

Fetal alcohol syndrome: a clinical model on the effects of alcohol on neurodevelopment



21° Congresso Nazionale
Società Italiana di Tossicologia
Pericolo, rischio e rapporto rischio-beneficio
www.sifox.org **BOLOGNA** 20-22 Febbraio 2023



LUIGI TARANI

Luigi.tarani@uniroma1.it

Dipartimento Materno-Infantile

Servizio di Genetica Clinica



SAPIENZA
UNIVERSITÀ DI ROMA



UMBERTO I
POLICLINICO DI ROMA

La Sindrome Feto-Alcolica

EPIDEMIOLOGIA

Nel mondo: 1,46 su 1000 nati vivi (119.000 bambini)
In Italia: 1,2 su 1000 nati vivi

Fonti:
Lancet Global Health, 2017
ISS, 2021



DIAGNOSI



Prevalentemente clinica
Linee guida: 2016

CARATTERISTICHE CLINICHE

facies tipica

Microcefalia

Ponte nasale,
basso

Bassa attaccatura
delle orecchie

**Philtrum naso
labiale piatto**

Micrognazia

Epicanto

**Fessure palpebrali
corte e sottili**

Radice nasale piatta

Labbro superiore sottile



TERAPIA



Assoluta astensione!!!

1. La prevalenza globale del consumo di alcol durante la gravidanza è stata stimata intorno al **9,8%**

Estimation of national, regional, and global prevalence of alcohol use during pregnancy and fetal alcohol syndrome: a systematic review and meta-analysis Svetlana Popova 2017

2. La prevalenza globale del consumo di alcol nel **terzo trimestre di gravidanza è stata stimata intorno all'8,10%** per tutte le nascite

3. L'assunzione di alcol in gravidanza è risultata significativamente associata all'uso di nicotina, nascite pretermine, peso alla nascita di ≤ 2000 g vs >3000 g, allattamento esclusivo al seno ridotto

Prevalence of alcohol use in late pregnancy. Amna Umer et al. 2019





On any given day in the United States,
10,657 babies are born

1 of these babies is **HIV positive**



4 of these babies are born with **Spina Bifida**



10 of these babies are born with **Down Syndrome**



120 of these babies are born with **Fetal Alcohol Spectrum Disorder**



Epidemiology of FASD in a Province in Italy: Prevalence and Characteristics of Children in a Random Sample of Schools

Philip A. May, Daniela Fiorentino, J. Phillip Gossage, Wendy O. Kalberg, H. Eugene Hoyme, Luther K. Robinson, Giovanna Coriale, Kenneth Lyons Jones, Miguel del Campo, Luigi Tarani, Marina Romeo, Piyadasa W. Kodituwakku, Luca Deiana, David Buckley, and Mauro Ceccanti

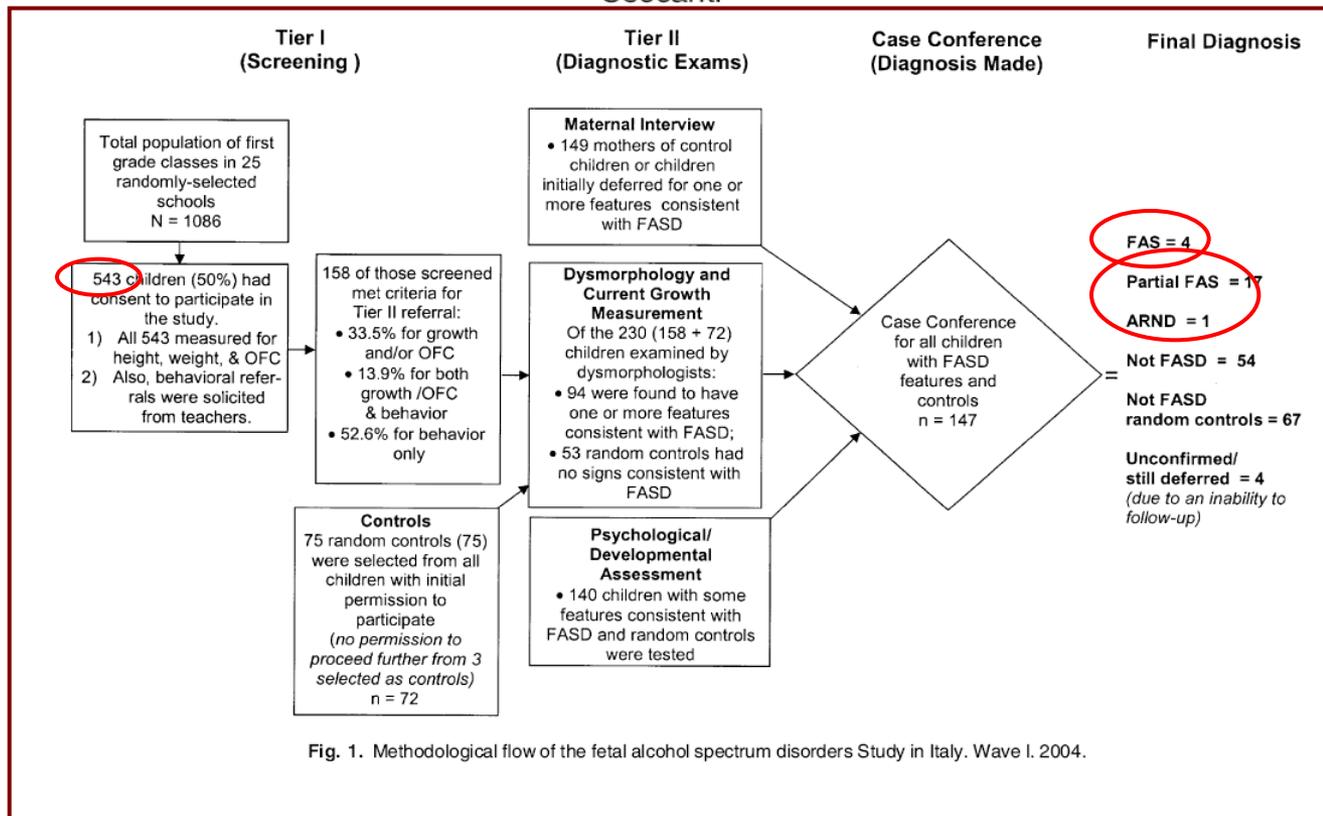


Fig. 1. Methodological flow of the fetal alcohol spectrum disorders Study in Italy. Wave I, 2004.





Prevalenza FASD nel mondo

- **GLOBALE: FASD : 0,77 %** (Lange, 2017)
- **UE FASD: 0,19 %**

- **USA : FAS: 1,09 %**
- **FASD: 2,4 - 4,8 %** (May PA, 2015)

- **ITALIA: FAS: 0,4 - 1,2 %**
- **FASD: 2,3 – 6,3%** (May, Ceccanti 2006/11)

- **SUD AFRICA: FASD: 13,5 – 20,8 %** (May PA, 2013)



Unreliable estimation of prevalence of fetal alcohol syndrome

Svetlana Popova and colleagues (March, 2017)¹ sought to estimate the global, regional, and national prevalence of alcohol use during pregnancy and fetal alcohol syndrome (FAS). The authors reviewed international literature from 1984 for country-specific quantitative studies and for countries with one or no studies they predicted gestational alcohol use prevalence by fractional response regression modelling and prevalence of FAS by an estimated quotient for the average number of

Kyrgyzstan, and Tajikistan).

Second, only a few somewhat dated studies have investigated alcohol consumption during pregnancy in Italy,⁷⁻¹⁰ which include a limited number of pregnant women in selected cities, and are therefore not representative of the general population. Additionally, self-reported drinking during pregnancy varied from one or more drinks per day to one per month or less in these studies.

That women's self-reporting of drinking varies has been confirmed by our studies²⁻⁵ on objective assessment of prenatal exposure to alcohol through measurement of biomarkers in neonatal meconium. The overall prevalence of newborns prenatally exposed to maternal alcohol was 7.9%, within the 20-30% of pregnant women that self-reported drinking during pregnancy. Fetal exposure varied between 0% and 10% along the Italian peninsula with an isolated maximum value of 29.4% in Rome capital.

Furthermore, an observational, cross-sectional case-control study¹¹ used by the authors of 976 children aged 6-10 years, from an area of small

Anatomical, Histological, Forensic and Orthopedic Sciences (FPB), Alcohol Addiction Program Latium Region Referral Center (MC, LT), and Department of Pediatrics, Child Neurology (LT), Sapienza University, Rome, Italy

- 1 Popova S, Lange S, Probst C, Gmel G, Rehm J. Estimation of national, regional, and global prevalence of alcohol use during pregnancy and fetal alcohol syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob Health* 2017; **5**: e290-99.
- 2 Pichini S, Pellegrini M, Gareri J, et al. Liquid chromatography-tandem mass spectrometry for fatty acid ethyl esters in meconium: assessment of prenatal exposure to alcohol in two European cohorts. *J Pharm Biomed Anal* 2008; **48**: 927-33.
- 3 Pichini S, Morini L, Marchei E, et al. Ethylglucuronide and ethylsulfate in meconium to assess gestational ethanol exposure: preliminary results in two Mediterranean cohorts. *Can J Clin Pharmacol* 2009; **16**: e370-75.
- 4 Morini L, Marchei E, Vagnarelli F, et al. Ethyl glucuronide and ethyl sulfate in meconium and hair-potential biomarkers of intrauterine

Rome, Italy: new estimated rates are higher than previous estimates.

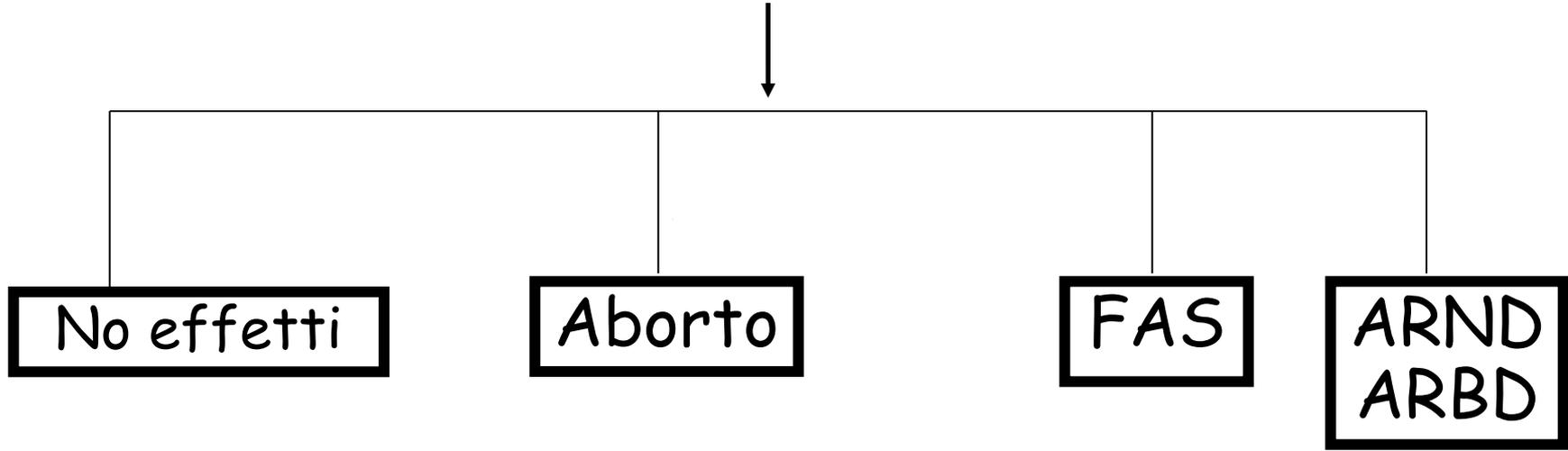
Int J Environ Res Public Health 2011; **8**: 2331-51.

Copyright © The Author(s). Published by Elsevier Ltd. This is an Open Access article under the CC BY-NC-ND 4.0 license.

**Simona Pichini, Francesco Paolo Busardò, Mauro Ceccanti, Luigi Tarani, Roberta Pacifici, Italian Society on FASD (SIFASD)*
 simona.pichini@iss.it

National Centre on Addiction and Doping, Istituto Superiore di Sanità, Rome 00161, Italy (SP, RP); and Unit of Forensic Toxicology (UoFT), Department of

Esposizione prenatale all'alcol



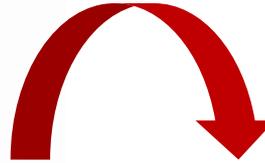
Consumo di alcool in gravidanza

Meccanismi teratogeni

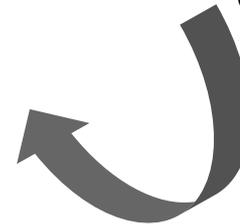


Alcool

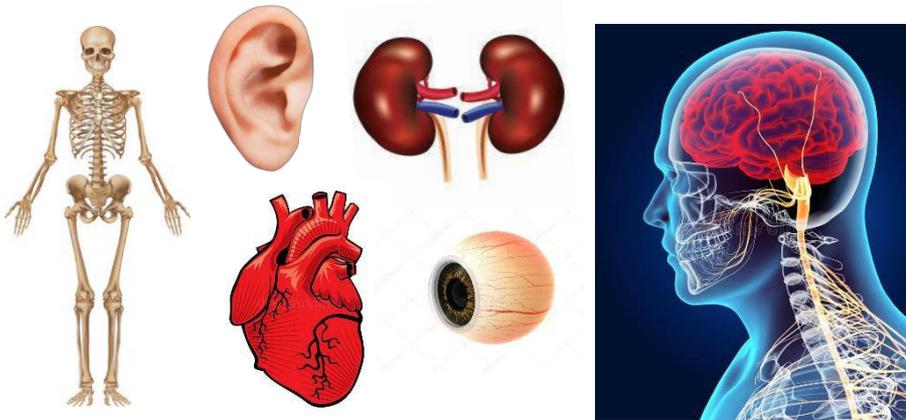
BARRIERA PLACENTARE



**Feto deficitario degli enzimi
della detossificazione epatica**

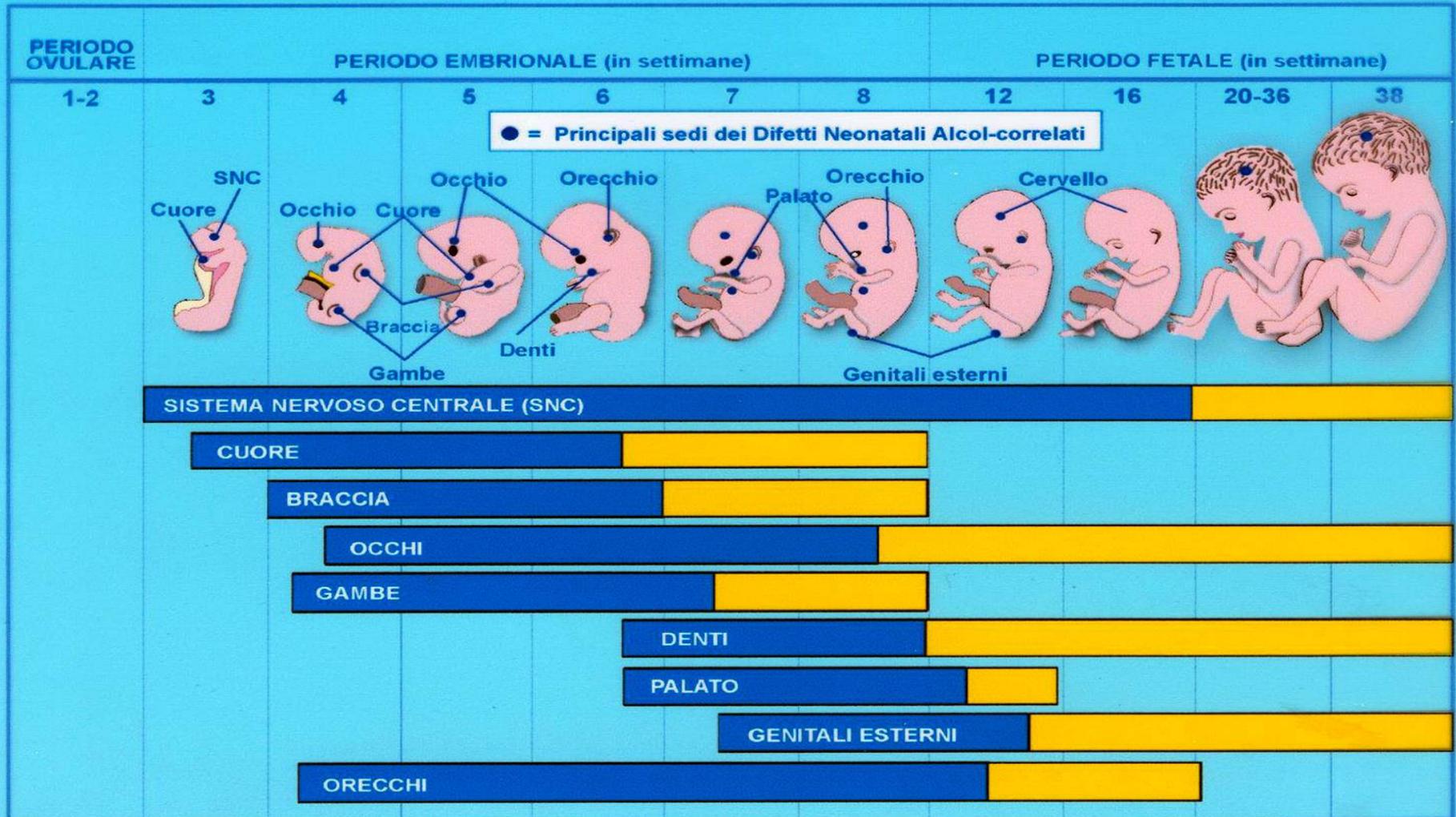


**ACCUMULO DEI METABOLITI
DELL'ETANOLO**



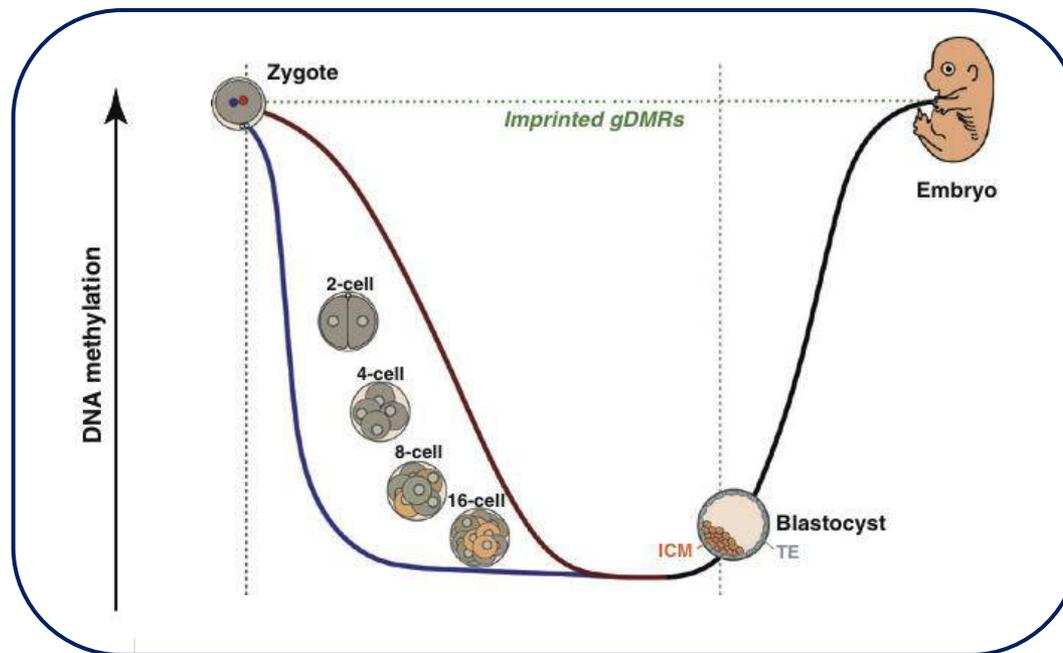
**Danno a livello del sistema nervoso
e di altri organi/apparati**

ESPOSIZIONE E DANNO FETALE



In particolare dai meccanismi che avvengono nei primi giorni subito dopo il concepimento

quando migliaia di geni vengono dapprima demetilati (**accesi**) [cellule totipotenti] per poi essere rimetilati (**spenti**) per dare origine a cellule specializzate.



Questi primi giorni possono essere influenzati dall'ambiente interno e da quello esterno, es.:

- (a) **caratteristiche metaboliche, nutrizione, stile di vita della madre**
- (b) **tecniche di procreazione medicalmente assistita**
- (c) **agenti chimici presenti nell'ambiente**



International Journal of
Molecular Sciences



Review

Gestational Alcohol Exposure Altered DNA Methylation Status in the Developing Fetus

Chanchal Mandal ¹, Debasish Halder ¹, Kyoung Hwa Jung ^{1,2} and Young Gyu Chai ^{1,3,*}

¹ Department of Molecular and Life Science, Hanyang University, 15588 Ansan, Korea; chanchalbge@gmail.com (C.M.); deba_genetic@yahoo.com (D.H.); khjung2@gmail.com (K.H.J.)

² Institute of Natural Science and Technology, Hanyang University, 15588 Ansan, Korea

³ Department of Bionanotechnology, Hanyang University, 04763 Seoul, Korea

* Correspondence: ygchai@hanyang.ac.kr; Tel.: +82-31-400-5513; Fax: +82-31-436-8173

Received: 8 June 2017; Accepted: 26 June 2017; Published: 28 June 2017

Rapporto Genetica-Epigenetica (GxE)



- 1) **L'alcol interferisce nel rapporto GxE modificando il corso naturale degli eventi: a) complesso programma epigenetico che guida la differenziazione e maturazione neuronale; b) acetilazione di γ H2AX istone e apoptosi neuroni corticali**
- 2) **La differente vulnerabilità dipende da fattori ambientali fisiologici (placenta), dal genotipo fetale e da fattori materni**
- 3) **Geni di suscettibilità all'apoptosi alcol-indotta (W98S vs W98D pollo) favoriscono segni clinici (creste neurali \rightarrow faccia)**
- 4) **SNV su promotori genici che legano fattori di trascrizione (Eya2, Csm3) e su regioni non codificanti che generano mutazioni missense**
- 5) **Nell'uomo: alcol provoca nei globuli rossi la metilazione CpG delle regioni di controllo dell'espressione genica (ICRs) KvDMR1 e PEG3 DMR. Tale meccanismo nel cervello giustificerebbe il RM**

(Mason e Zhou, *Front. Genet.* 6, 146, april 2015)

Meccanismi Teratogeni Alcool



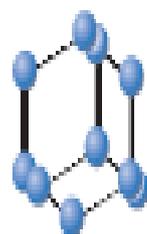
- **Disturbo trasporto placentare aminoacidi, glucosio, vitamine ed altri nutrienti; ipossia**
 - **Malformazioni placentari**
 - **Stress ossidativo da radicali liberi**
 - **Inibizione DNA-metiltransferasi → EPIGENETICA**
 - **Downregulation di reti funzionali di geni dello sviluppo (*Shh, Pax6, Fgf 8*)**
-
- **Tutto porta ad un pattern caratteristico di anomalie di migrazione e morte cellulare nelle creste neurali → 1) strutture mediofacciali e 2) difetto di crescita somatica**

“Da quanti anni bevi?”

IO:

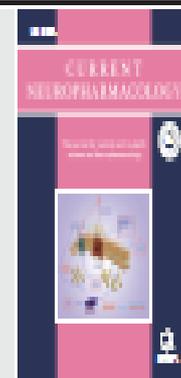


REVIEW ARTICLE



**BENTHAM
SCIENCE**

Transgenerational Abnormalities Induced by Paternal Preconceptual Alcohol Drinking: Findings from Humans and Animal Models



Sergio Terracina¹, Giampiero Ferraguti¹, Luigi Tarami², Marisa Patrizia Messina³, Marco Lucarelli¹, Mario Vitali⁴, Simone De Persis⁵, Antonio Greco⁶, Antonio Minni⁶, Antonella Polimeni⁷, Mauro Ceccanti⁸, Carla Petrella⁹ and Marco Fiore^{9,*}

¹Department of Experimental Medicine, Medical Faculty, Sapienza University of Rome, Rome Italy; ²Department of Pediatrics, Medical Faculty, "Sapienza" University of Rome, Rome, Italy; ³Department of Gynecology, Obstetrics, and Urology, Sapienza University of Rome, Rome, Italy; ⁴ASUR Marche, AV4, Ancona, Italy; ⁵ASL Rieti, Italy; ⁶Department of Sense Organs, Sapienza University Hospital of Rome, Rome, Italy; ⁷Department of Odontostomatological and Maxillofacial Sciences, Sapienza University of Rome, Rome, Italy; ⁸SITAC, Società Italiana per il Trattamento dell'Alcolismo e le sue Complicanze, Rome, Italy; ⁹Institute of Biochemistry and Cell Biology (IBBC-CNR), Rome, Italy

Gravità clinica per l'esposizione in utero all'alcool correla con:



- *Epoca gestazionale* (Timing exposure)
- *Dose e frequenza* di esposizione (acute versus chronic exposure)*
- *Interazione geni/ambiente* (diverso background genetico o espressione genica)



* 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*

Esposizione prenatale all'alcol

Hoyme et al, *Pediatrics* 2016; 138: 1-18



- Nessuna quantità di alcool è sicura
- Nessun trimestre di gravidanza è sicuro
- Nessuna modalità di assunzione di alcol è sicura
- Il danno fetale è dose-correlato con il binge-drinking
- Esposizione prenatale a *rischio* se:
 - > 6 drinks (Unità alcoliche)/settimana per > 2 settimane
 - > 3 drinks (UA) per occasione in > 2 occasioni
- Problemi legali alcol correlati in gravidanza
- Intossicazione alcolica documentata (sangue, aria, urine)
- Biomarcatori positivi in gravidanza o nel neonato
- Rischio stabilito mediante questionari T-ACE o AUDIT

Definizione Classificazione 2016

19



FASD

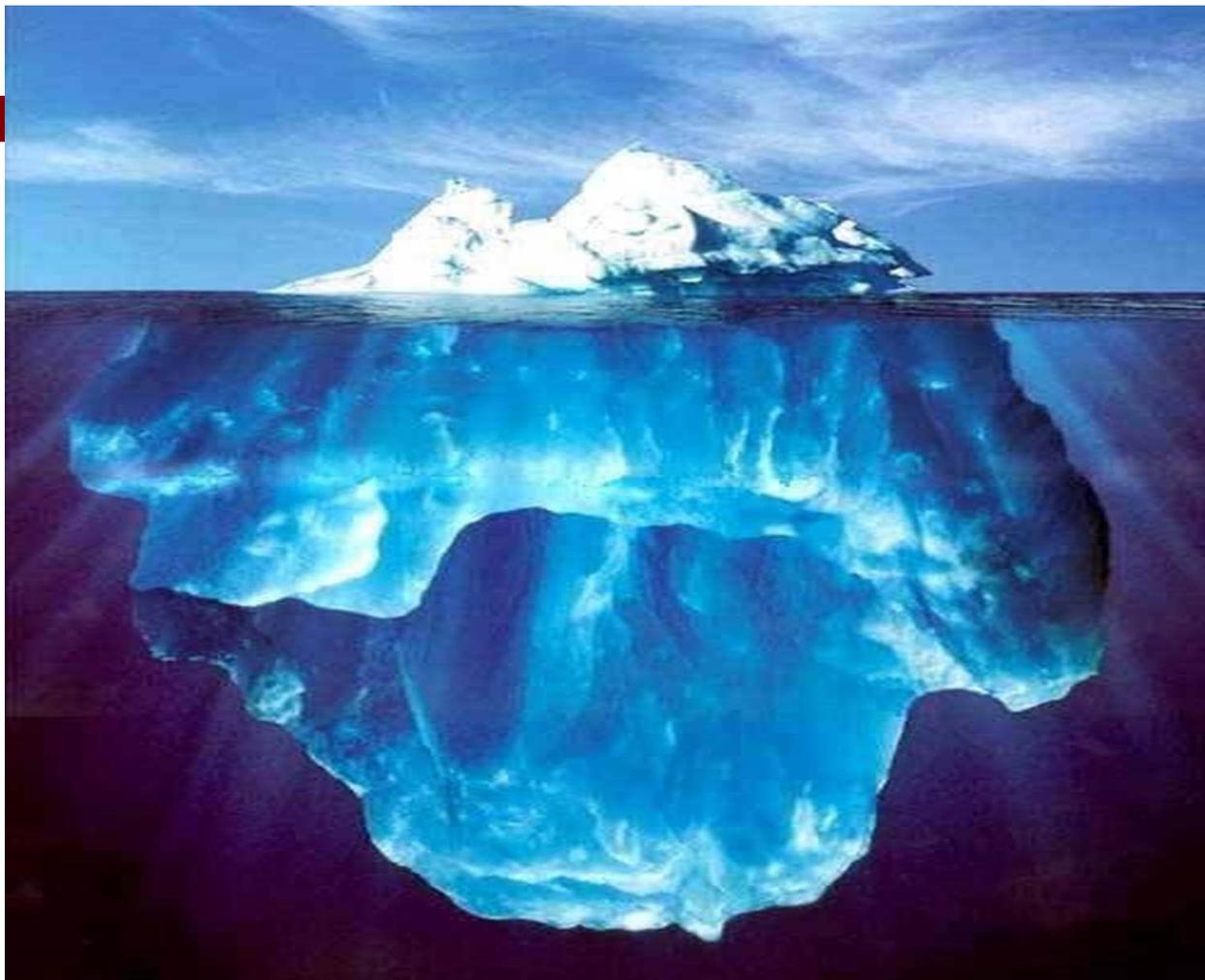
FAS: *Fetal Alcohol Syndrome*

PFAS: *Partial Fetal Alcohol Spectrum Disorders*

ARND: *Alcohol-Related Neurodevelopmental Disorder*

ARBD: *Alcohol-Related Birth Defects*

F A S D



Linee guida per la diagnosi della FASD

- 1) Institute of Medicine Stratton, 1996
- 2) 4-Digit Diagnostic Code, Astley, 2004
- 3) CDC Guidelines, Bertrand, 2004
- 4) Canadian FASD Guidelines, Chudley, 2005
- 5) British Medical Association Guidelines, 2007
- 6) Australian Guide of FASD diagnosis, Bower e Elliot, 2016
- 7) Hoyme Updated Clinical Guidelines, Hoyme, 2005, 2016

PEDIATRICS®

OFFICIAL JOURNAL OF THE AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS

Updated Clinical Guidelines for Diagnosing Fetal Alcohol Spectrum Disorders
H. Eugene Hoyme, Wendy O. Kalberg, Amy J. Elliott, Jason Blankenship, David Buckley, Anna-Susan Marais, Melanie A. Manning, Luther K. Robinson, Margaret P. Adam, Omar Abdul-Rahman, Tamison Jewett, Claire D. Coles, Christina Chambers, Kenneth L. Jones, Colleen M. Adnams, Prachi E. Shah, Edward P. Riley, Michael E. Charness, Kenneth R. Warren and Philip A. May
Pediatrics 2016;138;; originally published online July 27, 2016;
DOI: 10.1542/peds.2015-4256

The online version of this article, along with updated information and services, is located on the World Wide Web at:
[/content/138/2/e20154256.full.html](http://content/138/2/e20154256.full.html)

PEDIATRICS is the official journal of the American Academy of Pediatrics. A monthly publication, it has been published continuously since 1948. PEDIATRICS is owned, published, and trademarked by the American Academy of Pediatrics, 141 Northwest Point Boulevard, Elk Grove Village, Illinois, 60007. Copyright © 2016 by the American Academy of Pediatrics. All rights reserved. Print ISSN: 0031-4005. Online ISSN: 1098-4275.

American Academy of Pediatrics

DEDICATED TO THE HEALTH OF ALL CHILDREN™





Sindrome Feto-Alcolica (FAS)

È la sindrome pienamente espressa: comprende alterazioni fisiche, cognitive, neurocomportamentali, ritardi nella crescita, deficit dell'attenzione e dell'apprendimento, e problemi sociali e relazionali

Sindrome Feto-Alcolica parziale (pFAS)

Rappresenta l'espressione parziale della sindrome: solitamente presenta anomalie facciali con alterazioni dello sviluppo neurologico, senza ritardi nell'accrescimento

Spettro dei Disordini Feto-Alcolici (FASD)

Disordini dello Sviluppo Neurologico Alcool-Correlati (ARND)

Consta di danni neurocomportamentali e/o cognitivi associati più o meno ad anomalie strutturali nervosi e di altri tessuti.
Documentata esposizione prenatale all'alcool

Difetti Congeniti Alcool-Correlati (ARBD)

Racchiude una categoria più generica di danni.
Documentata esposizione prenatale all'alcool



FASD: SINTESI CRITERI DIAGNOSTICI

- **FAS:** 4 criteri: facies dismorfica
difetto di crescita
microcefalia
disturbi neuro-comportamentali
- **pFAS:** a) **esposti:** 2 criteri: facies
dist. Neuro-comportamentali
b) **non esposti:** 3 criteri: facies
crescita
dist. Neuro-comportamentali
- **ARND:** 2 criteri: esposizione+ dist. Neuro-comportamentali

I) Sindrome Feto Alcolica (FAS)

richiesti tutti i criteri A-D

Con o senza conferma dell'assunzione di alcool in gravidanza

- A. 2 o più anomalie **facciali** minori
- B. Ritardo di **crescita** pre e post puberale
- C. Difetto di crescita/morfologia/ fisiologia **cerebrale**
- D. Deficit **neuro-comportamentali**

I) Sindrome Feto Alcolica (FAS)

- A. **2 o più anomalie facciali minori tra:**
- 1) rime palpebrali brevi ($< 10^0$ percentile)
 - 2) labbro superiore sottile (score 4 o 5)
 - 3) filtro lungo e piatto (score 4 o 5)
- B. **Ritardo di crescita pre e post-natale**
statura e/o peso $< 10^0$ percentile
- C. **Difetto di crescita/morfologia/fisiologia cerebrale**
- circonferenza cranica $< 10^0$ percentile
 - anomalie strutturali del cervello
 - convulsioni non febbrili ricorrenti
- D. **Deficit neuro-comportamentali**
- < 3 anni
 - > 3 anni

I) Sindrome Feto Alcolica (FAS)

D. DEFICIT NEURO-COMPORTAMENTALI

- < 3 anni: **ritardo mentale** : > 1,5 DS sotto la media
- > di 3 anni

1) CON DIFETTO COGNITIVO

- a) **globale**: abilità concettuale generale o QI verbale, spaziale, di performance: > 1,5 DS sotto la media
- b) **almeno 1 dominio** neuro-comportamentale tra, funzioni esecutive, linguaggio, memoria, abilità visuo-spaziale: > 1,5 DS sotto la media

2) CON SOLO DISTURBI DEL COMPORTAMENTO

- deficit in **almeno 1 dominio** tra regolazione dell'umore, attenzione, controllo degli impulsi:
> 1,5 DS sotto la media



II) FAS parziale (PFAS)

Con conferma dell'assunzione di alcool in gravidanza
richiesti i criteri A-B

Senza conferma assunzione alcool in gravidanza
richiesti i criteri A-C

- A. 2 o più anomalie **facciali** minori
- B. Deficit neuro-comportamentali
- C. Ritardo di **crescita** pre e post natale

III) Difetti Congeniti Alcool correlati (ARBD)

Richiesti criteri A e B

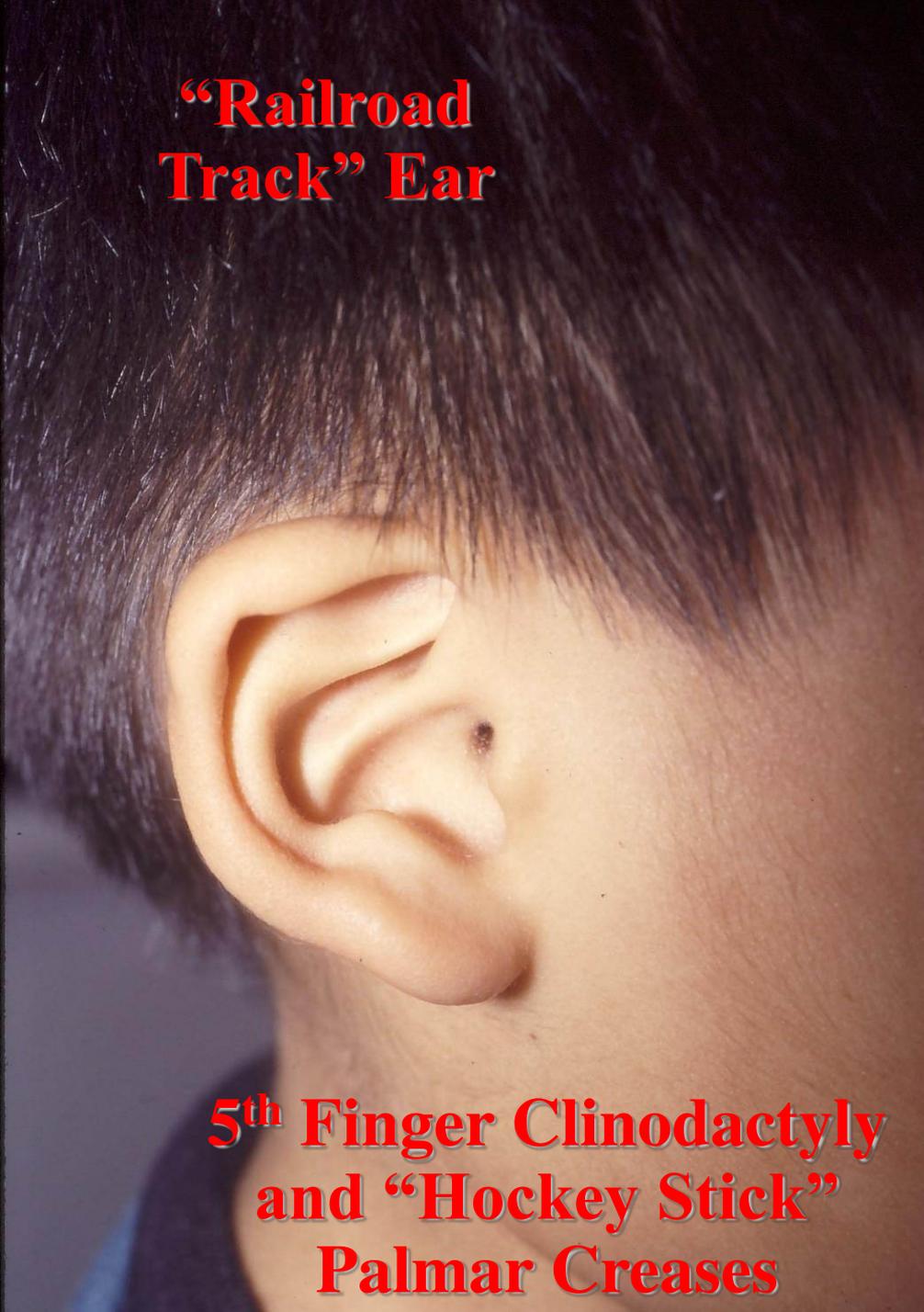
- A. Conferma assunzione materna di alcool
- B. Difetti Congeniti Strutturali (1 o più):

Cuore: DIA, DIV, anomalie cono-truncali o dei grandi vasi. *Ren:* a-ipo-dis-plasie, a ferro di cavallo, duplicazioni reno-ureterali. *Scheletro:* sinostosi radio-ulnare, difetti segmentazione vertebrale, contratture grosse articolazioni, scoliosi. *Orecchie:* ipoacusia trasmissiva e neurosensoriale. *Occhi:* strabismo, ptosi, an. Vascolari retiniche. Ipoplasia n. ottico *Anomalie minori* (segue)

ARBD: Anomalie Minori

- unghie ipoplasiche,
- brevità e clinodattilia V dito,
- camptodattilia,
- plica palmare ad "hockey stick",
- pectus excavatum/carinatum,
- "railroad track" auricolare

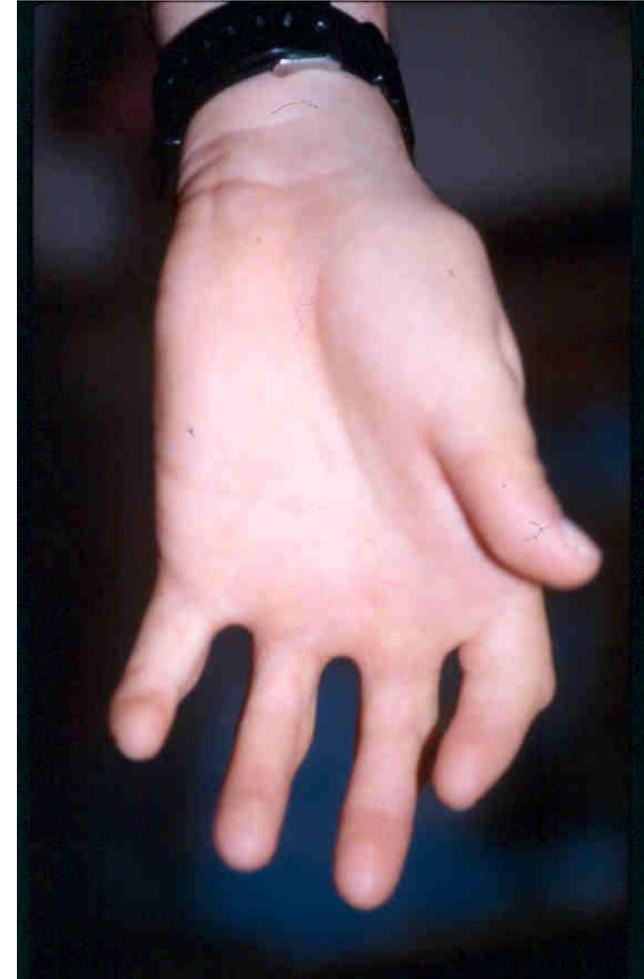
**“Railroad
Track” Ear**



**5th Finger Clinodactyly
and “Hockey Stick”
Palmar Creases**



*Anomalie Minori: linee palmari ed
anomalie digitali.*
CAMPTODATTILIA





Disturbi Neurologici Alcool Correlati (ARND)

Richiesti i 2 criteri A e B

A. Conferma assunzione alcool in gravidanza

B. Deficit neuro-comportamentali > di 3 anni

1) CON DIFETTO COGNITIVO

a) **globale**

b) **almeno 2 domini** neuro-comportamentali

2) CON SOLO DIST. DEL COMPORTAMENTO

deficit in **almeno 2 domini** tra regolazione dell'umore, attenzione, controllo degli impulsi:



AREE NEUROCOGNITIVE DANNEGGIATE

Funzione
neurocognitiva

Auto-regolazione

Funzionamento
adattivo

Funzione neurocognitiva

Ci si riferisce all'insieme dei processi attraverso i quali un individuo percepisce, registra, mantiene, recupera, manipola, usa ed esprime informazioni e sono coinvolte in qualsiasi compito affrontiamo, dal più semplice al più complesso

Compromissione intellettuale

Compromissione dell'apprendimento

Compromissione delle funzioni esecutive

Compromissione del ragionamento visuo-spaziale

Compromissione della memoria



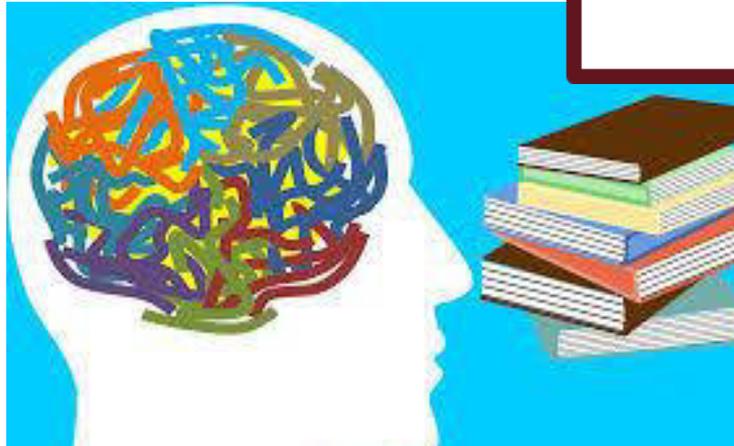
Auto-regolazione

**Deficit
dell'attenzione**

**Discontrollo
comportamentale**

**Discontrollo degli
impulsi**

L'autoregolazione può essere definita come la capacità di controllare i propri impulsi, regolare le proprie emozioni e rimandare la gratificazione. Essa è essenziale per gestire in modo efficace le richieste quotidiane, sia durante l'infanzia che in età adulta.



Il funzionamento adattivo fa riferimento all'efficacia con cui i soggetti fanno fronte alle esigenze comuni della vita e al grado di adeguamento agli standard di autonomia personale previsti per la loro fascia di età, retroterra socioculturale e contesto ambientale

Funzionamento adattivo



Compromissione dell'interazione e della comunicazione

Deficit della comunicazione

Compromissione delle abilità motorie

Compromissione delle abilità della vita quotidiana

Disturbi Comportamentali



Le disabilità secondarie

difficoltà non
presenti alla nascita
che si manifestano
come conseguenze
di difficoltà primarie

Problemi di salute mentale (90%)

Problemi con la legge (60%)

**Basso profitto scolastico e abbandono della
scuola (60%)**

**Comportamenti sessuali non appropriati
(49%)**

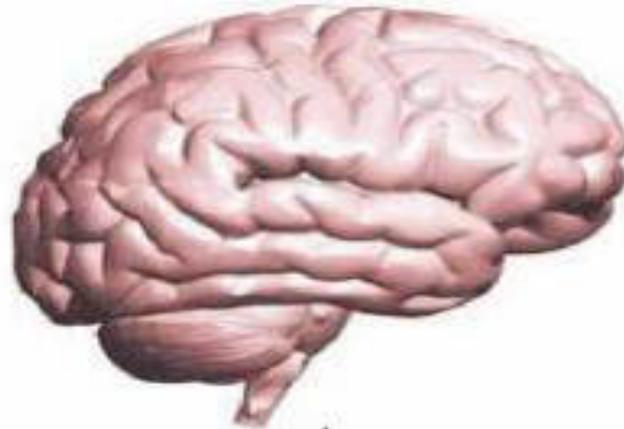
**Problemi di tossico-dipendenza e dipendenza da
alcool (33%)**

(Streissguth A.P.,1994; Peadon E., 2010)

Cell Damage/Cell Death

Disrupted
Cellular
Energetics

Interference with
Growth-Factor
Signaling



Impaired Cell
Acquisition/Dysregulated

Disrupted Cell-Cell
Interactions

Altered Regulation
of Gene Expression

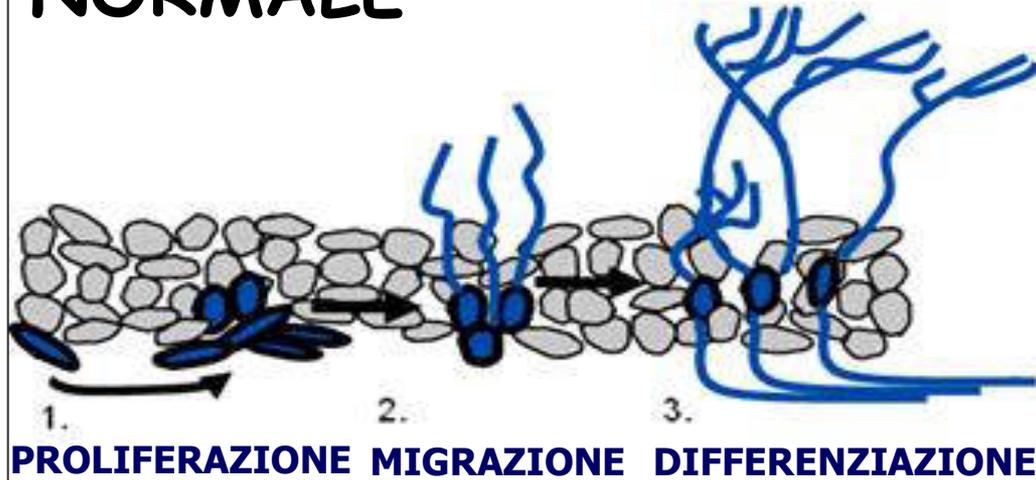
Other Exposures

Smoking
Poor Nutrition
Stress

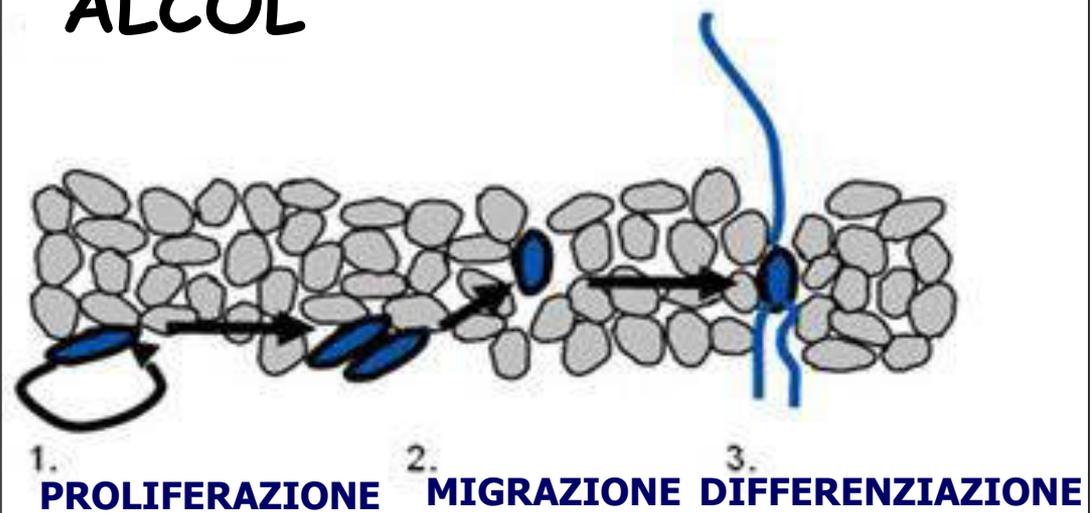
Physical Abuse
Other Drugs
Genetic Susceptibility

ALCOL E NEUROGENESI

NORMALE



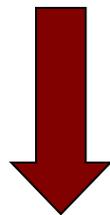
ALCOL





L'ESPOSIZIONE AD ETANOLO DURANTE LE FASI DI SVILUPPO PRE E POST-NATALE PRODUCE ALTERAZIONI STRUTTURALI E FUNZIONALI NEL CERVELLO RICONDUCE AD UNA RIDUZIONE NELL'ESPRESSIONE DELL'NGF E DEL BDNF

NGF
BDNF



**DEFICIT COGNITIVO,
NEUROENDOCRINO,
IMMUNITARIO**

NGF and BDNF Alterations by Prenatal Alcohol Exposure

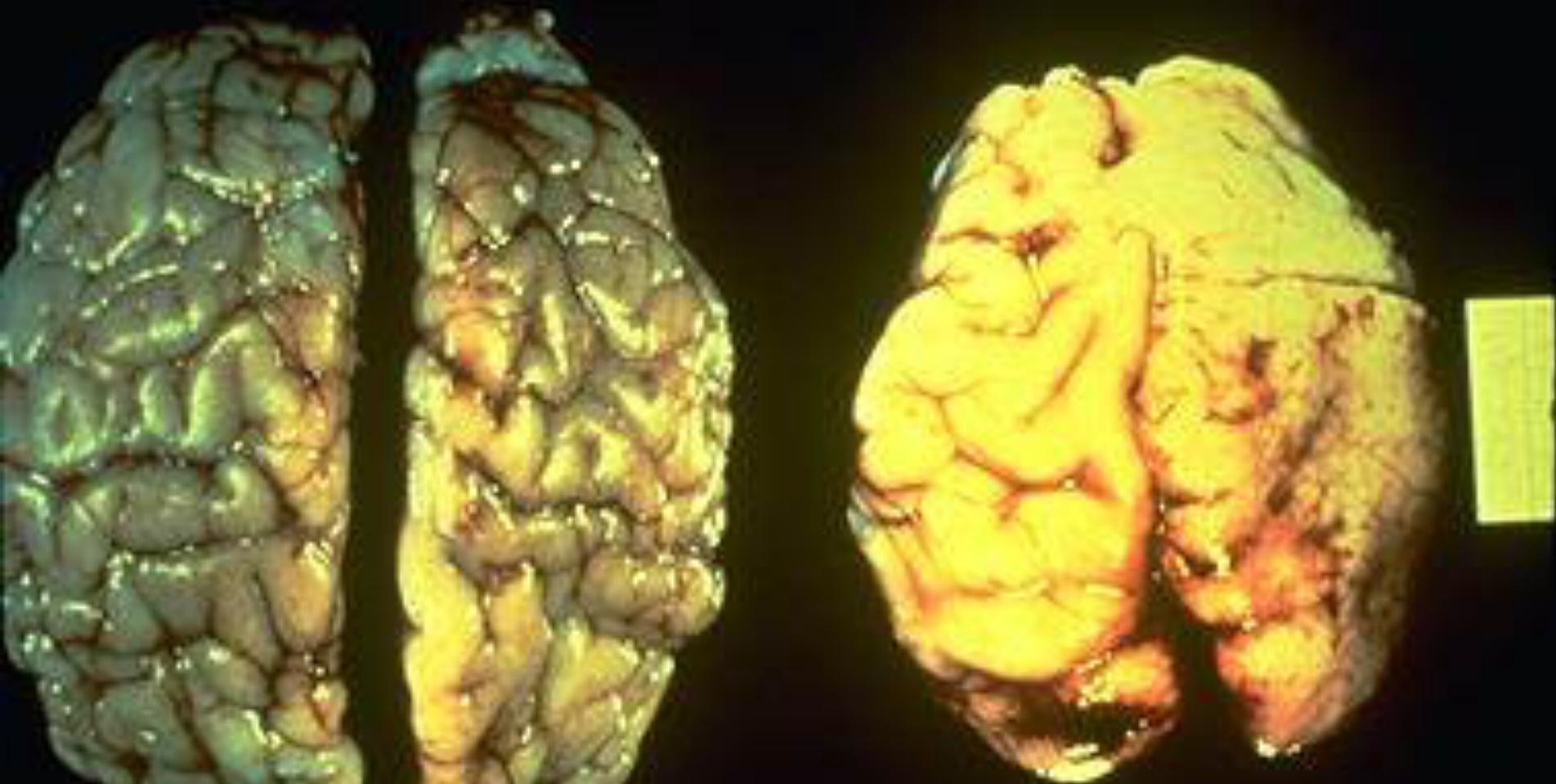
Valentina Carito¹, Mauro Ceccanti², Giampiero Ferraguti³, Roberto Coccurello¹, Stefania Ciafrè⁴, Paola Tirassa¹, Marco Fiore¹

Curr. Neuropharmacol 2019;17(4):308-317.

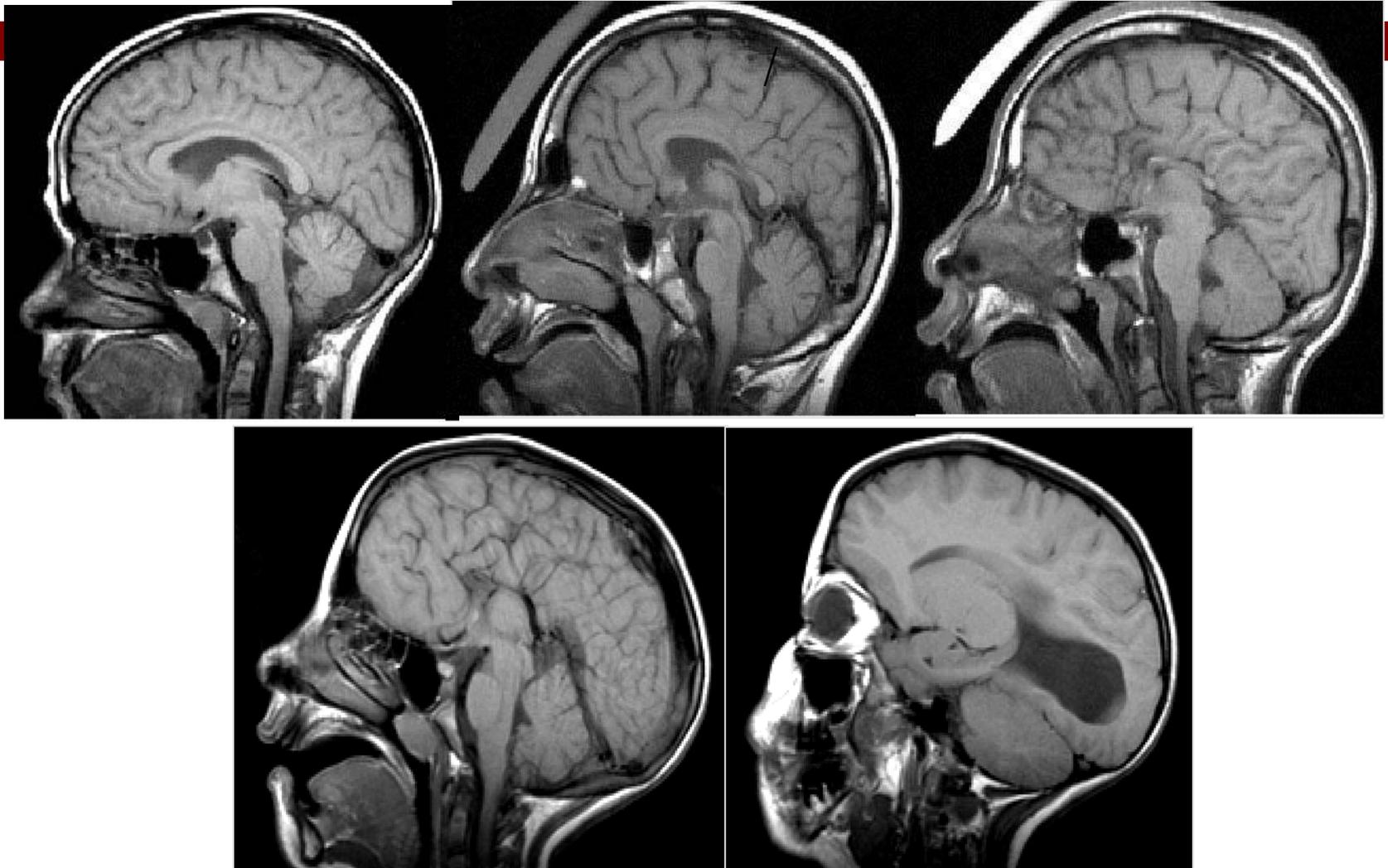
Anomalie SNC nella FASD

- **Riduzioni della volta cerebrale, del cervelletto, dei gangli basali, del corpo calloso, dell'ippocampo e del cervello in generale (microcefalia)**
- **Corteccia:** ispessimento sostanza grigia e riduzione ed asimmetria della sostanza bianca in aree specifiche
- **L'aspetto del cervello è distorto**

Bambino di 5 anni con FAS



Anomalie del corpo calloso FAS



Mattson, et al., 1994; Mattson & Riley, 1995; Riley et al., 1995

Anomalie SNC e FASD

Popolazione di studio: 39 bambini e adolescenti con diagnosi di FASD dell'ambulatorio di Genetica Clinica Pediatrica del Policlinico Umberto I di Roma, la maggior parte dei quali provenienti dall'Est Europa e adottati da genitori italiani

Procedimento diagnostico: Sottoposti a RMN encefalo a 1.5 T, e al momento dell'esecuzione della risonanza, suddivisi in base alla fascia d'età (<4 anni o >4 anni), al sesso e alla categoria diagnostica (FAS, pFAS, ARND).

	Età <4	Età >4
Femmine	50%	31%
Maschi	50%	69%
FAS	90%	59%
pFAS	10%	24%
ARND	0%	17%





Il nostro studio (2022)

Dylag 2016

Campione: 39 pazienti

VS

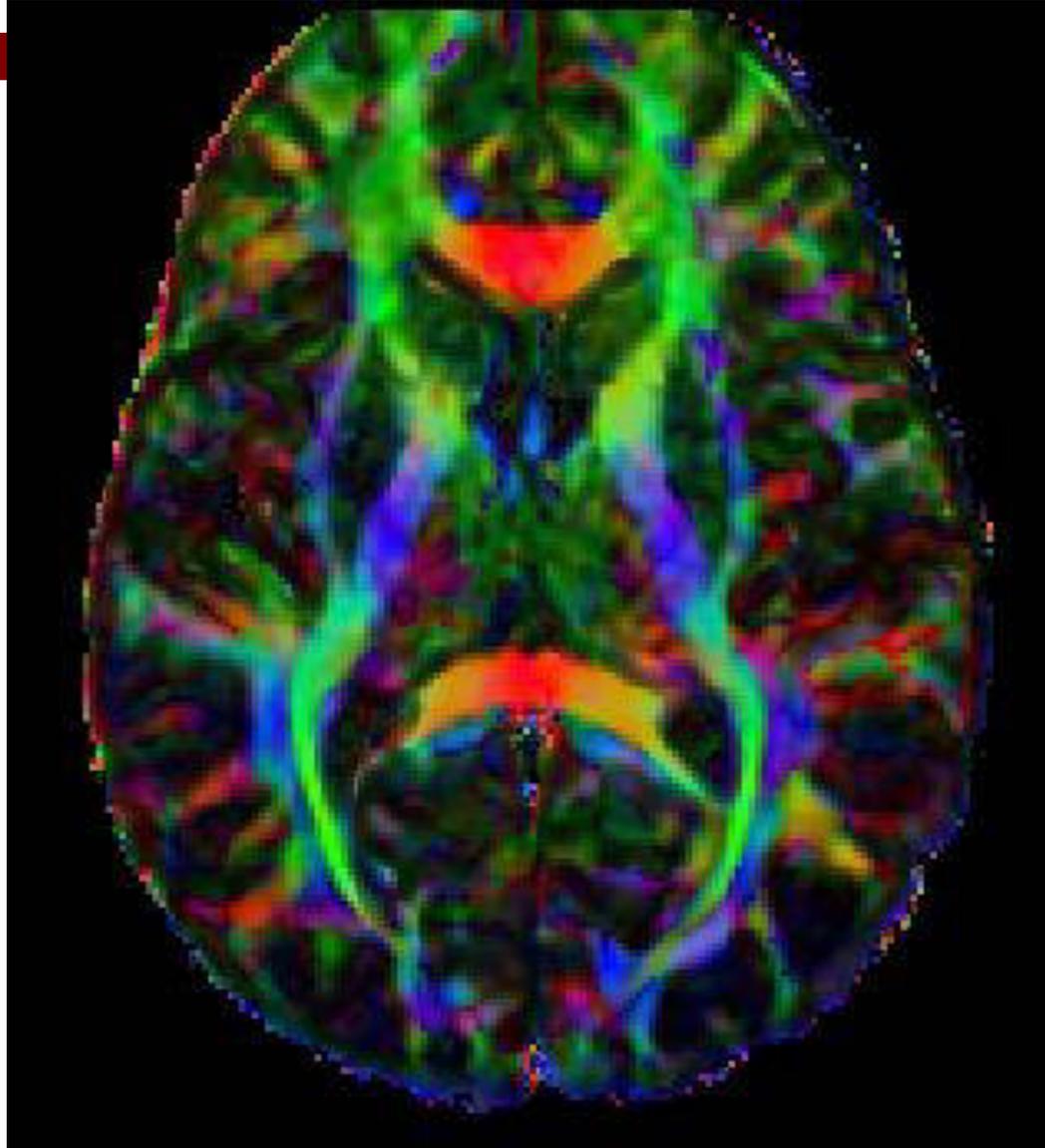
Campione: 121 pazienti

Anomalie	Totale
Nessuna alterazione	31%
Alterazioni della sostanza bianca o grigia	28%
Alterazioni dei ventricoli	28%
Alterazioni del corpo calloso	26%
Alterazioni dell'ipofisi	18%
Erniazioni del parenchima	10%
Cisti	8%
Altro (esp. megacisterna magna; subatrofia bilaterale dei nervi ottici e del chiasma)	8%
Alterazioni dei gangli della base	3%
Anomalie o displasie della girazione	3%
Ipoplasie ippocampali	0%

Anomalie	Totale
Placche di demielinizzazione	23%
Restringimento del corpo calloso	21%
Asimmetria dei ventricoli cerebrali	18%
Malformazioni vascolari	7%
Cisti della ghiandola pineale	6%
Eccessiva crescita delle adenoidi	2%
Cisti aracnoidea	2%
Eterotopia della sostanza grigia	2%
Porencefalia	2%
Cisti del setto pellucido	2%



DTI: Alterazioni del SNC



Correlazioni anatomo-cliniche



Ipoplasia verme cervelletto → deficit motorio

Anom. corpo calloso → attentive-esecutive-verbali

Anomalie Ippocampo → memoria-apprendimento

Anomalie nuclei base → funzioni esecutive

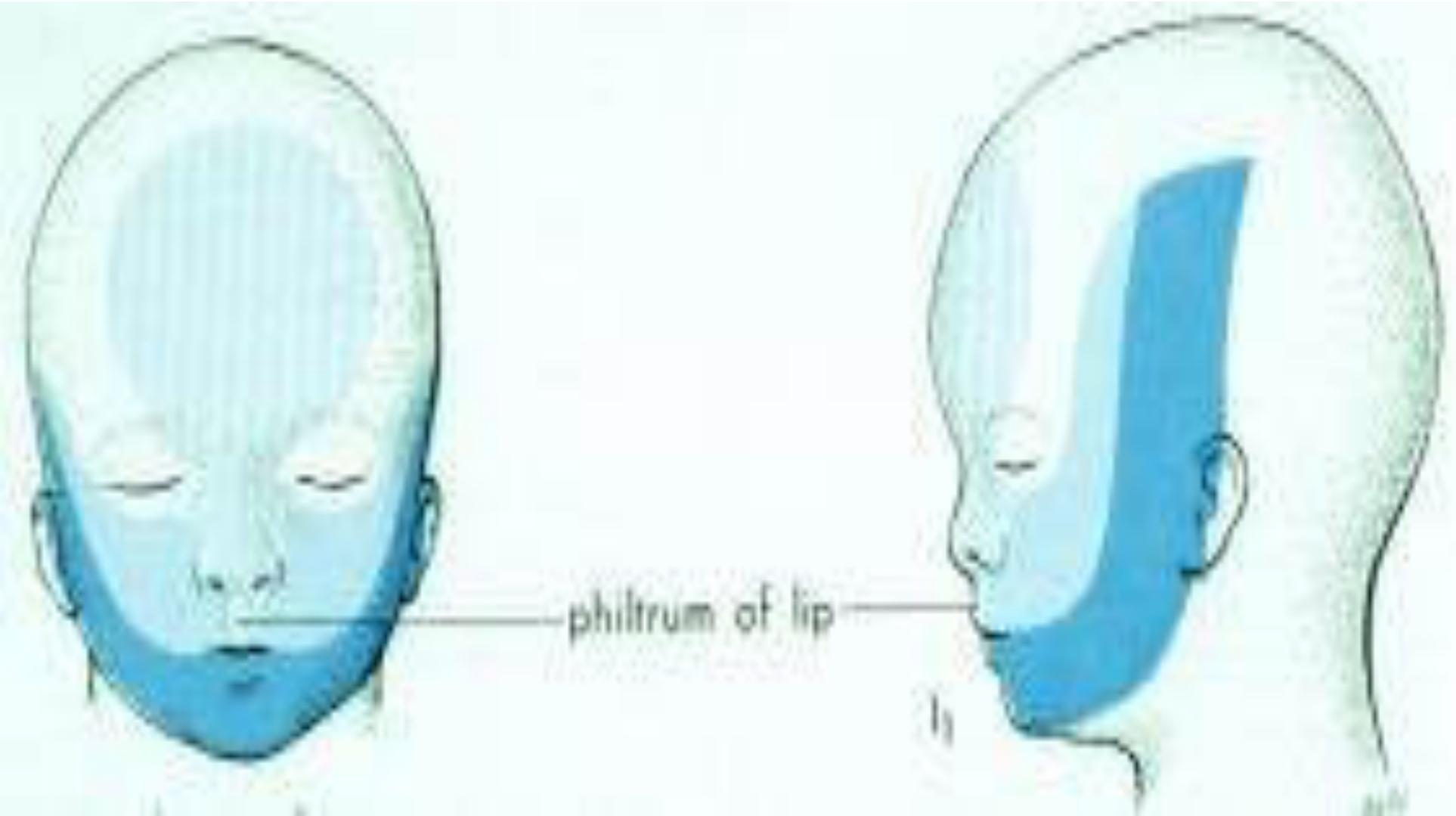
Corteccia frontale ispessita → apprendimento verbale

Corteccia parietale ispessita → deficit linguaggio

Corteccia occipitale ispessita → deficit visuo-spaziale

Norman AL et al *Devel Disab Res Rev* 2009;15:209-17





philtrum of lip

Facial Features in Fetal Alcohol Syndrome

Major features

short palpebral fissures

flat midface

smooth philtrum

thin upper lip

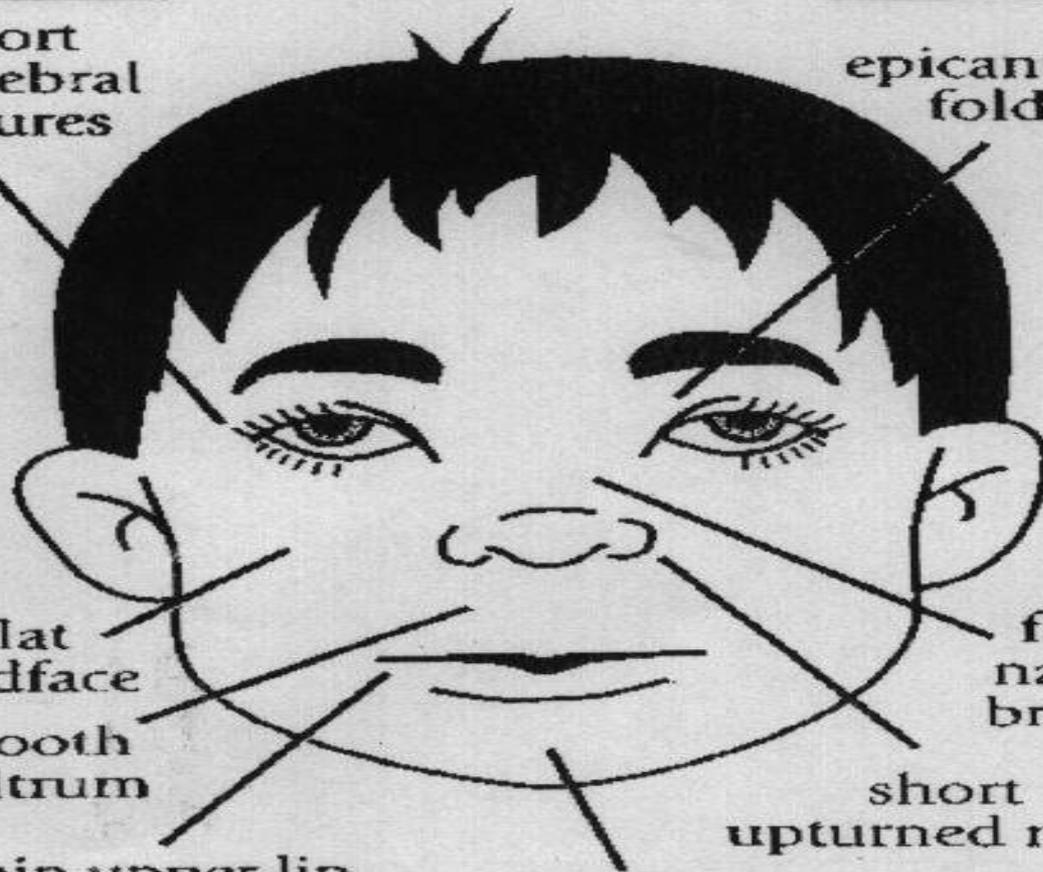
Associated features

epicanthal folds

flat nasal bridge

short upturned nose

micrognathia

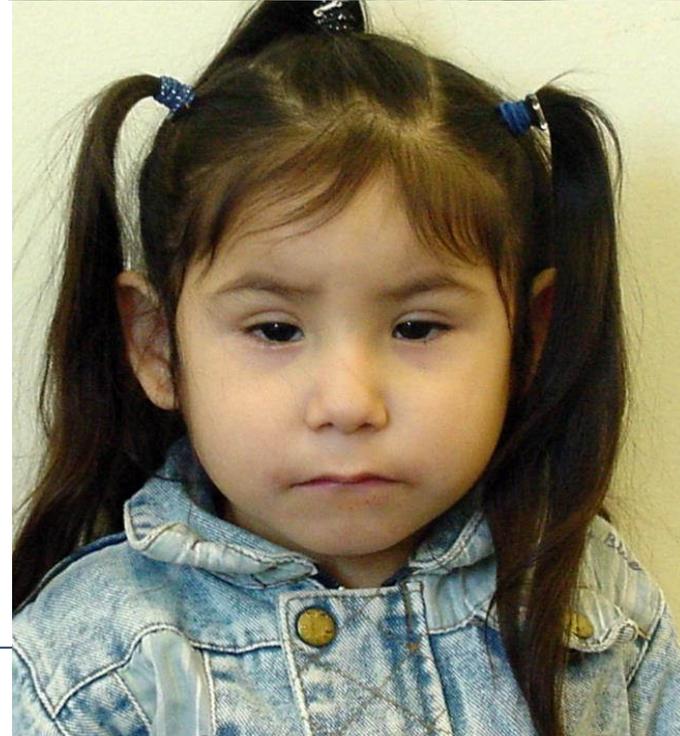






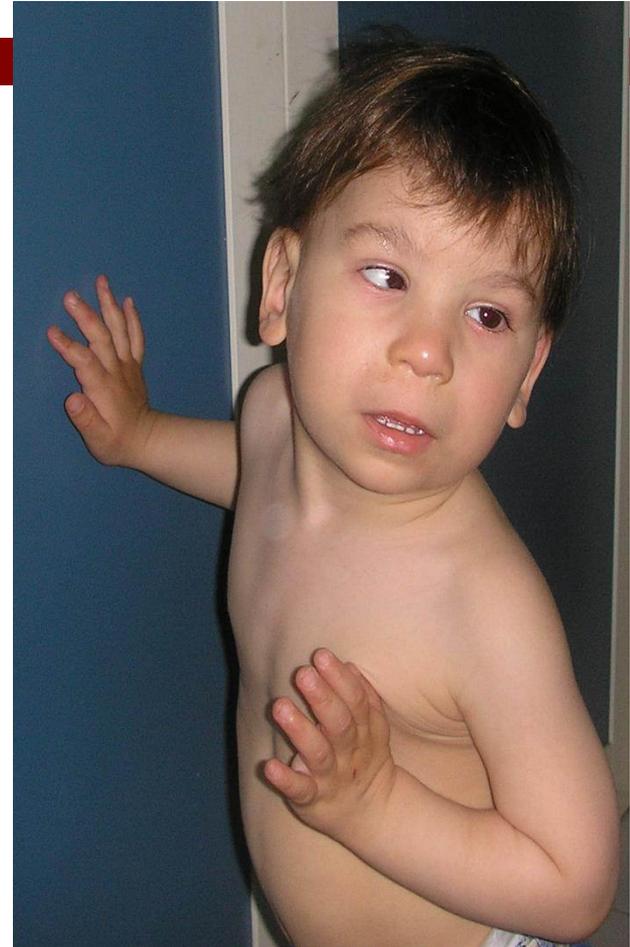




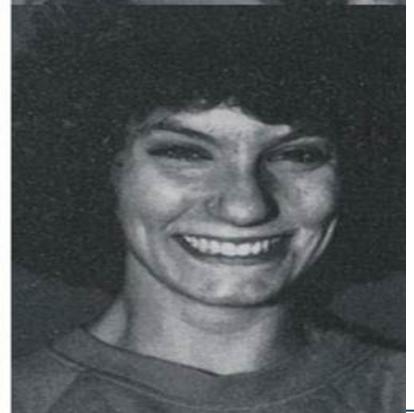
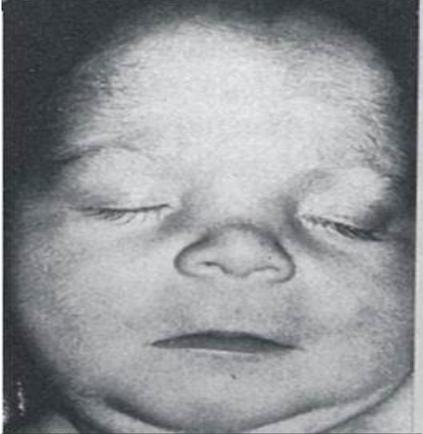
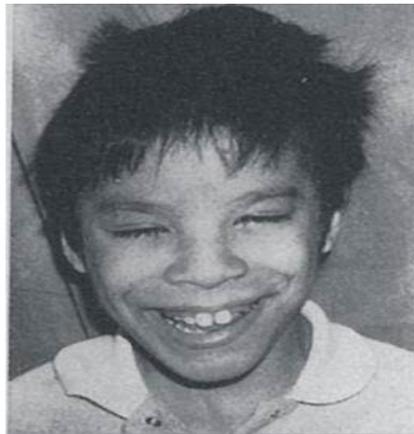












Diagnosi



Anamnesi



Segni clinici



Markers affidabili



➔ **Anamnesi**: confermare una storia di consumo sistematico di alcolici **fondamentale per la diagnosi**

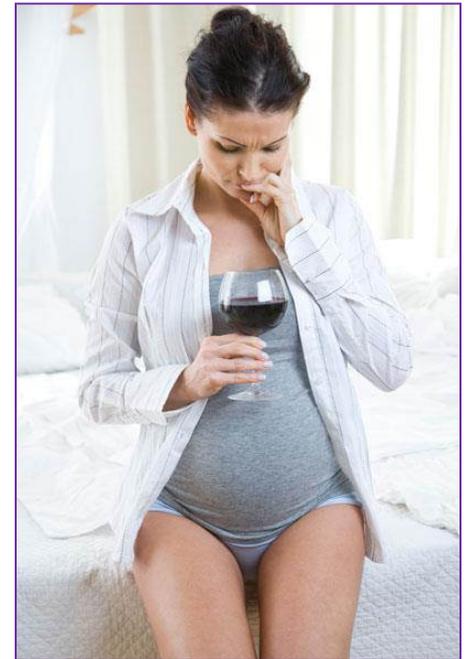
Complessità di approccio:

➤ **Non completa sincerità** nel dichiarare le proprie abitudini nell'utilizzo di alcolici

➤ **Non precisa e consapevole** conoscenza delle quantità e delle modalità acute o croniche di assunzione di alcool



L'anamnesi va raccolta in **maniera sistematica** da **personale sensibilizzato e qualificato** nei diversi periodi dell'età gestazionale e dell'immediato postparto



➡ **Anamnesi:** confermare una storia di consumo di alcolici

➤ Elementi da indagare:

- Episodi di intossicazioni alcolica o crisi di astinenza
- Problemi legali o sociali legati all'alcolismo
- Problematiche di salute associate al consumo di alcool
- Condotte pericolose sotto effetto dell'alcool

➤ Rischio aumentato in caso di:

- Scarsa autostima o depressione nella madre
- Convivenza con partner alcolizzato
- Legami instabili e figli da diversi partner
- Precedenti figli dati in adozione



Test specifici: AUDIT, CAGE, T-ACE, TWEAK

Sospetto clinico

- **Neonato** :SGA con microcefalia e dismorfismi
- **Bambino**: iposomia, microcefalia, dismorfismi, disturbi di apprendimento, attenzione/concentrazione, problemi comportamentali
- **Adolescente**: problemi comportamentali, sociali, scolastici

Diagnosi

1-4 anni

- Difficoltà nell'apprendimento verbale
- Iperattività
- tremori
- Disturbi visuo-spaziali

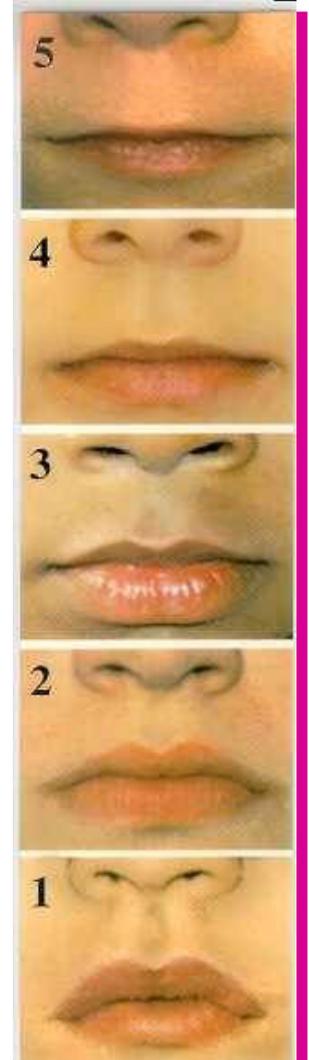
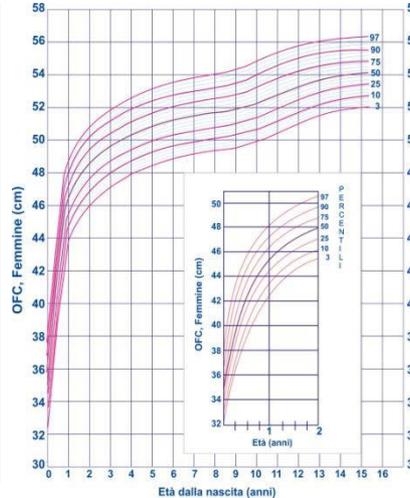
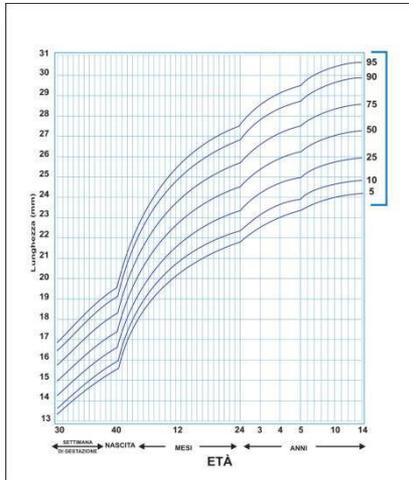
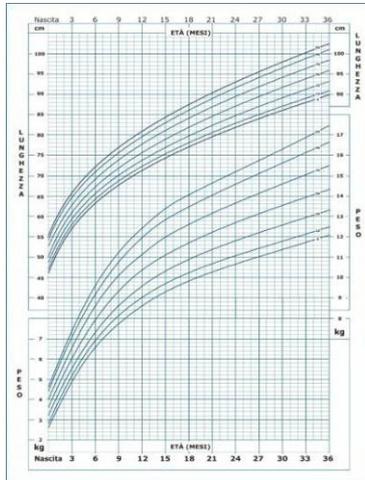
4-12 anni

- Deficit di attenzione e memoria
- Frequenti cambiamenti del tono dell'umore
- impulsività



Strumenti di Diagnosi

LIP/PHILTRUM
GUIDE E UN
RIGHELLO RIGIDO
E DI APPOSITI
NOMOGRAMMI.

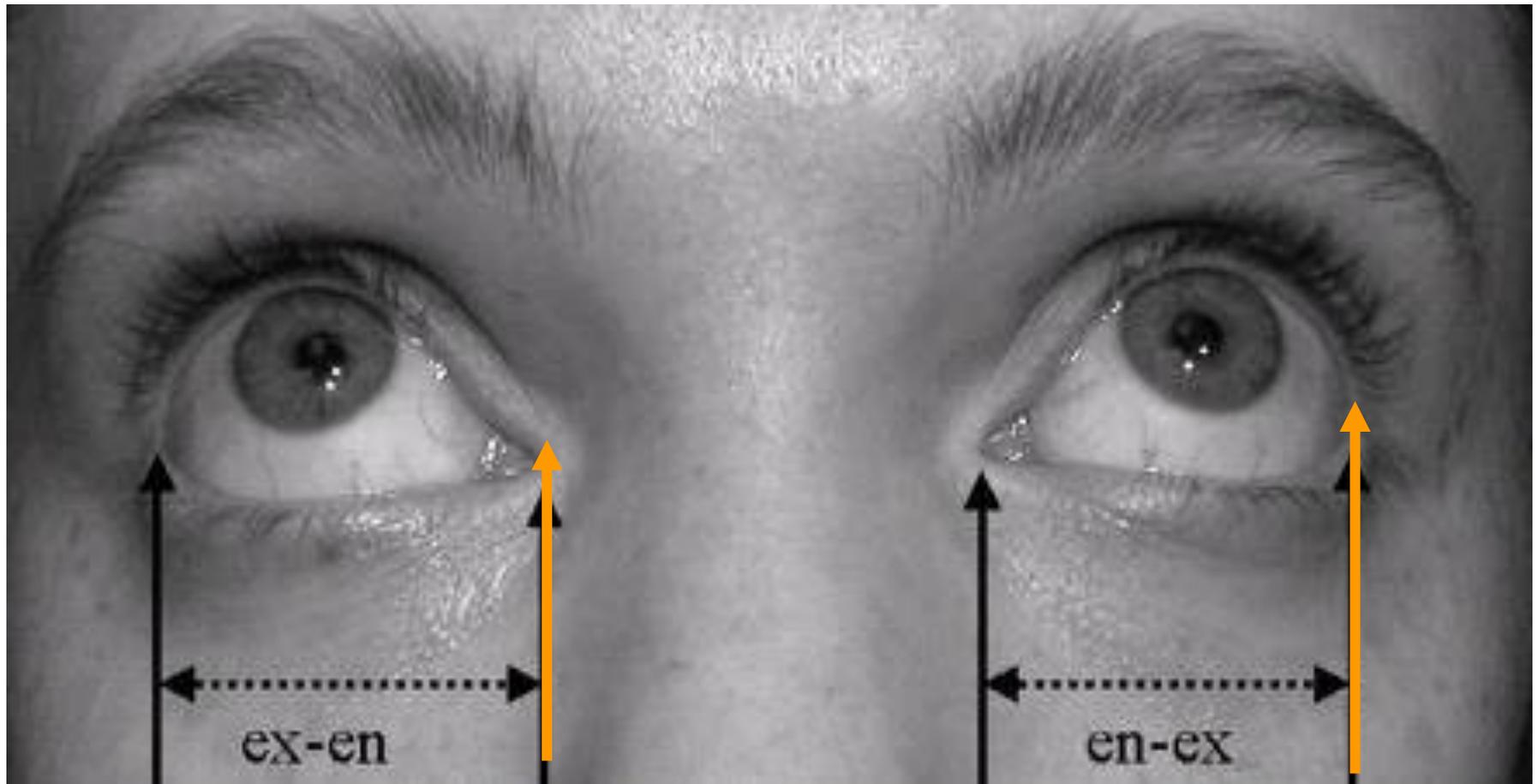


Lip-Philtrum Guide

Misurazione rime palpebrali



Misurazione rime palpebrali



Canto
interno

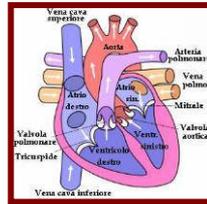
Canto
esterno

Ulteriori accertamenti

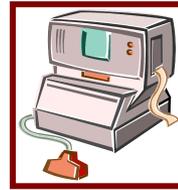
- RM encefalo
- Ecocardiogramma
- Ecografia addome
- Rx Scheletro
- CGH array e NGS



Anomalie della migrazione neuronale, idrocefalia, assenza del corpo calloso o altre anomalie della linea mediana e cervelletto



DIA, DIV, anomalie conotruncali e dei grandi vasi



A-ipo-displasie renali, rene a ferro di cavallo, duplicazioni ureterali



Clinodattilia V dito, camptodattilia, pectus excavatum/carenatum



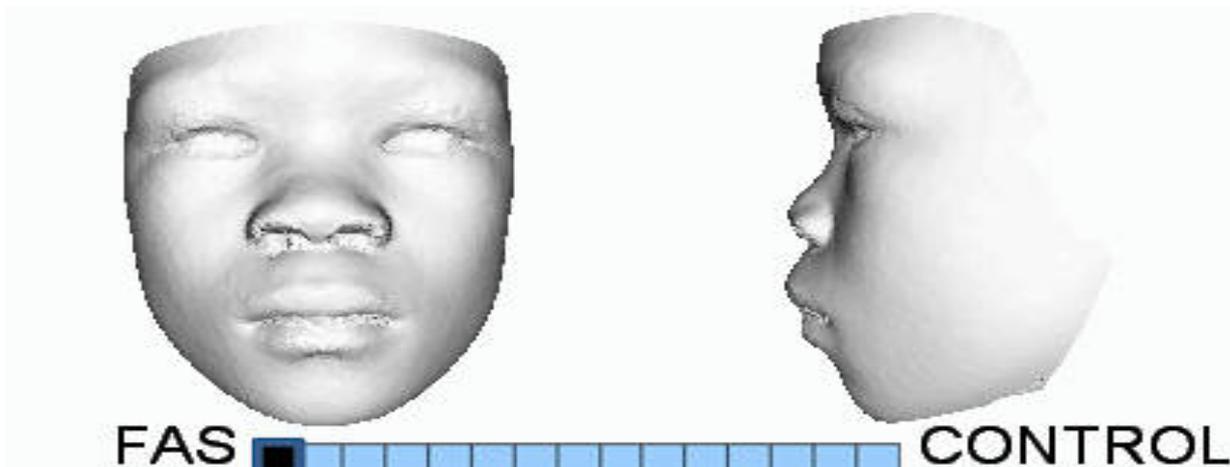
Diagnosi differenziale con altre sindromi

Sindromi malformative in DD

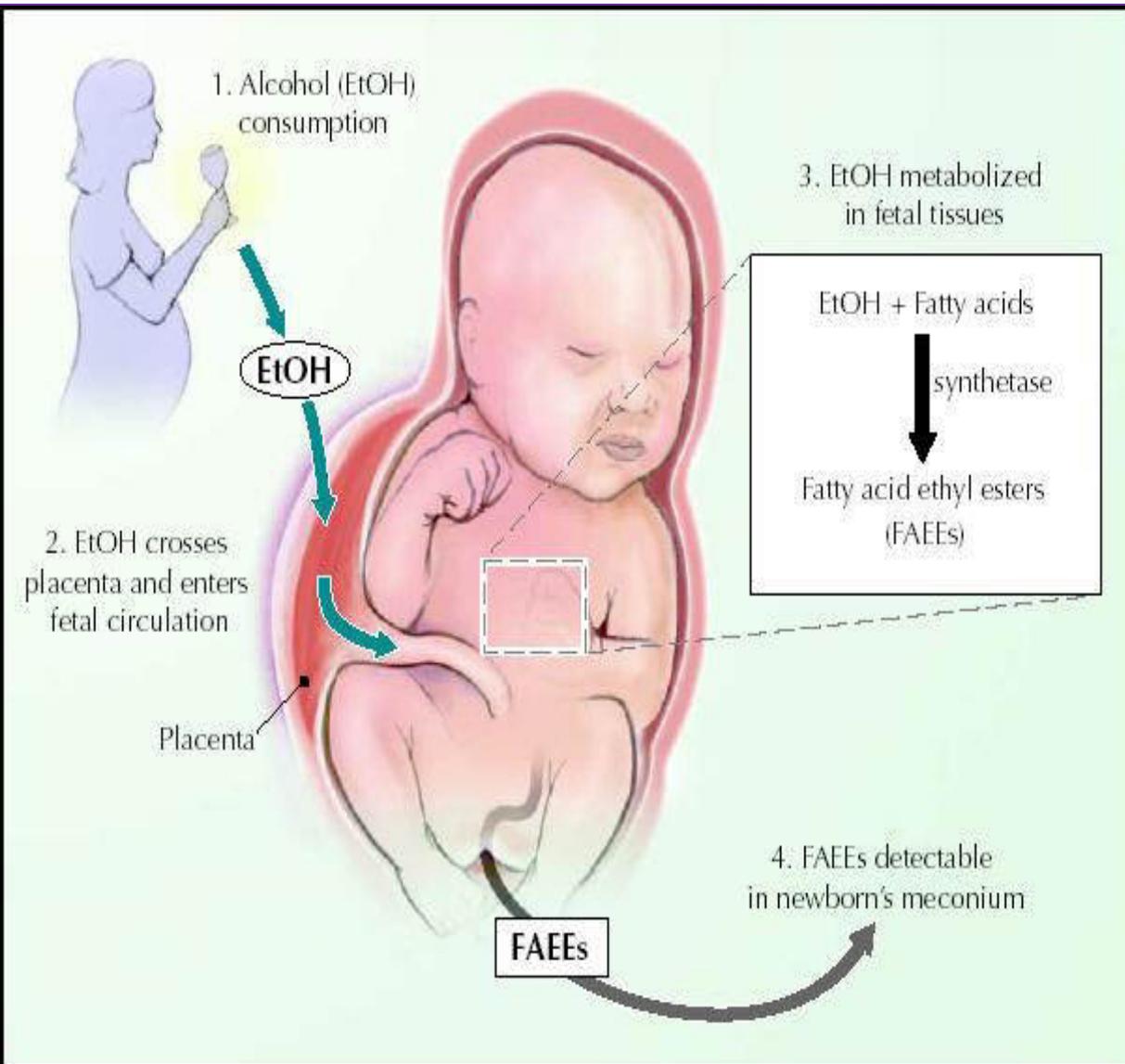


- 1) Aarskog
- 2) Cornelia de Lange
- 3) Dubowitz
- 4) Noonan
- 5) Williams
- 6) Fenilchetonuria materna
- 7) Assunzione materna di anticonvulsivanti

3D Camera



➔ Markers affidabili



FAEEs (Fatty Acid Ethyl Esters)



Fatty Acid Ethyl Esters (FAEE)

ESTERI ETILICI DEGLI ACIDI GRASSI

Prodotti del metabolismo non ossidativo dell'etanolo formati dall'esterificazione dell'etanolo con acidi grassi endogeni o con acil-CoA

FAEE sono presenti nel sangue più di 24h dopo l'assunzione alcolica e si concentrano nel tessuto adiposo.

FAEE si concentrano nel **meconio** a **partire dalla 13^o settimana di gestazione** fornendo indicazioni di esposizione nel secondo e terzo trimestre.

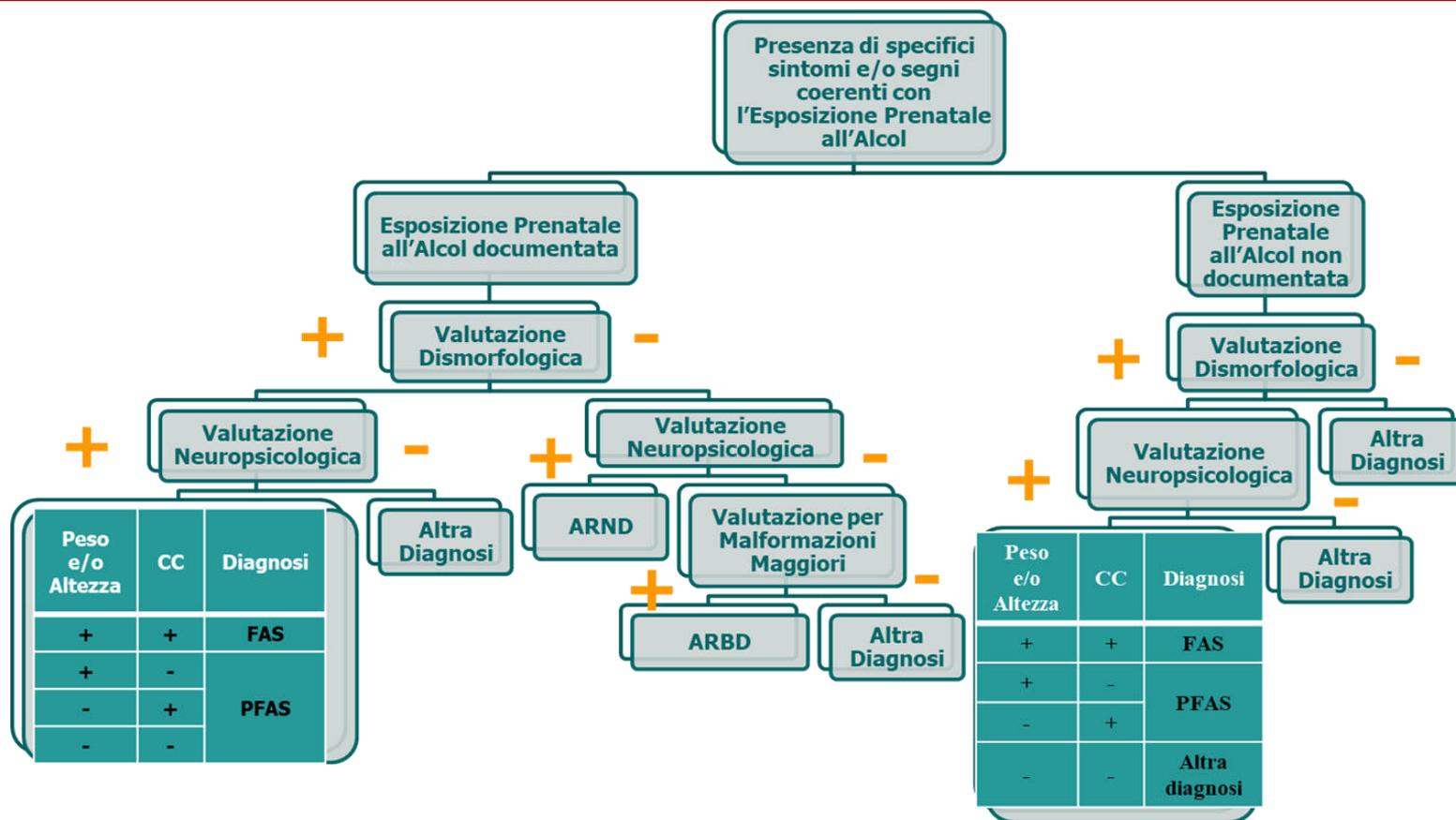
Sono indici di **ESPOSIZIONE** ma anche di **EFFETTO** in quanto sono mediatori del danno d'organo dovuto all'alcol

DIAGNOSI



- 1) clinica: triade iposomia-facies-SNC
- 2) **ammissione materna dell'uso in gravidanza**
- 3) storia materna (carcere-abusi-droghe-incuria)
- 4) bambini adottati (> Europa Est)
- 5) bambini con ADHD o fratelli con FAS
- 6) FAEE: etil-esteri acidi grassi nel meconio (?)
- 7) esclusione di altre sindromi polimalformative

Diagnosi: algoritmo diagnostico





ASSISTENZA

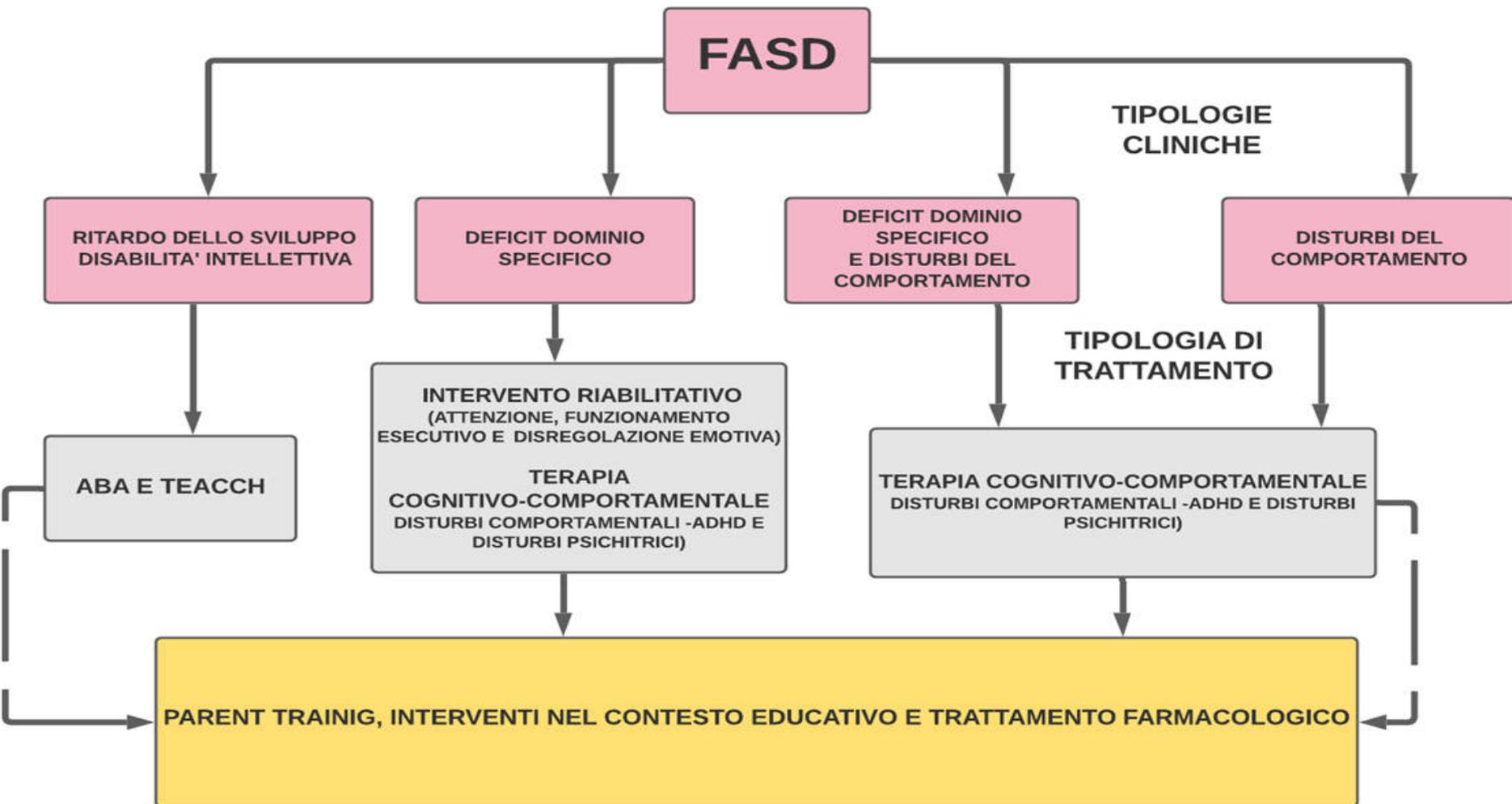
CODICE ESENZIONE: RP0040

Follow up clinico (Cassidy e Allanson, 2021)



- 1) valutazioni auxologiche annuali
- 2) riabilitazione neuro-comportamentale
- 3) visita oculistica biennale
- 4) visita ORL annuale
- 5) visita odontoiatrica annuale dal 7° anno
- 6) ecografia urinaria se IVU/enuresi
- 7) visita ortopedica (mani, avambracci, colonna)
- 8) visita neurologica (convulsioni, spasticità etc.)

A COSA SERVE LA VALUTAZIONE? IMPOSTARE UN PIANO DI TRATTAMENTO PERSONALIZZATO





OSSERVATORIO
OSSIFA
FUMO ALCOL E DROGA

GUIDA ALLA DIAGNOSI DELLO SPETTRO DEI DISORDINI FETO - ALCOLICI

A cura dell'Osservatorio Fumo, Alcol e Droga
dell'Istituto Superiore di Sanità di Roma

Caro collega,
la maggior parte dei casi di "spettro dei disordini feto-alcologici" (Fetal Alcohol Spectrum Disorders, FASD) non sono ad oggi facilmente diagnosticati e dunque non sono trattati in modo appropriato. Un recente rapporto condotto dall'Istituto Superiore di Sanità in collaborazione con alcuni Reparti di Neonatologia e Pediatria di Ospedali Italiani (1), ha evidenziato come la maggior parte dei neonatologi e dei pediatri manifesti il desiderio di accrescere le proprie conoscenze sulla diagnosi di questo disordine infantile, ritenuto sottodiagnosticato. La presente guida intende offrire al personale sanitario che si occupa di neonati e bambini, la possibilità di acquisire nuove conoscenze per il riconoscimento e per la diagnosi delle anomalie fetali alcol-correlate.

a cura di

Simona Pichini

con

Ilaria Palmi, Piergiorgio Zuccaro, Roberta Pacifici

Dipartimento del Farmaco - Osservatorio

Fumo Alcol e Droga

Istituto Superiore di Sanità - Roma

In collaborazione con

Luigi Tarani

Dipartimento di Pediatria - Policlinico Umberto I,

Sapienza Università - Roma

Gruppo di lavoro

dell'Osservatorio Fumo, Alcol e Droga

Antonella Bacosi, Simonetta Di Carlo,

Rita Di Giovannandrea, Laura Martucci,

Luisa Mastrobattista, Claudia Mortali, Giulia Scaravelli,

Roberta Spoletini

Progetto realizzato grazie al finanziamento del fondo per le politiche giovanili - anno 2010



Prendersi cura dello Spettro dei Disordini Feto Alcolici (FASD)

Manuale per conoscere
una sindrome quasi invisibile



FASDay 2022 con

AIDEFAD
+ conosci + proteggi + vivi

9 settembre 2022

Aula Magna Ospedale di Desio Asst Brianza

COLLANA MONOGRAFICA
Direttore scientifico: Giovanni Corsello



Le sindromi malformative: una guida per il pediatra

a cura di
A. Selicorni, G. Zampino, L. Memo, G. Scarano



PACINI
EDITORE
MEDICINA



REGISTRO
TOSCANO
DIFETTI
CONGENITI

La sindrome feto-alcolica: un approccio clinico per il pediatra

LUIGI TARANI¹, MICHELA MARTINI¹, FEDERICO MAROLLA², MARCO FIORE³, MAURO CECCANTI⁴

¹Dipartimento di Pediatria e Neuropsichiatria Infantile, "Sapienza" - Università di Roma

²Pediatra di libera scelta, ASL RM/D

³Istituto di Biologia Cellulare e Neurobiologia, CNR, Roma

⁴Dipartimento di Medicina Clinica, "Sapienza" - Università di Roma; CRARL, Centro di Riferimento Alcolologico Regione Lazio; Presidente SIFASD

Troverete tutto, ma proprio tutto, su quella che è la clinica riconoscibile della sindrome (anche in assenza della certezza di assunzione di alcol da parte della mamma in gravidanza), basata su criteri codificati e internazionali, sulle possibili diagnosi differenziali, sulle cose da fare per cercare di aiutare il bambino (e la famiglia) che possono avere una infinità di problemi, primi fra tutti quelli neuropsicologici.

Nell'articolo di *Medico e Bambino* del novembre 2011 la dott.ssa Mancinelli delineava egregiamente gli

FETAL ALCOHOL SYNDROME: A PAEDIATRIC CLINICAL APPROACH
(*Medico e Bambino* 2015;34:87-93)

**MAMMA
BEVE**

**BIMBO
BEVE**



E' necessaria un' ampia
opera di educazione e
sensibilizzazione dell'opinione
pubblica nei confronti della FAS.
A tal proposito rivestono un ruolo
importante i media.



Prosit!





Sindrome di Aarskog

- Segni *in comune* con FAS
- Ipertelorismo, fessure palpebrali brevi, naso corto con narici antiverse, filtro piatto, ipoplasia malare
- Segni *distintivi*:
- Faccia tonda, rime palpebrali spioventi, widow's peak, I falange flessa in estensione, scroto "a scialle"; gene FGD1

Sindrome di Aarskog (FDG)



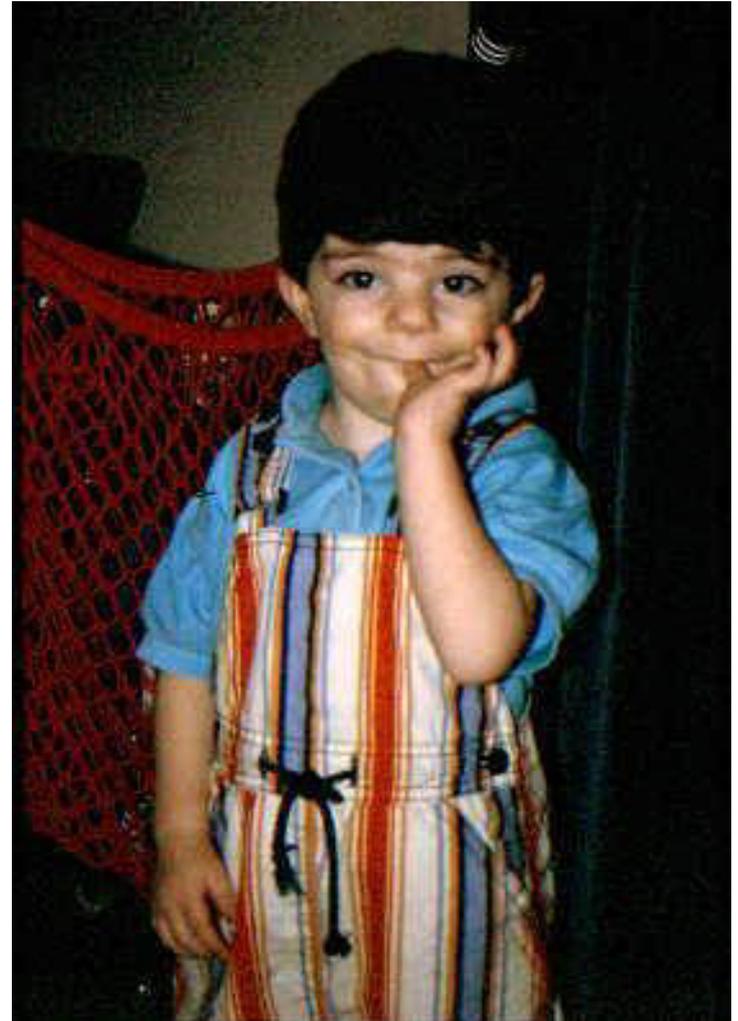


S. Cornelia de Lange

- Segni *in comune* con FAS:
- Filtro lungo e piatto, labbro superiore sottile, radice nasale depressa, narici antiverse, microcefalia

- Segni *distintivi*:
- Sinofria, anomalie ulnari, micromelia, grave iposomia, difetto molecolare identificato

S. di Cornelia de Lange





Sindrome di Dubowitz

Segni *in comune* con FAS

ptosi palpebrale, epicanto, filtro piatto

Microcefalia → RM moderato, ADHD

Segni *distintivi*:

Blefarofimosi, naso lungo, Eczema atopico, IRR,
RGE, anomalie genitali

Sindrome di Dubowitz



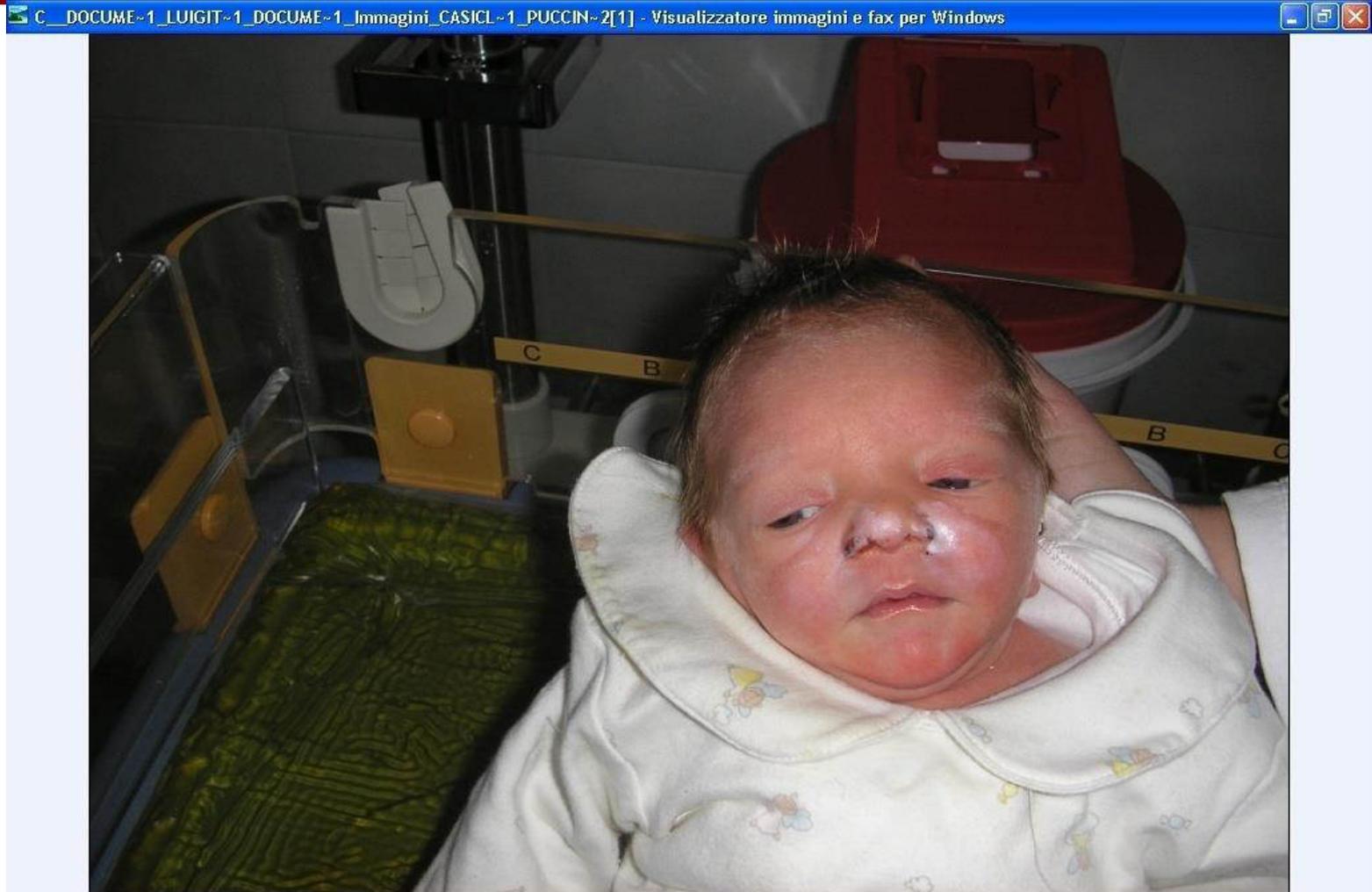


Sindrome di Noonan

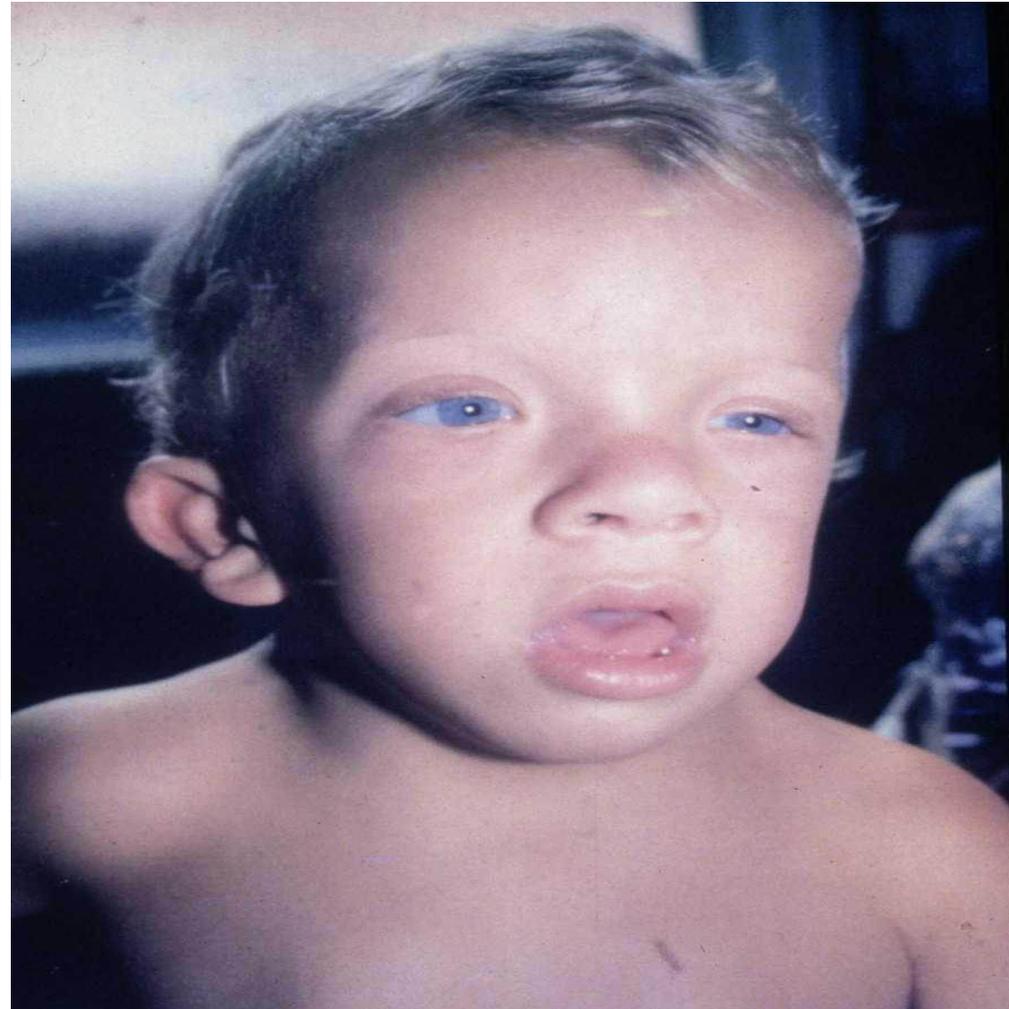
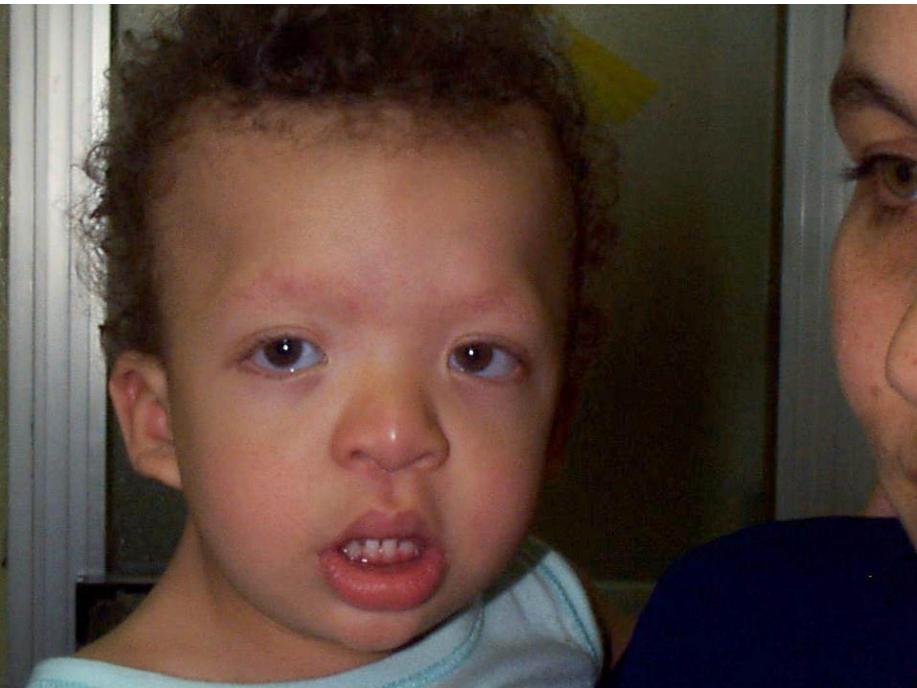
- Segni *in comune* con FAS:
- Radice nasale piatta, epicanto, ipertelorismo, filtro lungo

- Segni *distintivi*:
- Fessure palpebrali spioventi esternamente, bocca ampia con filtro ben conformato, labbro superiore prominente, stenosi polmonare, gene PTPN11

S. Di Noonan



Sindrome di Noonan



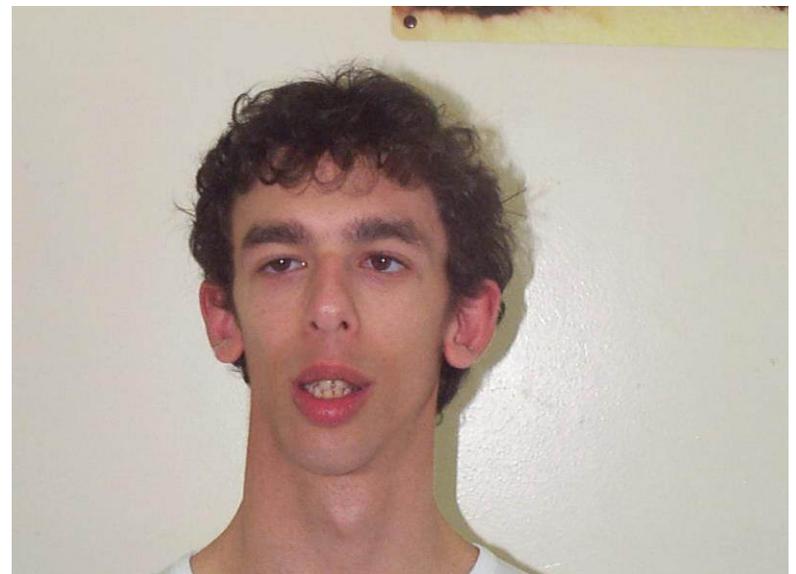


Sindrome di Williams

- Segni *in comune* con FAS:
- Fessure palpebrali brevi, narici antiverse, filtro ampio e lungo, ipoplasia malare, radice nasale depressa, epicanto, microcefalia

- Segni *distintivi*:
- Bocca ampia con labbra carnose, iride stellata, pienezza sovraorbitaria, stenosi aortica, displasia connettivale, microdelezione 7q11.23 (ELN)

Sindrome di Williams



Fattori di rischio materni

- Stadi dello sviluppo embrionale



- Modalità di consumo dell'alcool

- BINGE DRINKING (4-7 U.A. in 2/3 ore)
- CONSUMO CRONICO (1-2 U.A. al giorno)

- Fumo



- Sostanze stupefacenti



- Farmaci



- Giovane età della madre



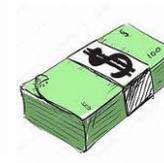
- Partner o familiari che fanno uso di alcool



- Stato civile della madre



- Livello d'istruzione, culturale, reddituale





Birra

Bicchiere 330 ml

4,5°



Vino

Bicchiere 125 ml

12°



Aperitivo

Bicchiere 80 ml

18°



Super alcolico

Bicchiere 40 ml

36°

Corrispondono a

12 grammi di alcol

ALCOL: LE QUANTITÀ " TOLLERATE "

L'Organizzazione Mondiale della Sanità ha stabilito quali sono le quantità massime tollerate dal nostro organismo superate le quali l'alcol può causare malattie e/o altri problemi.

Il calcolo si basa sul concetto di unità alcolica.

Uomo in buono stato di salute: MAX 3 UNITA' ALCOLICHE AL GIORNO

Donna in buono stato di salute: MAX 2 UNITA' ALCOLICHE AL GIORNO

Anziano in buono stato di salute: MAX 2 UNITA' ALCOLICHE AL GIORNO

Anziana in buono stato di salute: MAX 1 UNITA' ALCOLICA AL GIORNO



AMARO



BIRRA



VINO



WHISKY



APERITIVO

MECCANISMI DI DANNO DELL'ALCOL SUL FETO

STRUTTURE CELLULARI BERSAGLIO	TIPO DI DANNO
LIPIDI	Perossidazione lipidica con formazione di composti tossici, danneggiamento della membrana cellulare e variazioni della sua permeabilità.
PROTEINE	Ossidazione degli enzimi contenenti gruppi –SH. Formazione di legami covalenti con altre molecole.
CARBOIDRATI	Depolimerizzazione dei carboidrati.
AC. NUCLEICI	Idrolizzazione delle basi con possibile comparsa di mutazioni

Meccanismi Teratogeni Alcool



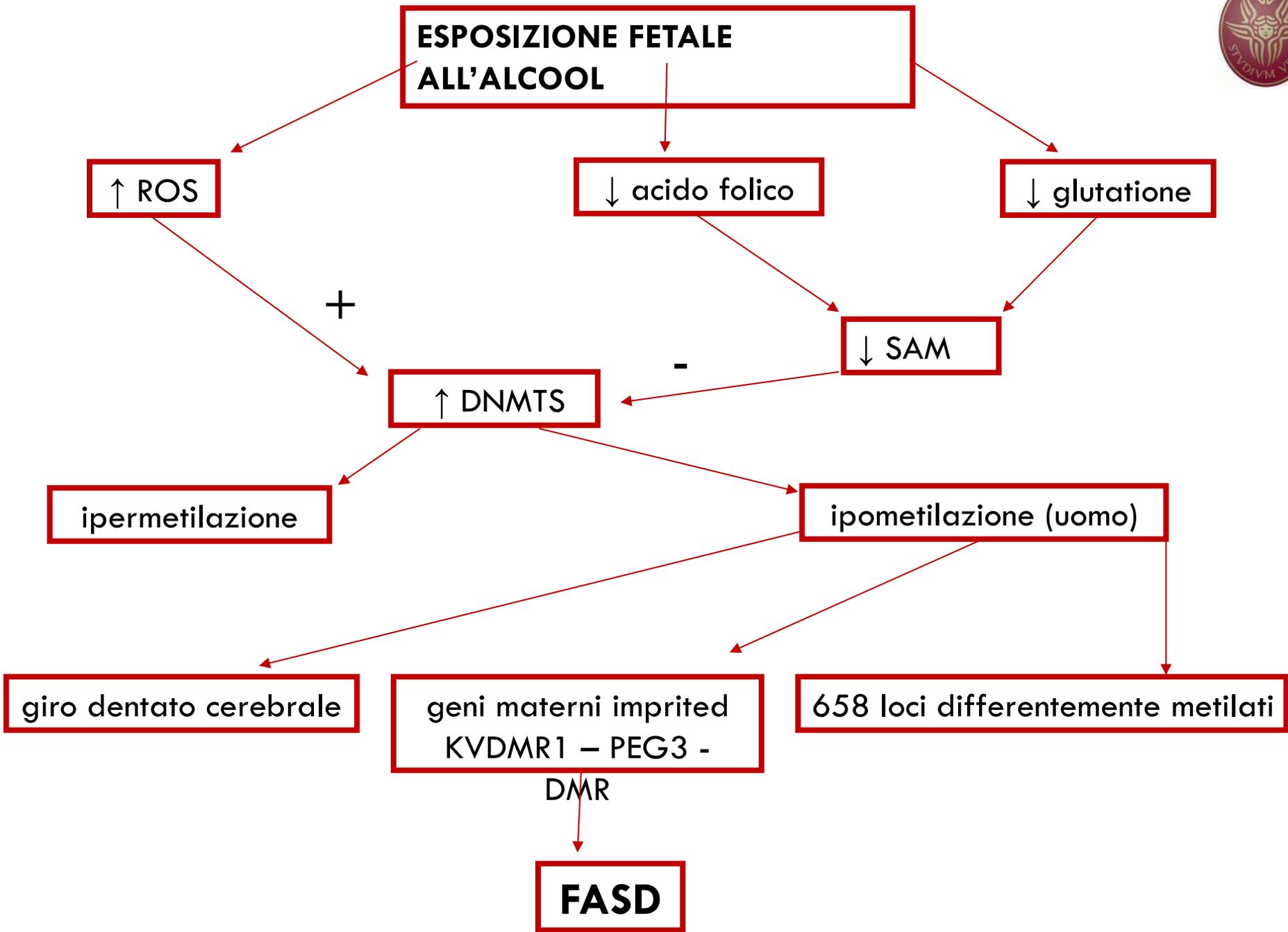
Ne sono stati proposti diversi:

- **Disturbo sintesi prostaglandine**
- **Disturbo sviluppo recettore GABA, NMDA and GABA/A durante la sinaptogenesi**
- **Riduzione attività molecola adesione neuronale L1**
- **Inibizione attività retinolo-deidrogenasi e dei livelli del recettore del retinolo (→ alterati livelli acido retinoico)**
- **Alterata produzione di insulin-like growth factors**



GENETICA DELLA FASD

- La FASD è *ipotizzabile* come malattia Genetica Multifattoriale
- 1) poligenica (NOAM, TBX 5, VAX2, Shh, Pax 6, Sox 3.etc)
- 2) a soglia (10% beve → 1/1000 FASD)
- 3) familiare
- 4) necessita di un fattore ambientale scatenante (alcool)

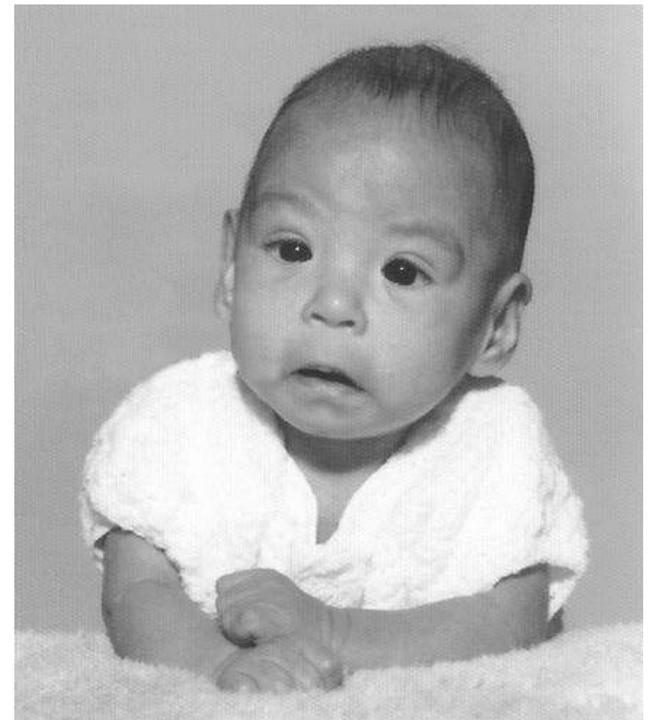


FASD E MANIFESTAZIONI CLINICHE:

NEONATO E PRIMA INFANZIA (0-2 ANNI)

DIFFICOLTA' AD EFFETTUARE UNA DIAGNOSI: INDICI DISMORFOLOGICI MAGGIORMENTE VISIBILI A PARTIRE DAI 2 ANNI

- **Storia di uso di alcol durante la gravidanza**
- **Misure di accrescimento**
- **Valutazione del neurosviluppo**



FASD E MANIFESTAZIONI CLINICHE: NEONATO E PRIMA INFANZIA

- **DISTURBI DEL SONNO:**
 - **dormono poco**
- **PIANTO PROLUNGATO**
- **RIFLESSO DI SUZIONE -**
- **RIFLESSO FARINGEO +**
- **ECESSIVA SENSIBILITA' AGLI
STIMOLI ESTERNI**
- **IRRITABILITA'**



RITARDO NELLO SVILUPPO MOTORIO

•RIDOTTA MOTILITA' GROSSOLANA:

difficoltà nel fare grandi movimenti esempio gattonare, saltare, camminare e correre

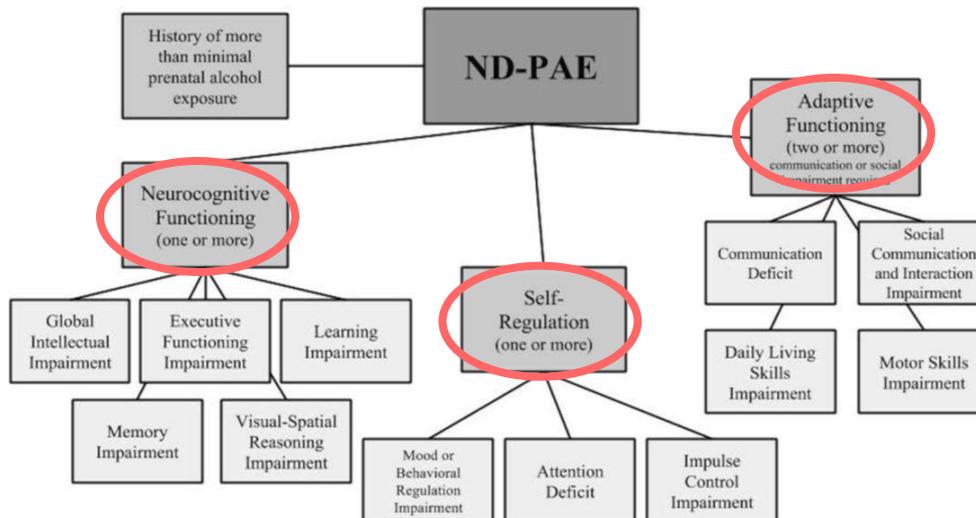
•RIDOTTA MOTILITA' FINE:

Difficoltà dei piccoli movimenti delle mani e delle dita necessari per il raggiungimento e la manipolazione degli oggetti

FASD E MANIFESTAZIONI CLINICHE:

INFANZIA (2-10 ANNI)

- LE CARATTERISTICHE FACCIALI DIVENTANO RICONOSCIBILI
- RITARDO DELLA CRESCITA
- SONO PRESENTI DEFICIT COGNITIVI E COMPORTAMENTALI (**DISABILITA' PRIMARIE**) CHE SUPPORTANO LA DIAGNOSI



FASD E MANIFESTAZIONI CLINICHE:

INFANZIA

OSSERVAZIONE

COMPORAMENTO

- BAMBINI AFFETTUOSI MA “INVADENTI”
- SI MUOVONO MOLTO
- LITIGANO FACILMENTE
- SI DISTRAGGONO

COGNITIVO

- DIMENTICANO CON FACILITÀ
- RISORSE ATTENTIVE SCARSE

VALUTAZIONE

COMPORAMENTO

- IPERATTIVITA’
- DISATTENZIONE

COGNITIVO

- DISABILITA’ INTELLETTIVA
- RALLENTAMENTO DELLO SVILUPPO COGNITIVO E MOTORIO



FASD E MANIFESTAZIONI CLINICHE: ADOLESCENZA (11-19 ANNI) ED ETA' ADULTA

- LE CARATTERISTICHE FACCIALI DIVENTANO MENO RICONOSCIBILI
- RITARDO DELLA CRESCITA
- PROBLEMI COMPORTAMENTALI, EMOTIVI E SOCIALI DIVENTONO PIU' PRONUNCIATI RISPETTO AL MAL FUNZIONAMENTO COGNITIVO (DISABILITA' SECONDARIE)





CORRELAZIONI NEUROFISIOPATOLOGICHE

0-2 anni

Aree cerebrali vulnerabili

- Sinaptogenesi corticale
- Sviluppo sostanza grigia corticale
- Mielinizzazione vie sensoriali e motorie
- Maturazione del sistema limbico

Deficit associati

- Ritardo globale di sviluppo/ cognitivo-motorio (fine e non)
- Tremori, nervosismo, difficoltà alla consolazione
- Chiusura emotiva e ridotta affettività
- Incapacità a sopportare lo stress ed il dolore
- Giochi meno complessi
- Scarsa alimentazione/suzione. Facile affaticamento



CORRELAZIONI NEUROFISIOPATOLOGICHE

3-5 anni

Aree cerebrali vulnerabili

- Sinaptogenesi
- Sviluppo della sostanza grigia corticale
- Sviluppo della corteccia prefrontale, dorsale motoria e lobi temporali

Deficit associati

- Ritardo globale di sviluppo/ cognitivo-motorio (scrittura, disegno)
- Attenzione: regolazione/distoglimento, visiva ed uditiva, sostenuta. Iperattività ed impulsività,
- Funzioni esecutive: decodificazione, multistep, pianificazione ed organizzazione, comprensione delle conseguenze
- Sonno: accorciamento, ansia, parasonnie
- Modulazione input sensoriali/ visuo-spaziali, visuo-motori, coordinazione
- Uditivo, del linguaggio e della memoria



CORRELAZIONI NEUROFISIOPATOLOGICHE

6-12 anni

Aree cerebrali vulnerabili

- Microcefalia (riduzione lobi temporo-parietali; an. sostanza bianca)
- Anomalie della corteccia prefrontale e lobi temporale e parietale

Deficit associati

- Riduzione QI, apprendimento, matematica
- Attenzione: Iperattività ed impulsività,
- Funzioni esecutive: pianificazione, sequenza organizzativa, memoria di lavoro e scorrevolezza del linguaggio
- Visuo-spaziali: integrazione visuo-motoria, scrittura, orientamento
- Uditivo, linguaggio anche gestuale e della memoria (consolidamento)
- Socio-pragmatici: cognizione, iniziativa, interazione, comportamento sessuale



CORRELAZIONI NEUROFISIOPATOLOGICHE

13-21 anni

Aree cerebrali vulnerabili

- Microcefalia (riduzione lobi temporo-parietali; anomalie sostanza bianca)
- Anomalie della sostanza bianca e sua mielinizzazione
- Sviluppo connessioni corteccia prefrontate con gangli della base
- Sviluppo lobi temporali e parietali

Deficit associati

- Riduzione QI, apprendimento, matematica
- Attenzione: inattenzione
- Funzioni esecutive: pianificazione, sequenza organizzativa, scorrevolezza del linguaggio, giudizio e metacognizione
- Memoria lavorativa: codificazione e richiamo di nuove acquisizioni
- Visuo-spaziali: integrazione visuo-motoria, scrittura manuale, orientamento spaziale
- Linguaggio: processamento, percezione sociale
- Socio-pragmatici: cognizione, iniziativa, interazione, comportamento sessuale



Dysmorphology Scoring System (Adapted from Aase)

Feature	Points
Weight<10%	1
Height<10%	2
OFC<10%	3
ICD<10%	0
Palp Fiss<10%	3
ADHD	1
Fine Motor Dysfn	1
Midface Hypoplasia	2
Railroad Track Ears	1
Strabismus	0
Ptosis	2
Epi Folds	1
Flat Nasal Bridge	1

Feature	Points
Anteverted Nares	2
Long Philtrum	2
Smooth Philtrum	3
Thin Vermilion	3
Prognathism	0
Cardiac Murmur	1
Hypoplastic Nails	0
Radioulnar Syn	2
Clinodactyly	1
Camptodactyly	1
Hockey Stick Creases	1
Hirsutism	1
Tot Poss Dys Score	35