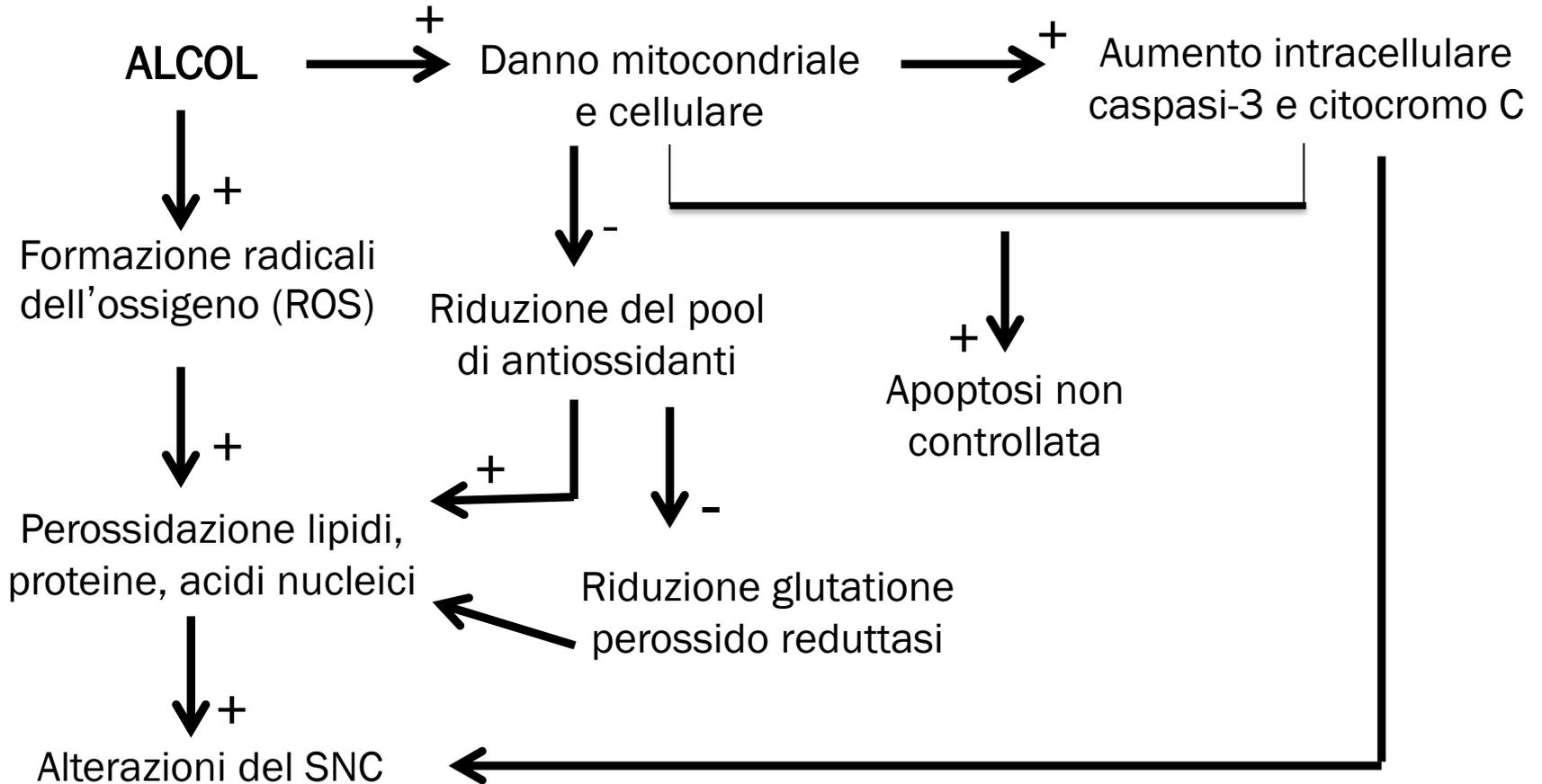
alterazione dei tempi del **ciclo cellulare**



ASSUNZIONE MATERNA DI ALCOL E PATOLOGIE POLMONARI



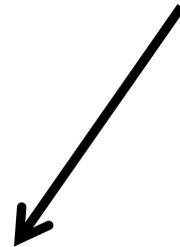
ALTERAZIONI DEL SISTEMA NERVOSO CENTRALE CAUSATE DALL' ASSUNZIONE DI ALCOL IN GRAVIDANZA



PATOGENESI DEL DANNO FETALE: EFFETTI NEUROTOSSICI



- RIDOTTA DENSITÀ DEI RECETTORI DEL GLUTAMMATO (Savage et al., 1991)
- RIDUZIONE DELLA TRASMISSIONE GLUTAMMATERGICA



alterazione dei processi di differenziazione neuronale e la sinaptogenesi di plasticità neuronale

Antagonisti del recettore NMDA del glutammato, come l'alcol, la fenciclidina, e l'MK801, causano un'estesa morte cellulare nel telencefalo di ratti a 7 giorni di vita postnatale.

EFFETTI NEUROTOSSICI DELL' ALCOL E TRASMISSIONE GLUTAMMATERGICA

- Numerose ricerche su MODELLI ANIMALI DELLA FAS hanno mostrato una significativa associazione tra le alterazioni dello sviluppo e della differenziazione neuronale e una **RIDOTTA DENSITÀ DEI RECETTORI DEL GLUTAMMATO**
- Va sottolineato che gli aminoacidi eccitatori influenzano i processi di **DIFFERENZIAZIONE NEURONALE e la SINAPTOGENESI**, modulano l'organizzazione di circuiti nervosi e regolano eventi biochimici correlati al fenomeno della plasticità neuronale.
- E', pertanto, ipotizzabile che una **RIDUZIONE DELLA TRASMISSIONE GLUTAMMATERGICA** provocata dall'esposizione all'etanolo in fasi critiche dello sviluppo giochi un ruolo di fondamentale importanza nel determinare gli effetti neurotossici di tale sostanza di abuso.

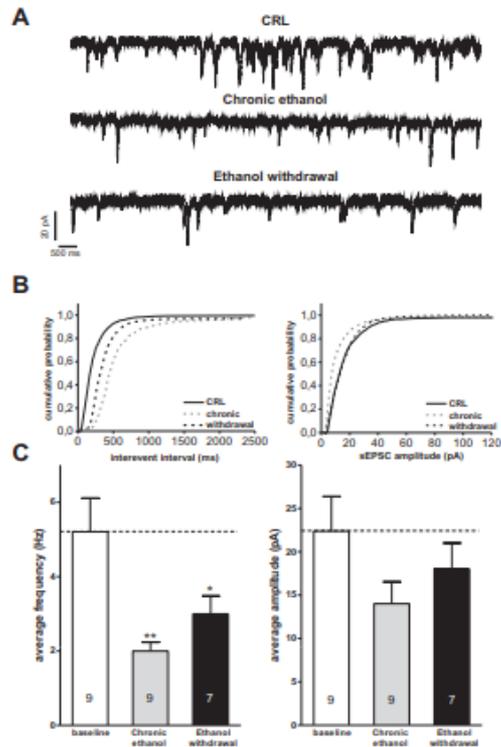
IN MODELLI ANIMALI....

- il snc è suscettibile agli effetti dannosi dell'alcool lungo tutto il periodo ontogenetico (Coles et al., 1992, West et al., 1990)
- i vari tipi di cellule nervose mostrano differente sensibilità alle azioni tossiche in rapporto allo stadio di sviluppo (Davis et al., 1990 Brodie et al., 1992, Cartwright et la., 1995,, Rahman et al., 1994).
- la somministrazione prenatale e/o perinatale di alcol **danneggia specifiche aree cerebrali** in rapporto alle fasi di proliferazione, migrazione e differenziazione (Miller 1992, 1993, 1994, Pentney and Miller, 1992).
- le cellule piramidali dell'ippocampo appaiono più vulnerabili all'esposizione prenatale, mentre quelle granulari risultano più sensibili all'esposizione neonatale ad alcool (West and Goodlett, 1990).

Original Article

Ethanol Toxicity During Brain Development: Alterations of Excitatory Synaptic Transmission in Immature Organotypic Hippocampal Slice Cultures

Elisabetta Gerace ✉, Elisa Landucci, Arianna Totti, Daniele Bani, Daniele Guasti, Roberto Baronti, Flavio Moroni, Guido Mannaioni, Domenico E. Pellegrini-Giampietro

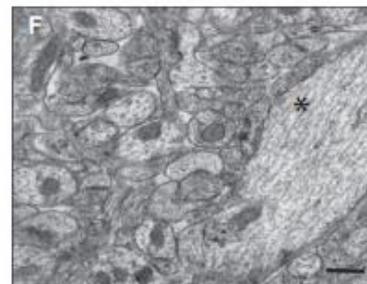
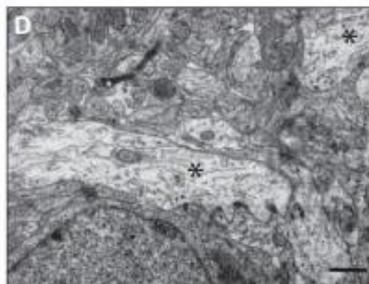
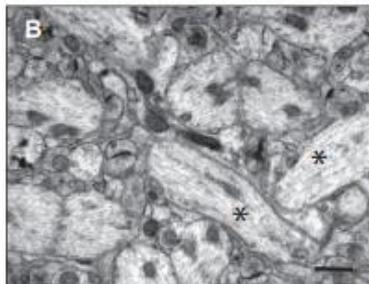
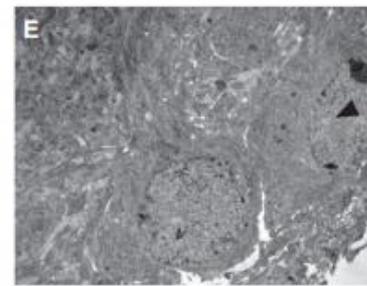
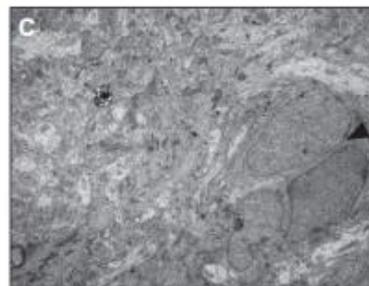
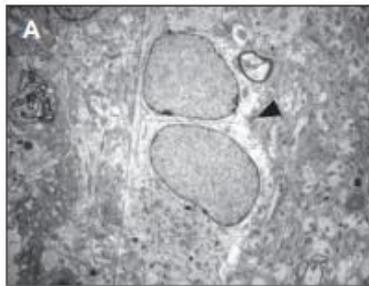


L'alcol etilico riduce l'espressione di proteine pre- e post-sinaptiche, la frequenza dei potenziali d'azione eccitatori post-sinaptici e altera l'organizzazione dei microtubuli citoplasmatici in fettine organotipiche di ippocampo immaturo

Original Article

Ethanol Toxicity During Brain Development: Alterations of Excitatory Synaptic Transmission in Immature Organotypic Hippocampal Slice Cultures

Elisabetta Gerace ✉, Elisa Landucci, Arianna Totti, Daniele Bani, Daniele Guasti, Roberto Baronti, Flavio Moroni, Guido Mannaioni, Domenico E. Pellegrini-Giampietro



Controllo sano

Esposto a alcol

Esposto a alcol
deprivazione

Che l'alcol facesse male in gravidanza è **cosa nota sia alle donne che ai medici**, ma in una forma così generica e vaga da risultare spesso inefficace.



Informare fa bene,
**informare e aiutare è molto,
molto meglio**

