

LO SVILUPPO DELL'UOMO





**Teratogeno: agente che può
causare lo sviluppo
anormale del feto**



Teratologia: studio degli effetti dei teratogeni sullo sviluppo



SVILUPPO PRENATALE

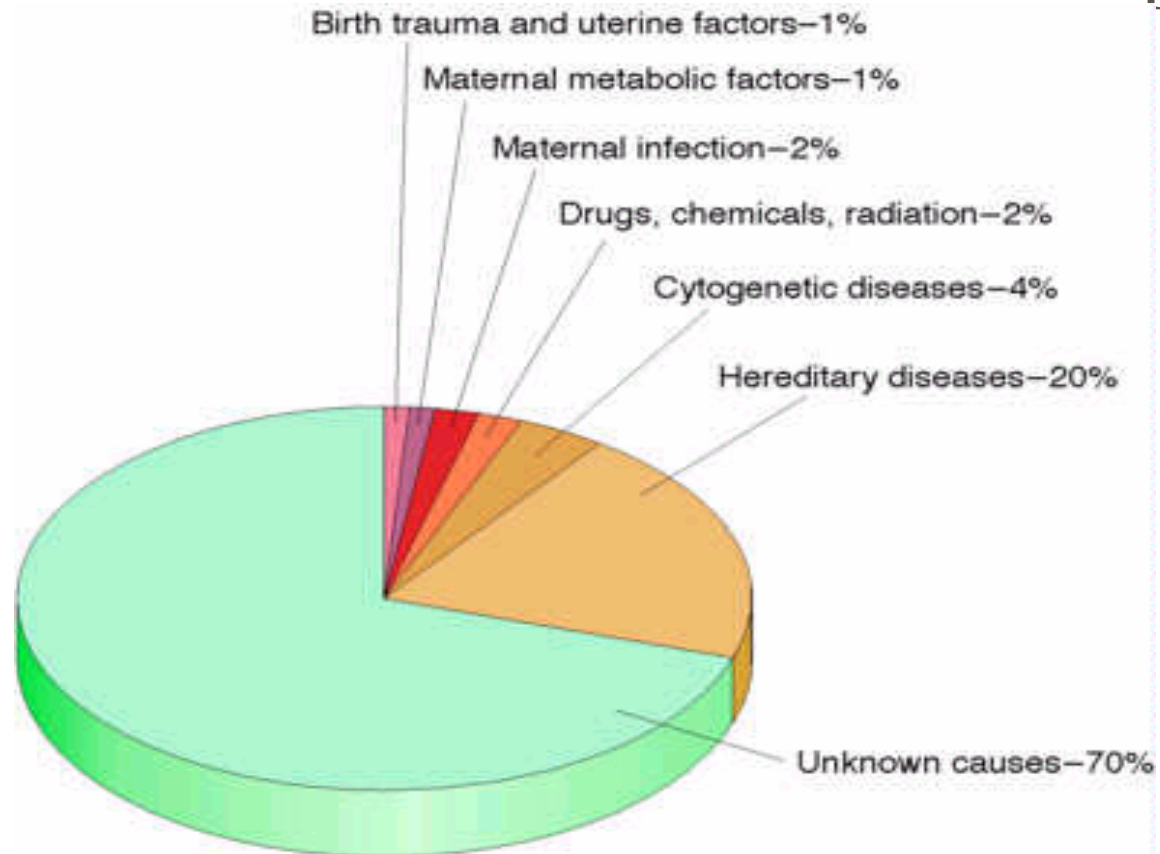
- La componente ambientale è importante ben prima della nascita!!
- Il periodo e il tempo di esposizione è fondamentale per stabilire l'effetto
- Periodo critico



**Periodo critico: periodo
durante il quale una
specifica parte del corpo è
vulnerabile all'effetto del
teratogeno**

Teratogeni

- Agenti che causano anomalie di sviluppo





Teratogeni

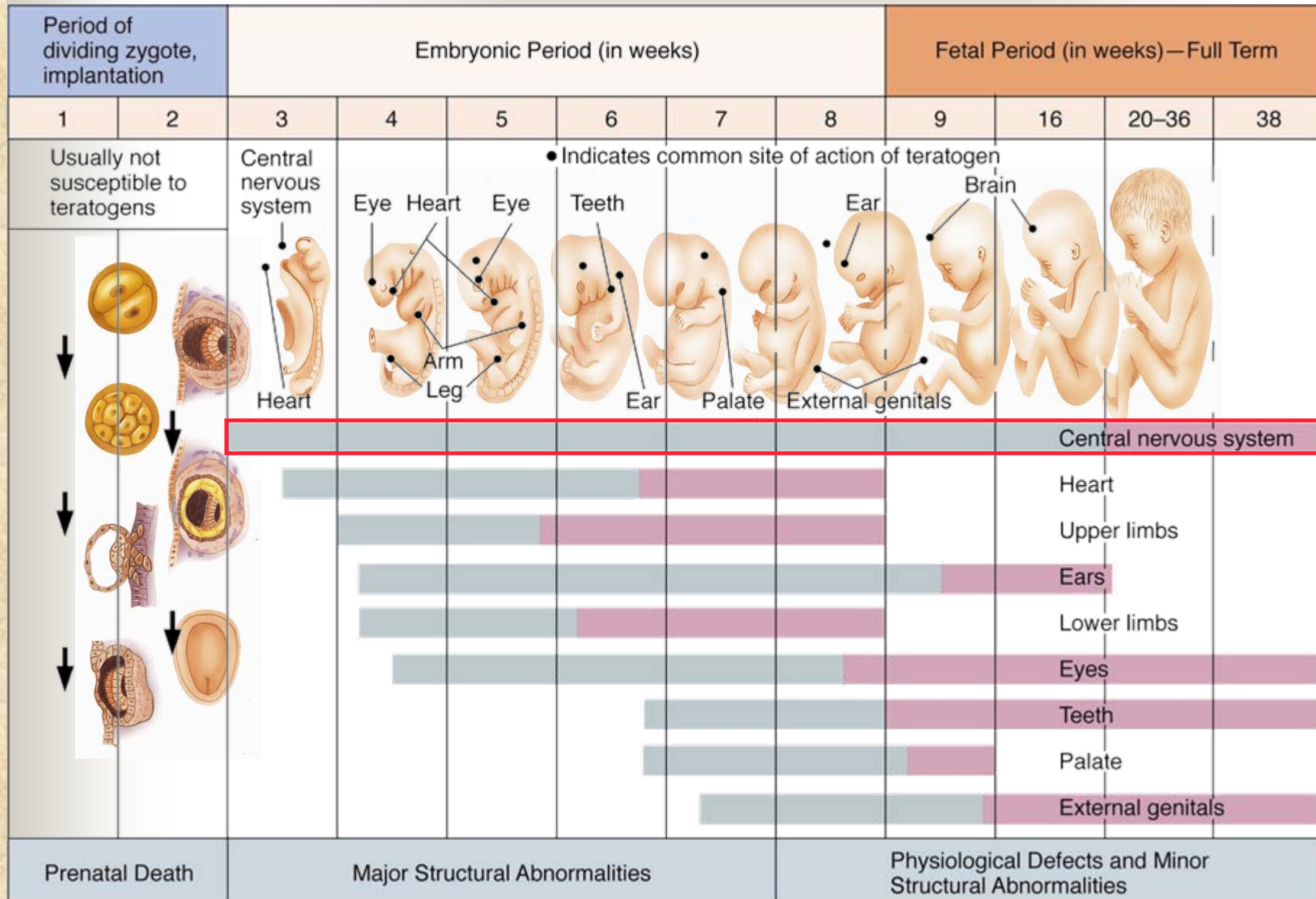
- Più elevata la dose del teratogeno, maggiore il tempo di esposizione, maggiori effetti negativi
- **Suscettibilità genetica:** il genotipo materno e fetale aumenta o diminuisce la loro capacità di resistenza al teratogeno



Effetto dei Teratogeni

- Varia con l'età dell'organismo al tempo dell'esposizione
- **Periodo sensibile**
 - Il corpo va incontro ad un rapido sviluppo
 - Particolarmente vulnerabile agli effetti negativi
- **Periodo embrionale**
 - Periodo in cui è probabile che i teratogeni abbiano effetti gravi
 - Si determinano le strutture che daranno luogo ai vari distretti e organi umani
- **Effetti psicologici**
 - Più difficili da identificare rispetto ai danni fisici
 - Spesso si manifestano più tardi

Sensitive Periods

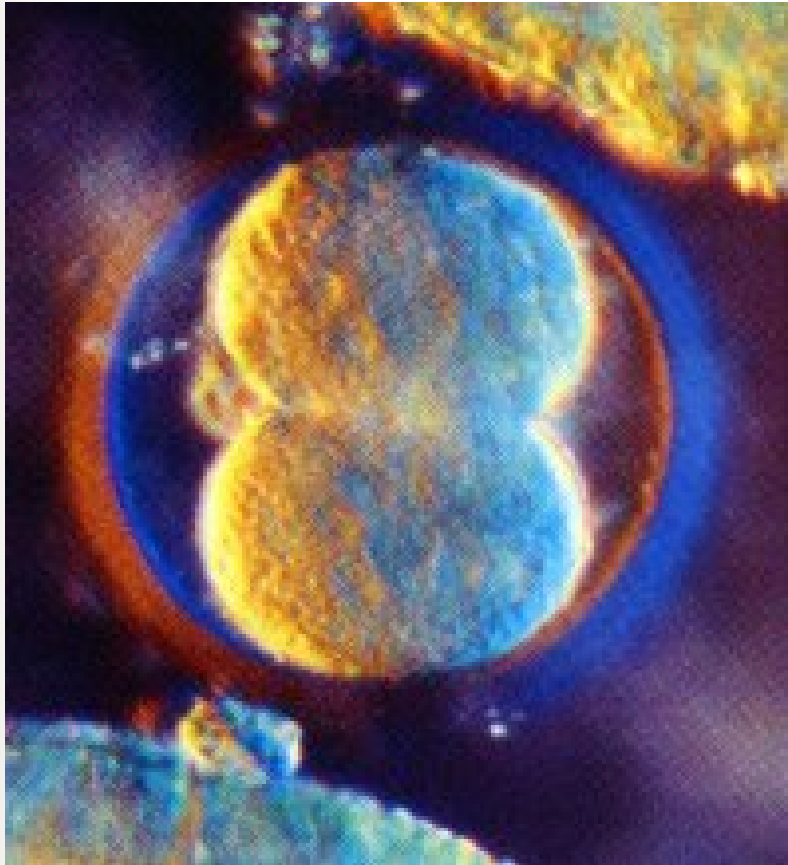


Periodo Germinale (2 settimane dopo il concepimento)



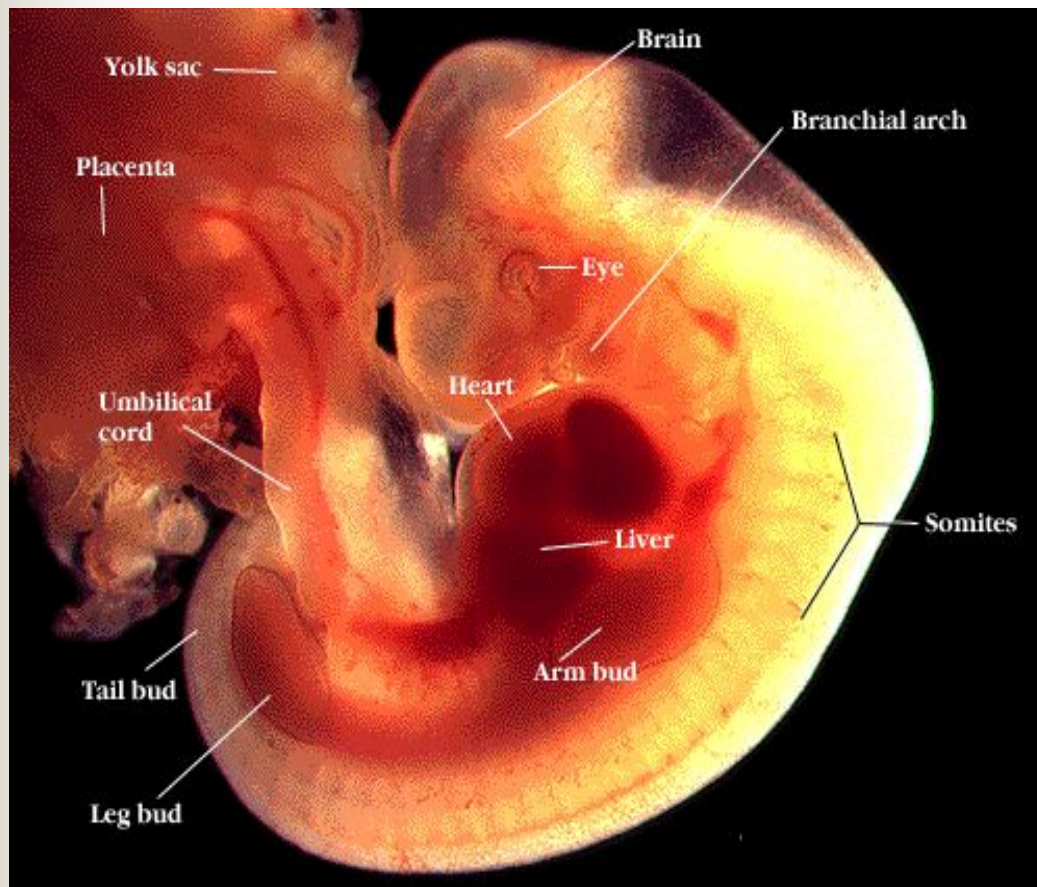
■ Fertilizzazione

Periodo Germinale



■ 2 settimane

Periodo embrionale (sei settimane dopo il periodo germinale)



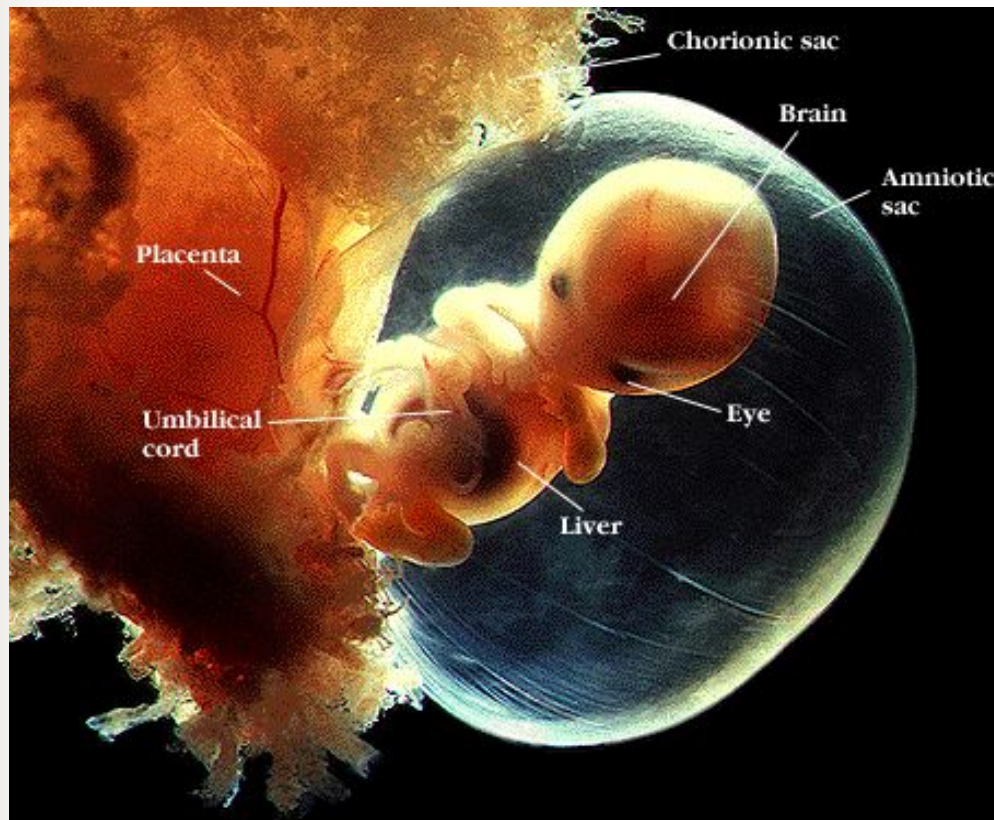
- 4 settimane dopo concepimento

Periodo Embrionale



- 5 settimane dopo il concepimento

Periodo Embrionale



■ 8 settimane

Sviluppo Fetale



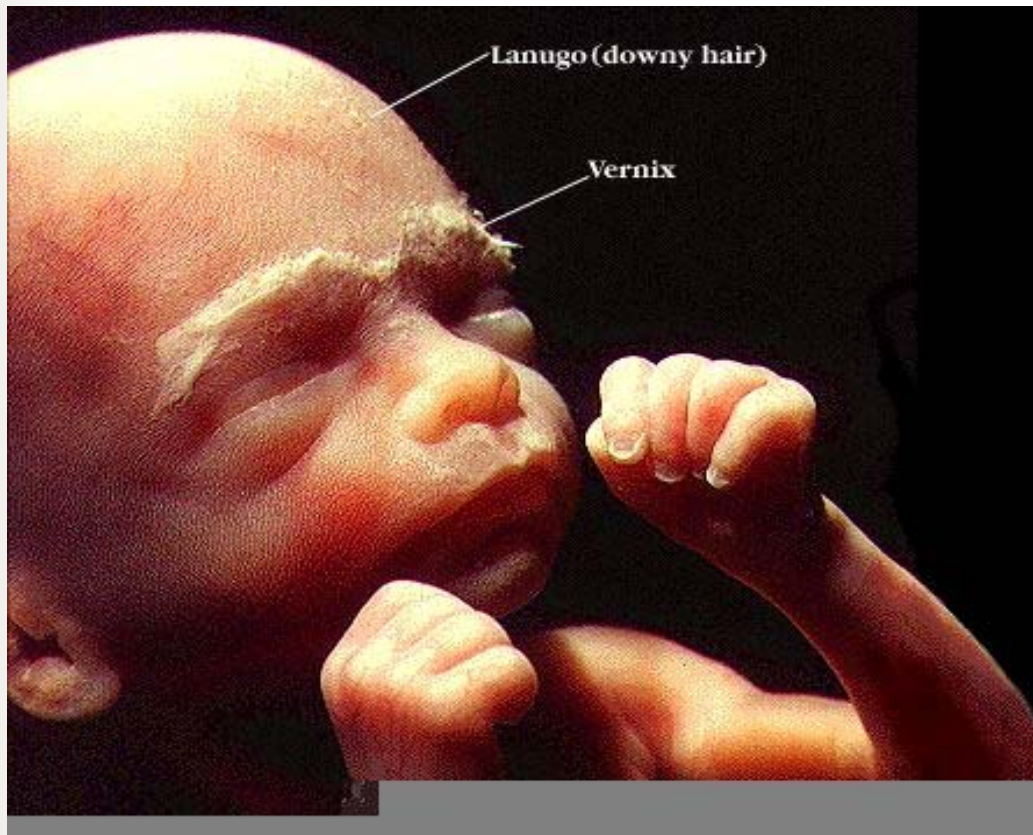
■ 18 settimane

Sviluppo Fetale



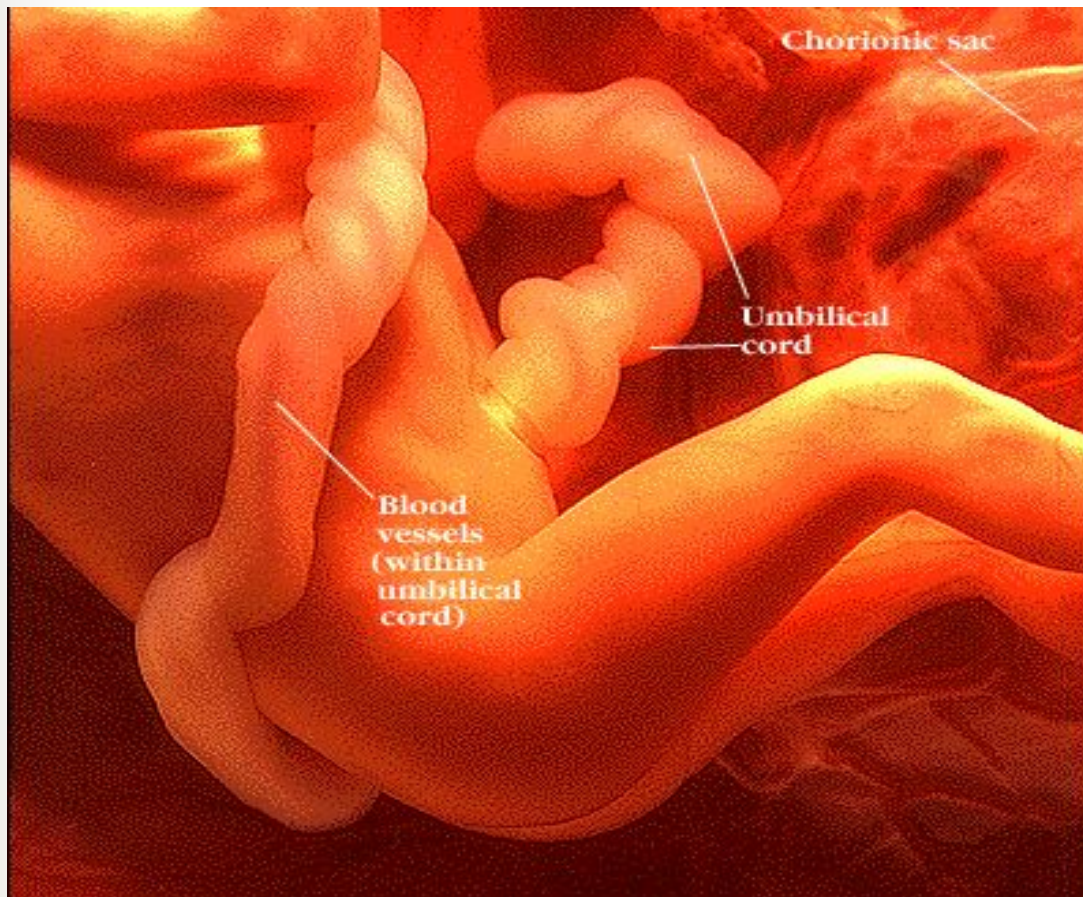
20 settimane

Sviluppo Fetale



■ 24 settimane

Sviluppo Fetale



■ 30 settimane

Sviluppo Fetale



■ 40 settimane

Table 20.2 A summary of the stages of human development

Prenatal Stage	Prenatal Age (After Fertilization)
Pre-embryo	From fertilization to two weeks
Zygote	Days 1–3
Morula	Days 4–7
Blastocyst	Days 8–14
Embryo	Weeks 3–8
Fetus	Weeks 8–40 (birth)
Postnatal Stage	Postnatal Age (After Birth)
Neonate	The first month
Infant	Months 2–15
Child	16 months to 12 years
Adolescent	12–20 years
Adult	Beyond 20 years
Old age	Aging accelerates after 40 years



TIPI DI TERATOGENI

- **Droghe**
- **Malattie materne**
- **Stress ambientali**
- **Agenti infettivi**



Farmaci

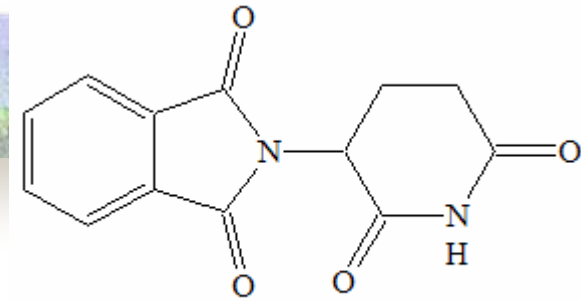
■ **Talidomide**

- Sedativo (antiemetico) usato negli anni 1960
- Preso tra le 4-6 settimane
- Gravi deformazioni agli arti dell'embrione

■ **Diethylstilbestrol (DES) w**

- Abbondantemente prescritto tra il 1945 e il 1970 per prevenire l'aborto
- Le figlie femmine mostravano inusuali alte frequenze di cancro della vagina, malformazioni dell'utero
- Aumento delle nascite dei prematuri, basso peso alla nascita e aborto





- La **talidomide** è un farmaco che fu venduto negli anni '50 e '60 come sedativo, anti-nausea e ipnotico, rivolto in particolar modo alle donne in gravidanza. Venne ritirato dal commercio alla fine del 1961.
- Prodotto in forma di racemo, fu ritirato dal commercio in seguito alla scoperta della teratogenicità dovuta ad uno dei suoi enantiomeri, resa tristemente evidente dalla nascita di migliaia di bambini che presentavano amelia (assenza degli arti) o vari gradi di focomelia (riduzione delle ossa lunghe degli arti), generalmente più a carico degli arti superiori che quelli inferiori, e quasi sempre bilaterale, ma di grado differente.
- Il talidomide fu inventato dalla ditta tedesca Chemie Grünenthal e fu messo in commercio dopo 3 anni di prove su animali. Anche altri paesi, come l'Inghilterra e la Svizzera, dopo aver acquistato la licenza provarono l'innocuità assoluta del farmaco sugli animali.
- Mentre era in corso il processo penale riguardante la nascita di neonati deformi, la Chemie Grünenthal e vari altri laboratori ripresero le prove su animali, ma tutte le razze impiegate (cani, gatti, topi, ratti e ben 150 specie e sottospecie diversi di conigli) diedero risultati negativi.
- Il farmaco agisce come inibitore dell'angiogenesi, ovvero del normale sviluppo dei vasi sanguigni, interferendo con lo sviluppo del feto, specie se assunto durante le prime sette settimane della gravidanza.
- La specie umana è risultata essere sensibile alla dose di 1 mg/kg.
- L'effetto di inibizione dell'angiogenesi lo rende tuttavia un potenziale candidato come farmaco anti-tumorale.



Altri farmaci

■ Aspirina

- Legata al basso peso alla nascita,
- Morte infantile (intorno alla nascita)
- Sviluppo motorio minore
- Più bassi livelli di intelligenza

■ Grave abuso di caffeina

- basso peso alla nascita, prematurità, aborto,
- Neonati presentano sintomi di irritabilità e vomito

■ Evitare, ove non strettamente necessario l'uso di questi farmaci



Droghe illegal

■ **Cocaina**

- basso peso alla nascita, prematurità, difetti fisici
- **Problemi respiratori, morte,**
- **Apparato genitale, tratto urinario, fegato, malformazioni cardiache, emorragie cerebrali**

■ **Crack**

- basso peso alla nascita, e danni al sistema nervoso centrale

■ **Marijuana**

- **Effetti estremamente variabili e difficilmente quantificabili**



Alcol

- **Richiede grandi quantità di ossigeno per essere metabolizzato**
- **Privazione di ossigeno per il feto e l'embrione**
- **L'alcol è la più comune causa conosciuta di danno fetale**
- **Ritardo mentale**



Alcol

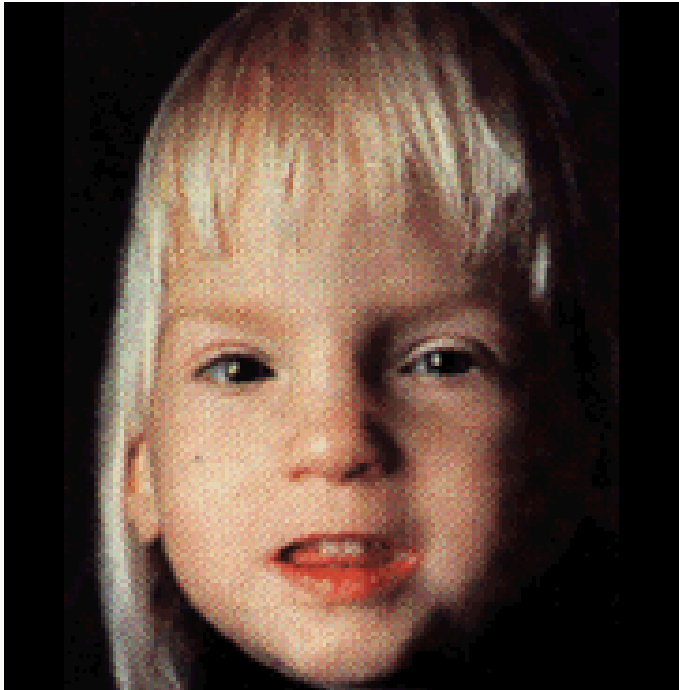
- **sindrome Feto-alcolica (FAS)**

- Serie di danni da abuso di alcol
- Ritardo mentale; scarsa coordinazione motoria, deficit dell'attenzione, della memoria e del linguaggio; iperattività; lenta crescita fisica; anomalie facciali

- **Effetti Feto-alcolici (FAE)**

- Condizione di bambini che mostrano alcuni, ma non tutti, dei difetti di FAS. Madri hanno assunto minori quantità di alcol durante la gravidanza

Sindrome Feto-alcolica



Testa più piccola

**caratteristiche facciali
deformate**

**anormali giunture e
scarsa coordinazione
motoria**

Deficit di apprendimento

memoria breve

- 
- *Difetto di crescita:* il peso, la lunghezza e la circonferenza cranica sono inferiori al 10° percentile.
 - Il difetto di crescita è uno dei segni più costanti alla nascita e tende a mantenersi nelle età successive.
 - Il peso può migliorare, mentre lunghezza e microcefalia rimangono più stabili. Questi bambini si
 - alimentano svogliatamente e spesso vengono ospedalizzati. Sul difetto di crescita, osservato anche
 - negli adottati, appare evidente la prevalenza del danno biologico su quello ambientale.
 - L'influenza negativa sul peso neonatale riguarda anche le modeste bevitrici. Esistono segnalazioni di
 - un iposviluppo fetale perfino nei figli di quelle madri che, pur astinenti in gravidanza, hanno avuto
 - una storia precedente di alcolismo. La natura biologica di tale influenza potrebbe riguardare il
 - coinvolgimento epatico o altri problemi sia fisici che comportamentali.

- 
- *Anomalie morfologiche:* sono molto variabili nella loro espressività ed interessano prevalentemente
 - il volto.
 - Le classiche anomalie facciali includono: rime palpebrali brevi, epicanto, naso corto e rivolto in alto,
 - labbro superiore sottile, ipoplasia del mascellare, micrognazia; talora c'è palatoschisi, strabismo, ptosi palpebrale, orecchie bassoposte e ruotate in dietro. I denti hanno spesso forme e posizione anomale con malocclusione. La severità delle anomalie facciali sembra correlata con la severità della compromissione intellettiva.



Fumo

- basso peso alla nascita, prematurità,
- Problemi di respirazione durante il sonno, aborto, morte infantile, incidenza di cancro in età giovanile
- Deficit dell'attenzione, salute mentale minore, problemi di comportamento



Uso del tabacco

■ Nicotina

- Placenta si sviluppa in modo anormale
- Trasferimento di nutrienti ridotto
- Scarso acquisto di peso del feto

■ Fumo passivo

- Difetti dell'attenzione e dell'apprendimento
- Legato a scarso peso alla nascita e morte infantile



ALTRI FATTORI MATERNI

- Malattie infettive
 - Rosolia, sifilide, AIDS, toxoplasmosi,
- Nutrizione
 - Calorie
 - Protein, vitamins, minerals
- Stato emozionale
- Età materna



■ STRESS EMOZIONALI:

- Quando una madre ha paura o ansia per prolungati periodi, il sangue irrorerà maggiormente il cervello, il cuore e le gambe, impoverendo l'approvvigionamento al feto. Gli ormoni dello stress passano anche la placenta.
- Più alta incidenza di aborti, prematurità, basso peso alla nascita, irritabilità neonatale, difetti respiratori, complicanze digestive.
- Rischio ridotto se le madri hanno apporti psicologici significativi



FATTORI PATERNI

- Esposizione a:
 - piombo, radiazioni, pesticidi, etc.
- dieta povera
- Uso di droghe
- Età



Troppa enfasi....

- Bassa incidenza
 - Meno del 3% di tutte le gravidanze
- La maggior parte delle gravidanze esita bene
- Importante avere presente gli effetti dei teratogeni per evitare esposizioni inutili
- La maggior parte dei difetti del feto avviene durante i primi 3 mesi di gravidanza
 - Organi si formano durante questo periodo
 - Le donne possono non sapere di essere in stato interessante



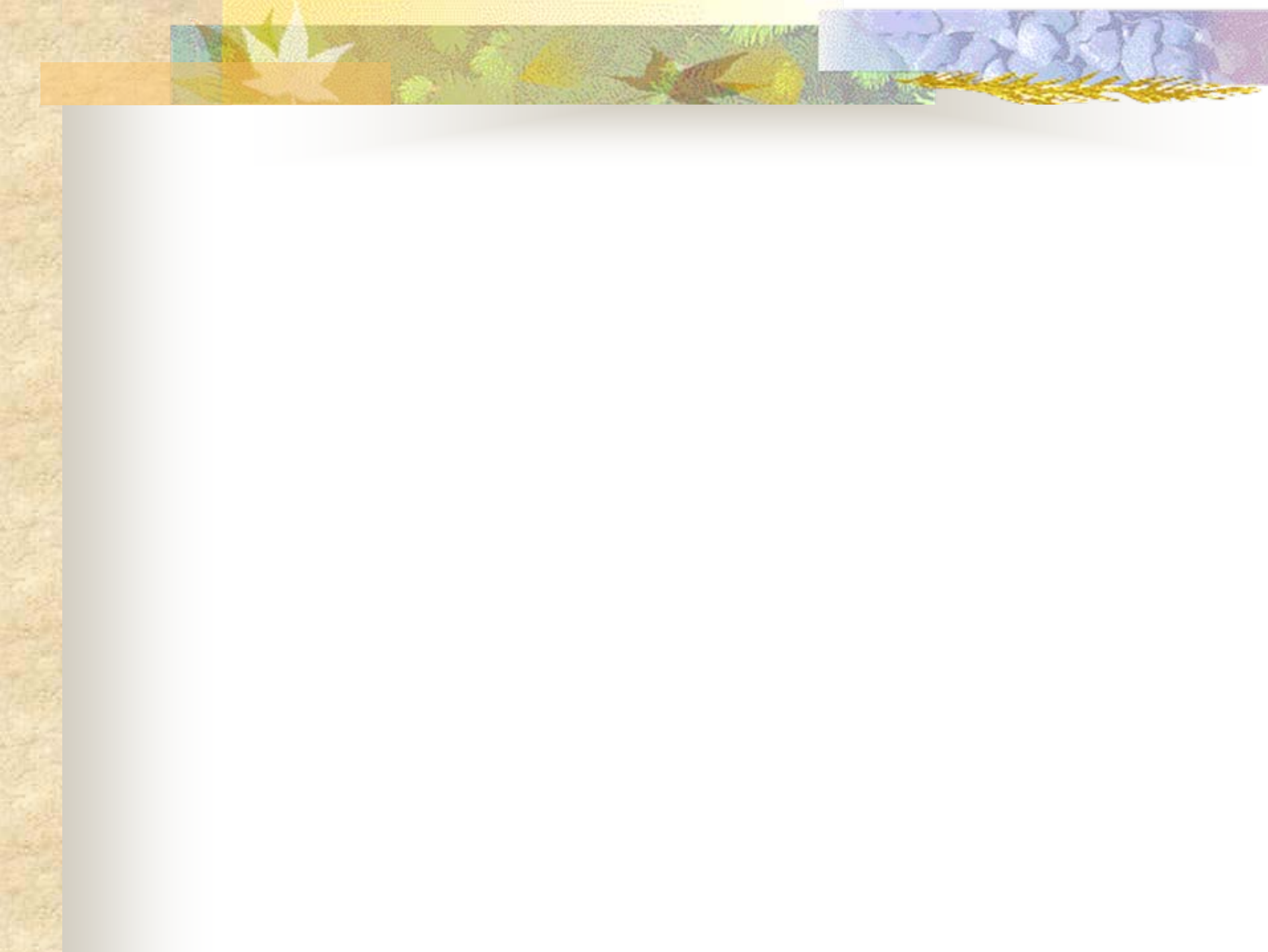
Teratogeni: radiazioni

- Quando le mamme sono esposte a radiazioni durante le gravidanza, il feto e l'embrione possono subire danni.
- Bambini nati dopo le bombe atomiche di Hiroshima e Nagasaki e dopo il disastro di Chernobyl:
 - Alta incidenza di aborto e bambini nati con cervelli iposviluppati, deformità fisiche e scarsa crescita.
- Anche quando un bambino esposto a radiazioni appare normale, i problemi possono presentarsi dopo.
 - Rischio aumentato di sviluppare cancro in età giovanile, anormale attività al EEG , intelligenza minore, elevata incidenza di problemi di linguaggio e di comportamento.

- 
- il rischio può essere irrisorio se confrontato con il rischio naturale da radiazioni: siamo tutti esposti a esse e il rischio è dovuto alla radioattività di fondo, cioè alla radioattività naturale. Quest'ultima è provocata solo per il 18% dall'attività dell'uomo, con la radiodiagnostica (raggi X e medicina nucleare), la radioterapia e i reattori nucleari. Il restante 82% costituisce la radioattività naturale, per la quale ogni essere vivente assorbe una dose di radiazioni pari a circa 2 mSv/anno (l'equivalente della dose assorbita dal feto la cui madre venga sottoposta in gravidanza a circa 200 radiografie del torace eseguite in unica proiezione antero-posteriore in un anno), e che è dovuta per buona parte alla presenza di radon. Un viaggio aereo da Boston a Londra espone il corpo umano a una dose di radiazione cosmica di circa 0,05 mSv (millisievert)

**Rischio in funzione della dose (da Castronovo,1998) –
1 Gy = 100 rad**

Dose (Gy)	Rischio
<0.05	trascurabile
0.05-0.10	dubbio
0.10-0.50	significativo durante il I trimestre
>0.50	elevato durante tutta la gravidanza





Teratogeni: inquinamento

- Un incredibile numero di agenti chimici potenzialmente teratogeni sono rilasciati nell'ambiente nelle nazioni industrializzate
- Teratogeni comprovati comprendono mercurio, piombo, e Bifenili policlorurati (PCBs).
- Piombo: Anemia, ipoacusia, iperattività, deficit dell'attenzione, problemi di apprendimento e del comportamento, danni al cervello, rene e stomaco
- PCB tragedia in Quebec.



Teratogeni: malattie materne

- Alcune malattie durante la gravidanza possono causare aborto e difetti alla nascita.
- Virus:
 - **Rubella** (morbillo) può causare una vasta gamma di anomalie, specialmente quando è presente durante il periodo embrionale.
 - **Acquired immune deficiency syndrome (AIDS)**, malattia che distrugge il sistema immunitario, in madri affette, lo HIV viene trasmesso al feto nel 20-30% delle volte.



Teratogeni: malattie materne

Varicella

La varicella è una malattia che si presenta tipicamente nell'età infantile e pertanto è raro il riscontro della varicella in gravidanza.

Qualora una donna vada incontro alla varicella nel corso del primo trimestre di gravidanza può verificarsi un maggior rischio di aborto o di malformazioni fetali. Se la varicella si verifica nel secondo e terzo trimestre di gravidanza, il virus della varicella dal sangue materno, attraversando la placenta, arriva al feto. Questo successivamente guarisce perchè riceve anche gli anticorpi di produzione materna.



Varicella

- Se invece la donna manifesta la varicella pochi giorni prima del parto, il bambino può nascere sano, ma nei primissimi giorni può manifestare la malattia anche in forma molto grave; in questa circostanza infatti il bambino nascendo pochi giorni dopo l' infezione materna ha fatto in tempo a ricevere dalla madre il virus ma non gli anticorpi.
- Per quanto attiene alla prevenzione è importante che la gestante non immune (cioè che non ha avuto in passato la varicella) cerchi di evitare le possibili occasioni di contagio. Qualora il contagio avvenga, è utile quanto prima (entro le 72 ore) provvedere alla somministrazione di immunoglobuline (anticorpi) specifiche anti virus della varicella.



■ **Influenza**

- Spesso vengono considerate genericamente come episodi influenzali delle situazioni infettive a carico delle vie respiratorie (raffreddore, mal di gola, tosse, ecc.)
- La vera e propria influenza è una infezione virale determinata da virus appartenenti alla famiglia dei *mixovirus*. Qualora l' influenza venga contratta da una donna in gravidanza, questa più facilmente può andare incontro a complicanze broncopolmonari. Se l' influenza si verifica nel primo trimestre di gravidanza, può comportare un maggior rischio di aborto e di malformazioni fetali.



Morbillo

- Il morbillo è una malattia virale (*Paramixovirus*) che qualche tempo fa era molto diffusa soprattutto nell'infanzia. Oggi è molto meno frequente grazie alla vaccinazione. Oggi il morbillo può raramente presentarsi nelle persone adulte che o non sono state vaccinate o non hanno avuto la malattia in età infantile.
- Qualora una donna in gravidanza si ammali di morbillo nei primi mesi di gravidanza, essa va incontro ad un aumentato rischio di aborto spontaneo. E' rara la possibilità di una infezione fetale.
- Se invece la donna si ammala di morbillo nelle 2 - 3 settimane prima del parto, è possibile che il bambino si ammali di morbillo nei primi giorni di vita.
- Riguardo alla prevenzione della malattia nella donna in gravidanza, non va eseguita la vaccinazione anti-morbillo (vaccino costituito da virus vivi attenuati) in gravidanza. Se invece una donna non vaccinata si trova esposta al rischio di contagio, è bene somministrare anticorpi specifici contro il virus del morbillo.



Parotite

- Anche la parotite (altrimenti conosciuta come "orecchioni"), causata da un virus (*paramixovirus*) è rara nell'età adulta. Se la donna si ammala di parotite nel primo trimestre di gravidanza, va incontro ad un aumentato rischio di aborto. Non è ben valutabile l'entità di rischio di infezione embrio-fetale.
- E' generalmente sconsigliata la vaccinazione in gravidanza (vaccino costituito da virus vivi attenuati) e non è molto efficace la protezione con anticorpi specifici.



Rosolia

- La rosolia è una malattia infettiva virale che di solito si manifesta con sintomi lievi e non comporta danni particolari. L'aspetto importante della rosolia consiste nel fatto che, se contratta da una donna per la prima volta nel corso del primo trimestre di gravidanza, può essere responsabile di gravi malformazioni fetali. La probabilità di danno fetale è maggiore nelle prime settimane di gravidanza e tende ad esaurirsi oltre le 16-17 settimane. Qualora invece una donna che ha già avuto in passato la rosolia, o è vaccinata, si trova esposta al contagio, l'eventuale reinfezione non comporta rischio per il feto. I danni fetali derivanti dal virus della rosolia possono essere di vario genere: danni a carico degli occhi (cataratta, glaucoma), sordità, malformazioni cardiache, possibile ritardo psicomotorio. Oltre a questi danni è anche possibile in caso di rosolia nelle prime settimane di gravidanza un aumentato rischio di aborto spontaneo.



Rosolia

- Per prevenire questi problemi è molto utile accertare già in epoca preconcezionale l'eventuale esistenza di immunità della donna nei confronti del virus della rosolia. **In assenza di immunità (donna che non ha avuto la rosolia in passato o che non è vaccinata) è opportuno eseguire la vaccinazione prima di intraprendere la gravidanza.** La vaccinazione è prudentemente controindicata in gravidanza ed è bene lasciar passare alcuni mesi tra la vaccinazione e la gravidanza; a tale scopo sarebbe consigliabile effettuare la vaccinazione a fine mestruazione (si esclude così lo stato di gravidanza) e prendere la pillola contraccettiva per 2-3 mesi.



Toxoplasmosi

- La Toxoplasmosi è causata da un protozoo chiamato *Toxoplasma Gondii*. Questo microorganismo compie una parte del suo ciclo vitale nell' intestino del gatto, e quindi, una volta eliminato con le feci, può contaminare l' ambiente circostante. L' uomo può contrarre l' infezione mangiando carni crude o poco cotte, mangiando verdura non accuratamente lavata, avendo contatti con gatti senza le dovute precauzioni igieniche.
- Se la persona umana contrae la Toxoplasmosi, questa solitamente non comporta danni di rilievo, e può svilupparsi con sintomatologia molto lieve (febbricola).
- Se contratta in gravidanza però la Toxoplasmosi può avere delle gravi ripercussioni sul benessere fetale. **In caso di toxoplasmosi materna la probabilità che il feto ha di subire l' infezione cresce con il progredire dell' epoca di gravidanza.** Va inoltre precisato che in caso di infezione fetale i danni sono maggiori nel primo trimestre e via via minori con il progredire della gravidanza. Durante il primo trimestre, può danneggiare cervello e occhi.



Toxoplasmosi

- Considerata la scarsa sintomatologia di una eventuale toxoplasmosi materna in gravidanza, per la diagnosi hanno notevole importanza gli esami di laboratorio, fatti già dall' inizio di gravidanza, per valutare gli Anticorpi AntiToxoplasma. In caso di paziente immune (cioè che ha già anticorpi per una pregressa toxoplasmosi, anche inapparente) non vi sono problemi nel corso della gravidanza e quindi non sarà più necessario controllare gli esami. In caso di donna non immune (senza anticorpi), sarà importante cercare di evitare occasioni di infezione.
- Per la prevenzione della Toxoplasmosi sono importanti le seguenti norme:
- evitare carni crude o poco cotte (compreso salumi e insaccati),
- lavare accuratamente le verdure,
- lavare accuratamente le mani dopo aver avuto contatti con gatti,
- lavare accuratamente le mani dopo aver lavorato il terreno (es. giardinaggio), deposito di possibili Toxoplasmi.
- In caso di Toxoplasmosi contratta in gravidanza, una diagnosi tempestiva e un' altrettanto tempestivo trattamento antibiotico, possono ridurre il rischio di danno fetale.



ALTRI FATTORI MATERNI

■ ESERCIZIO FISICO:

- Un regolare esercizio fisico è legato all'incremento di peso alla nascita
- L'assenza di sovrappeso diminuisce i dolori e i fastidi legati alla gravidanza

■ NUTRIZIONE:

- Una dieta equilibrata garantisce la salute della madre e del bambino.
- Conseguenze di malnutrizione prenatale
 - Autopsie di bambini malnutriti: meno cellule del cervello, peso cerebrale minore, anormale organizzazione cerebrale.
 - Malnutrizione prenatale: Danni al sistema immunitario e alla struttura degli organi (pancreas, fegato, eritrociti).



ALTRI FATTORI MATERNI

- Prevenzione e trattamento:
 - Identificare modi di ottimizzare la nutrizione materna con arricchimento di minerali e vitamine tanto più precocemente possibile è sostanziale.
 - L'acido folico può prevenire i difetti del tubo neurale.

