



Azienda
Ospedaliero
Universitaria
Careggi



Alcol in gravidanza e allattamento



Brunella Occupati

ALCOL ZERO 1
Giornata di studio
1 APRILE 2015



L'alcol è una sostanza teratogena di largo consumo, legalmente culturalmente e socialmente accettata. Mediamente nel mondo, circa il 60% delle donne beve alcol in un qualche momento della gravidanza.

SINDROME FETO ALCOLICA

Descritta per la prima volta nel 1968 , è un insieme di anomalie che colpiscono bambini di madri dedite al consumo di alcool in gravidanza e costituita da :

- anomalie facciali tipiche
- ritardo di crescita pre e postnatale
- disfunzioni cardiache e altre malformazioni
- ritardo mentale
- disturbi comportamentali

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

- Questo è il termine coniato recentemente 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
- Con il termine FASD sono compresi tutti i livelli di espressione.

Epidemiologia-1

- Circa 70 milioni di persone in tutto il mondo (**l'1% della popolazione mondiale**) soffrono di disturbi che rientrano nello spettro dei Disordini feto-alcolici (Fetal Alcohol Spectrum Disorders, Fasd), come conseguenza dell'esposizione all'alcol durante la vita prenatale.

Sampson PD, Streissguth AP, Bookstein FL, Little RE, Clarren SK, Dehaene P, Hanson JW, Graham JM Jr. Incidence of fetal alcohol syndrome and prevalence of alcohol-related neurodevelopmental disorder. Teratology.1997:317-26.

- Si stima che al momento da un **2 ad un 4%** dei bambini nati in **Europa** soffra di FASD

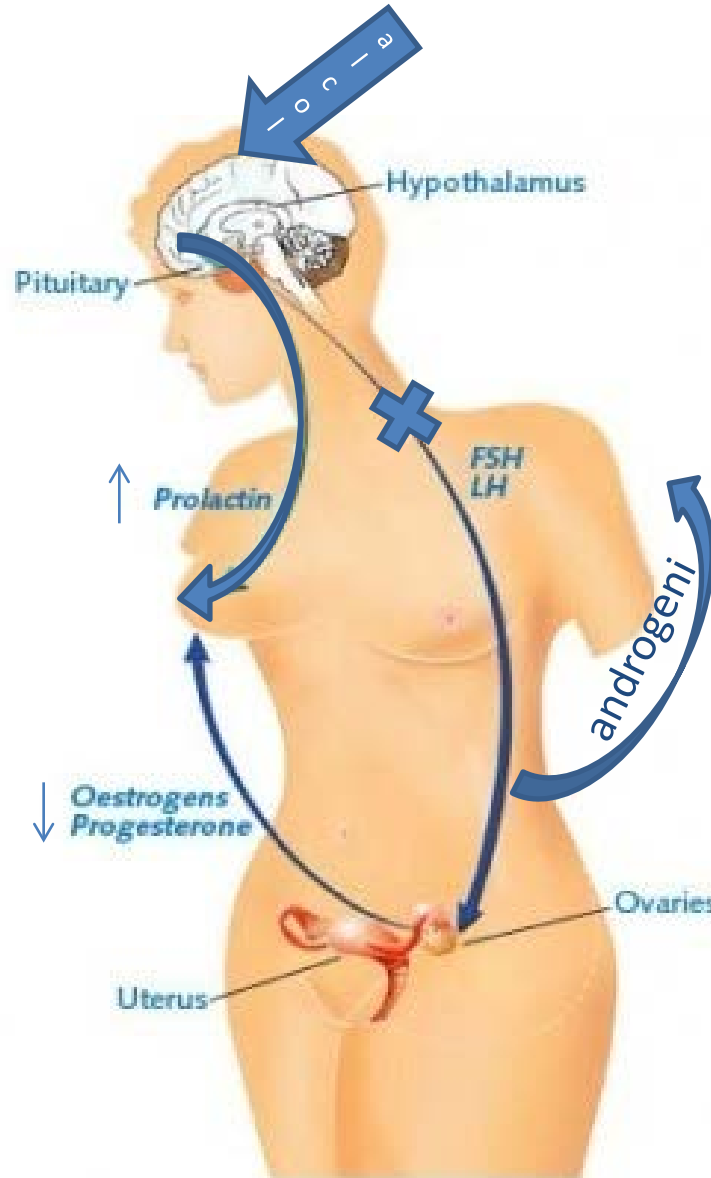
Epidemiologia-2

- Non esistono dati italiani circa l'incidenza della FAS o della FASD. In un unico studio retrospettivo su 543 bambini di scuole primarie in due provincie del **Lazio**, è stata rilevata una prevalenza di FAS tra il **3,7 ed il 7,4 per 1000** nati vivi e una di **FASD** tra il **20,3 ed il 40,5 per 1000** nati vivi.
- **May PA, Fiorentino D, Phillip Gossage J, Kalberg WO, Eugene Hoyme H, Robinson LK, Coriale G, Jones KL, del Campo M, Tarani L, Romeo M, Kodituwakku PW, Deiana L, Buckley D, Ceccanti M.** Epidemiology of FASD in a province in Italy: Prevalence and characteristics of children in a random sample of schools. Alcohol Clin Exp Res. 2006; 30:1562-75.
- Uno studio successivo del 2011, su 976 bambini, porta la prevalenza della FAS fino ad un **12,0 per 1000** nati vivi e quella della **FASD** fino a un **63,0 per 1000** nati vivi in Italia.
- **May PA, et al.** Prevalence of Children with Severe Fetal Alcohol Spectrum Disorders in Communities Near Rome: Italy: New Estimated Rates Are Higher than Previous Estimates. Int. J. Environ. Res. Public Health 2011, 8, 2331-2351

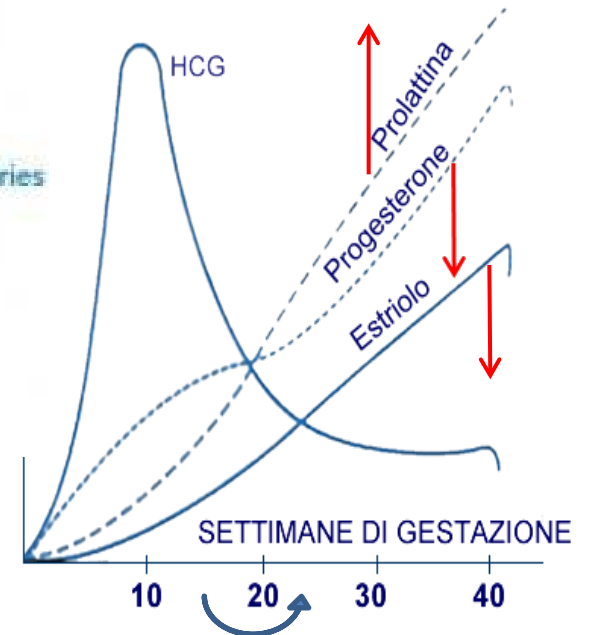
Alcol e fertilità

- Amenorrea
- cicli anovulatori
- deficit della fase luteinica
- iperprolattinemia persistente

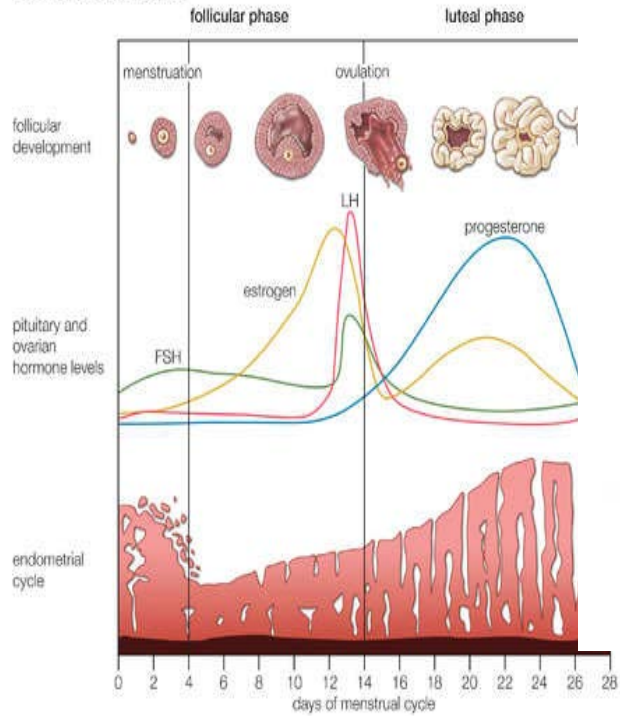
Alcol e fertilità



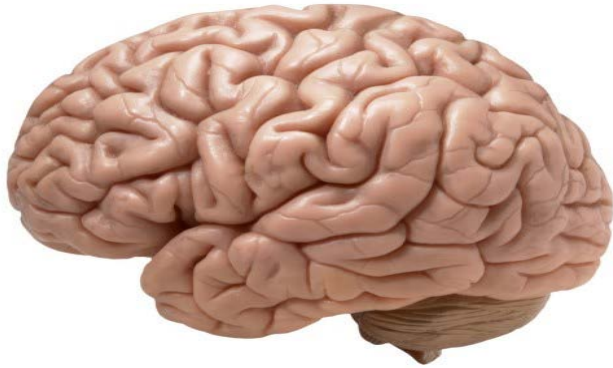
VELLI ORMONALI



The menstrual cycle



EPOCA DEL DANNO	TIPO DI DANNO
<p>Stadio PRE-EMBRIONALE (o fase blastemica, che va dal 14° giorno (concepimento) sino al 32° giorno dall'ultima mestruazione)</p>	<p>ABORTO RIPARAZIONE TOTALE In questa fase qualsiasi agente teratogeno può avere un effetto "tutto o nulla", con esiti, cioè, che possono andare da un aborto a nessun tipo di effetto collaterale</p>
<p>Stadio EMBRIONALE (o organogenesi) che va dal 33° giorno di gestazione fino al 70° giorno (10° settimana)</p> <p>N.B. Teratogeno: che è in grado di alterare il normale sviluppo di un embrione, determinando malformazioni o anomalie</p>	<p>DANNI GRAVI dell'ORGANOGENESI TERATOGENESI E' questo il periodo più a rischio, poiché è in questa fase che si ha uno spiccato aumento delle cellule (iperplasia cellulare) e ciò espone maggiormente gli organi al rischio di complicazioni e malformazioni.</p> <p>Sindrome Feto-Alcolica (FAS)</p>
<p>Stadio FETALE (dal 71° giorno sino al parto)</p>	<p>FASE DI MATURAZIONE FUNZIONALE (sofferenza fetale, anomalie dell'accrescimento o funzionali)</p>



ALCOL E ORGANOGENESI

- il SNC è particolarmente vulnerabile agli effetti tossici dell'alcol
- Infatti 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)

Patogenesi del danno fetale

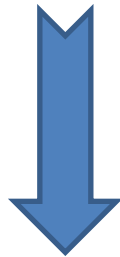
Farmacocinetica

- passaggio facilitato bidirezionale tra il compartimento materno e quello fetale
- livelli alcolemici fetali simili a quelli materni dopo 15 minuti dalla assunzione di alcol
- passaggio transplacentare maggiore a termine di gravidanza
- effetto serbatoio del liquido amniotico

Patogenesi del danno fetale

Farmacocinetica

L'emodinamica fetale potenzia l'effetto tossico



40 al 60% del sangue fetale perfonde
direttamente al **cuore e all'estremo cefalico**

(corredo enzimatico insufficiente per la metabolizzazione dell'alcol e dei suoi metaboliti tossici)


Patogenesi del danno fetale

Ipoglicemia ed ipoinsulinemia  **iposomatismo fetale**

Alterazione del rapporto **prostaciclina/tromboxano**



vasocostrizione  **IPOSSIA**

ACETALDEIDE  **RADICALI LIBERI**

DANNO DIRETTO PLACENTARE (insufficienza/flogosi villi)

Patogenesi del danno fetale

Aumento di PGE2



diminuita attività adenilciclasica intracellulare
ridotta attivazione della proteinkinasi A



alterazione dei tempi del **ciclo cellulare** e riduzione della **crecita cellulare**

Patogenesi del danno fetale

RIDOTTA DENSITÀ DEI RECETTORI DEL GLUTAMMATO
(Savage et al., 1991).

RIDUZIONE DELLA TRASMISSIONE GLUTAMMATERGICA



Alterazione dei processi di DIFFERENZIAZIONE
NEURONALE e la SINAPTOGENESI di PLASTICITA'
NEURONALE

Effetti clinici

- ABS, MORTE INTRAUTERINA
- Ritardo di crescita intrauterino (IUGR)
- Basso peso alla nascita
- FASD (fetal Alcohol Spectrum Disorder) e che comprende:
- FAS (Sindrome Feto Alcolica)
- PFAS (Sindrome fetale alcolica parziale)
- ARBD (Alcohol Related Birth Defects)
- ARND (Alchol Related neurodevelopmental Disorders)
disturbi dello sviluppo neurocomportamentale
- FAE (Fetal Alcohol Effects) termine abbandonato e
sostituito dai precedenti

FAS

include un insieme specifico di anomalie:

- 1. Deficit della crescita pre- e/o postnatale:
 - peso corporeo, lunghezza e circonferenza cranica **inferiori al 10° centile** corretto per età;
- 2. Caratteristiche anomalie cranio-faciali (almeno due caratteristiche su tre)
 - microcefalia;
 - microftalmia e/o rima palpebrale breve;
 - scarso sviluppo del filtro, 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).

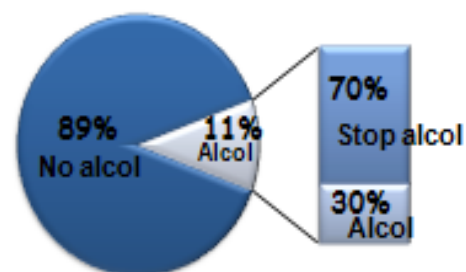
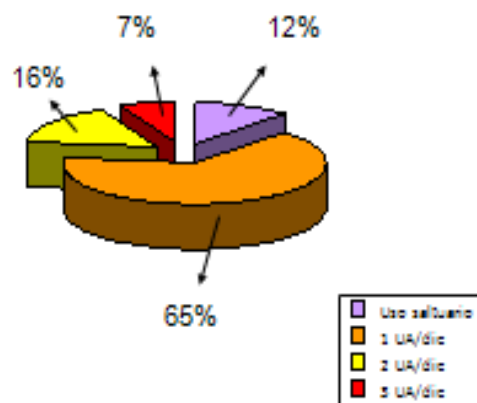
*La diagnosi di FAS viene posta quando sono presenti **segni in ciascuna delle tre categorie***



USO DI ALCOLICI IN GRAVIDANZA SU UN CAMPIONE DI 6012 DONNE (2007-2011)

611 (11%) assumono alcolici ad inizio gravidanza

Follow up sull' uso di alcolici tre mesi dopo il parto



Si pensa che tra le donne che bevono quantità rilevanti di alcol etilico in gravidanza da un **4 ad un 40%** 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.

I rischi per il nascituro dovuti all'esposizione in utero all'alcol sono legati sia alla **quantità** di alcol assunta dalla madre in un singolo episodio, sia dalla **modalità** dei consumi, che **dall'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

(1 unità alcolica, 13.6 g alcool: 330 ml birra, 125 ml vino o 40 ml di superalcolico)

Binge drinking

- Il consumo occasionale di ingenti quantitativi di alcol (> 4-5 U.A. in un'unica occasione nelle 24 ore) è associato ad un alto picco ematico materno della concentrazione di alcol che può coincidere con momenti chiave dello sviluppo fetale
- Aumentata incidenza di morte neonatale (Chiodo 2012)
- Labiopalatoschisi (Whilst De Roo 2008- Romiti 2007)
- Onfalocele , Gastroschisi (Richardson 2011)
- Convulsioni ed epilessia (binge drinking fra 11°-16°sett. di gravidanza- Sun 2009)
- Comportamento iperattivo e disturbo dell'attenzione con QI nella norma, bambini dai 6 mesi ai 4 anni (Sayal 2009)
- No incremento ABS, IUGR, Basso peso alla nascita (Mc Carthy 2013)
- No incremento della classica FAS, ma riscontro di microcefalia (Feldman 2012)

Accertamenti clinici consumo alcolico materno

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

Accertamenti clinici consumo alcolico materno

STORIA

- 1) Consumo eccessivo di alcol riferito spontaneamente da parte della madre
- 2) Denuncia dell'abuso alcolico materno da parte di altri membri della famiglia, di amici o conoscenti.

QUESTIONARI DI SCREENING SUL CONSUMO DI ALCOL

- **TWEAK** Tolerance, Worry, Eye-opener, Amnesia, Cut-down (Tolleranza, Preoccupazione, Alcol consumato al risveglio mattutino, Amnesia, Ridurre la quantità)
- **T-ACE** (Take, Annoyed, Cut-down, Eye-opener, ovvero) Quantità di alcol assunta per sentirsi "su", Essere infastidito, Ridurre la quantità, Alcol consumato al risveglio mattutino)
- **CAGE** (Cut-down, Annoyed, Guilty, Eye-opener, ovvero) Ridurre la quantità, Essere infastidito, Sentirsi in colpa, Alcol consumato al risveglio mattutino).
- **AUDIT** (Alcohol Use Disorders Identification Test) 10 domande
- **AUDIT-C** 3 domande di screening

Tabella 1 TWEAK - TEST

TWEAK	DOMANDA	PUNTEGGIO
Tolleranza	Quante bevande alcoliche deve assumere per sentirsi euforico? (3 o più = 2 punti)	AUDIT-C 1. Con quale frequenza assume bevande alcoliche? <input type="checkbox"/> mai 0 punti <input type="checkbox"/> una volta al mese o meno 1 punto <input type="checkbox"/> 2 – 4 volte al mese 2 punti <input type="checkbox"/> 2 – 4 volte la settimana 3 punti <input type="checkbox"/> 4 volte o più la settimana 4 punti 2. Quando assume bevande alcoliche, quanto le capita di bere in media, ad esempio in un giorno? Una bevanda alcolica (= unità di bevanda alcolica) corrisponde a circa 3 dl di birra (5 vol.%), 1 dl di vino o spumante (12,5 vol.%), 2 cl di acquavite (55 vol.%) o 4 cl di liquore (30 vol.%). <input type="checkbox"/> 1 o 2 bevande alcoliche 0 punti <input type="checkbox"/> 3 o 4 bevande alcoliche 1 punto <input type="checkbox"/> 5 o 6 bevande alcoliche 2 punti <input type="checkbox"/> 7 - 9 bevande alcoliche 3 punti <input type="checkbox"/> 10 o più 4 punti 3. Con quale frequenza beve 6 o più bicchieri di alcol (= unità di bevanda alcolica) in un'unica occasione? <input type="checkbox"/> mai 0 punti <input type="checkbox"/> meno di una volta al mese 1 punto <input type="checkbox"/> una volta al mese 2 punti <input type="checkbox"/> una volta la settimana 3 punti <input type="checkbox"/> ogni giorno o quasi ogni giorno 4 punti
Preoccupazione	Nell'ultimo anno i suoi amici più cari si sono preoccupati o lamentati del suo modo di bere? (si = 2 punti)	
Riconoscimento /risveglio	Le capita di bere, al mattino, non appena si alza dal letto? (si = 1 punto)	
Amnesia	Le è mai capitato che un amico o un membro della famiglia le abbia riferito di aver detto o fatto qualcosa mentre stava bevendo che lei poi non ricordava? (si = 1 punto)	
Riduzione	Le capita di avvertire la necessità di ridurre la quantità di alcol assunta? (si = 1 punto)	

Punteggio totale

Totale punti

Bevitore pesante/problematico

si

no

(3 o più punti)

BIOMARCATORI DI ORIGINE MATERNA

È stato dimostrato che le donne che bevono **30 o più grammi di alcol assoluto** al giorno hanno valori alterati in **almeno uno dei suddetti parametri**. Inoltre la positività a due o più biomarcatori è predittiva per la nascita di un bambino di peso, altezza e circonferenza cranica minore di quanto previsto per la stessa gravidanza in assenza di consumo alcolico.

Stoler JM, Huntington KS, Peterson CM, Peterson KP, Daniel P, Aboagye KK, Lieberman E, Ryan L, Holmes LB. The prenatal detection of significant alcohol exposure with maternal blood markers. J Pediatr. 1998; 133: 346-52.

WBAA (Whole Blood Associated Acetaldehyde, Acetaldeide associata al sangue intero): $> 9 \mu\text{mol/L}$

MCV (Mean Corpuscular Volume, volume globulare medio): $> 98 \text{ fL}$

CDT (Carbohydrate Deficient Transferrin, Transferrina carboidrato-carente): risultati positivi per valori superiori al 99mo percentile (i valori dipendono dal tipo di test eseguito)

GGT $> 0.50 \mu\text{kat/L}$ (45 U/L) (indice di danno epatico)

AST/ALT > 2

Patologia epatica

AST/ALT < 1 (ALT predominante)

Epatite cronica C
Epatite cronica B
Epatite virale acuta (A-E, EBV, CMV)
Steatosi/steatoepatite
Emocromatosi
Farmaci/tossine*
Epatite autoimmune
Deficit di alfa 1-AT
Morbo di Wilson

AST/ALT > 1 (AST predominante)

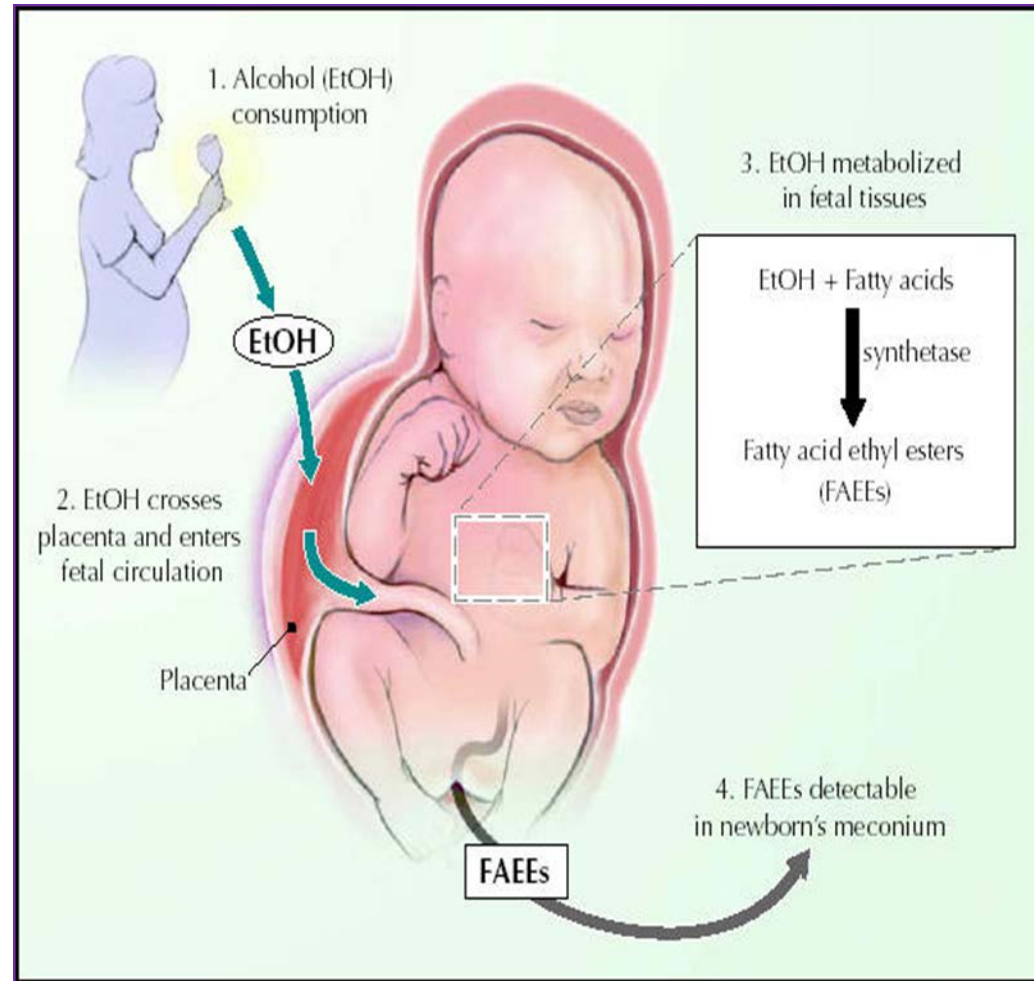
Epatopatia alcolica
Steatosi/Steatoepatite
Cirrosi

BIOMARCATORI DI ORIGINE NEONATALE

**Fatty Acid Ethyl Esters
(FAEEs)**

**Esteri Etilici
degli Acidi Grassi**

Etilglucoronide




Allattamento

- **Categoria di Rischio L4 = Possibly Hazardous**
- Concentrazione Plasmatica materna/Concentrazione Latte = 1
- Inibitore del rilascio di ossitocina-> riduce la produzione di latte
- Altera il gusto del latte
- Effetti sul neonato: sonnolenza, sedazione, astenia, ridotta assunzione di latte, rallentata crescita neonatale, rischio di ipoglicemia.
- Segnalata una Pseudo Cushing Syndrome
- Astenersi dall'allattamento per 2 ore dopo il consumo di un drink



Terapie farmacologiche

- BENZODIAZEPINE (CLORDIAZEPOSSIDO, DIAZEPAM)  ADEC*: **C** – Lactation Risk Category: **L3**
 - GAMMAIDROSSIBUTIRRATO
 - NALMEFENE
 - ACAMPROSATO
 - NALTREXONE
- no studi/insufficienti
- DISULFIRAM acetaldeide FASD



BENZODIAZEPINE



BENZODIAZEPINE

Classe di Rischio Riproduttivo (ADEC): **C**

- Studi pregressi: controversi circa il possibile rischio malformativo riguardante in particolare il rischio di labio-palatoschisi

(McElhatton PR, 1994; Iqbal MM et al, 2002)

- Studi successivi: rassicuranti circa l'impiego delle benzodiazepine in gravidanza a dosi terapeutiche con esclusione di un incremento del rischio malformativo di base

(Dolovitch LR et al, 1998; Ornoy A, 1998; Erös E et al, 2002; Bellantuono C et al, 2013)

Il neonato metabolizza le benzodiazepine molto lentamente a causa dell'immaturità dei suoi sistemi enzimatici. L'emivita del diazepam può arrivare fino a 80 ore.

L'uso regolare di benzodiazepine nel terzo trimestre di gravidanza fino al parto può determinare la comparsa nel neonato di:

- Floppy Infant Syndrome
- Sindrome da deprivazione



BENZODIAZEPINE



BENZODIAZEPINE

SINDROME DA DEPRIVAZIONE NEONATALE

- | | |
|-------------------------|-----------------|
| • Irritabilità | • Tremori |
| • Ipertono muscolare | • Iperreflessia |
| • Alterazioni del sonno | • Convulsioni |
| • Pianto inconsolabile | • Vomito |
| | • Diarrea |

(Rementeria JL e Bhatt K, 1977; Wagner et al, 1998)

“FLOPPY INFANT SYNDROME”

- Ipotonia generalizzata, sedazione
- Difficoltà nella suzione
- Apnea, cianosi
- Disturbi della regolamentazione della temperatura

I sintomi possono persistere da poche ore fino ad 1 mese di vita

(Scanlon JW, 1975; Gillberg C, 1977; Haram K, 1977)



CONCLUSIONI

- NON ESISTE UNA QUANTITÀ SICURA DI ALCOL PER LE DONNE IN GRAVIDANZA
- Sebbene il **I trimestre** sia considerato il periodo più vulnerabile, i danni fetali si possono avere in **qualunque momento** della gravidanza
- È consigliabile adottare il concetto di **“tolleranza zero”**