

# Zwangerschap en stofwisselingsziekten

PAOK, 17 december 2001

Dr Harold W de Valk, internist-endocrinoloog

Afd. Interne Geneeskunde UMC U

# Inhoud

- ❑ Mogelijke gevolgen “inborn errors of metabolism ” (IEM) voor zwangerschap
- ❑ Voorbeelden van relevante ziektebeelden
- ❑ Begeleiding: voorlichting, monitoring en behandeling

# IEM en zwangerschap

- ❑ Verminderde fertiliteit
- ❑ Pre-implantatie diagnostiek
- ❑ Verhoogde kans op een spontane abortus
- ❑ Verhoogde kans op een kind met een congenitale afwijking
- ❑ Verhoogde kans op een zwangerschapscomplicatie
- ❑ Problemen na de bevalling bij de moeder

# Verminderde fertiliteit

## Galactosemie

- ❑ Deficiëntie galactose-1-fosfaat uridyltransferase
- ❑ Autosomaal recessief
- ❑ Problemen:
  - Mentale retardatie
  - Cataract
  - Gonadale insufficiëntie: primaire/secundaire amenorrhoe  
infertiliteit

# Verminderde fertiliteit

## Galactosemie

- Snel zwanger worden (VS)
- Eiceldonatie?

# Pre-implantatie diagnostiek

## Patiëntenvoorbeeld:

- ❑ Eén kind met PKU, beide ouders drager, gen-mutatie bekend
- ❑ Nieuwe zwangerschap gewenst; IVF
- ❑ Indicatie voor pre-implantatie diagnostiek?
- ❑ Technisch (misschien) mogelijk
  - goed behandelbare aandoening met goede prognose
  - intensieve behandeling, levenslang

# Verhoogde kans op spontane abortus

## Homocystinurie/hyperhomocysteinemie

- ❑ Klassieke homocystinurie: deficiëntie cystathionine  $\beta$  synthetase
- ❑ Autosomaal recessief
- ❑ Problemen oa:
  - Skeletafwijkingen
  - Mentale retardatie
  - Veneuze en arteriële occlusie
  - Spontane abortus

# Verhoogde kans op spontane abortus

## Homocystinurie

- ❑ Diagnostiek bij multipele spontane abortus ( $\geq 2$ )
- ❑ Nuchtere waarde  $\rightarrow$  evt. methionine belastingstest
- ❑ Behandeling: foliumzuur (dosis?)  $\pm$  pyridoxine
- ❑ Bij positieve uitslag: levenslange behandeling met het oog op cardio-vasculaire en veneuze bescherming!



# Verhoogde kans op congenitale afwijkingen

## Fenylketonurie (PKU)

- ❑ Deficiëntie fenylalanine hydroxylase
- ❑ Autosomaal recessief met frequentie 1/18.000 neonaten
- ❑ Problemen oa:
  - Mentale retardatie
  - Maternale PKU

# Maternale PKU

## Problemen

- ❑ Mentale retardatie
- ❑ Microcefalie
- ❑ Cardiale afwijkingen
- ❑ Heupafwijkingen
- ❑ Strabisme

## Pathogenese

- ❑ Selectieve destructie van de cervicale migrerende neurale lijst cellen (cerebrale en cardiale afwijkingen)

# Maternale PKU

## Retrospectieve studie

	<600	600-900	900-1200	>1200
Microcefalie (%)	24	35	68	73
Mentale retardatie(%)	29	23	37	92
Cardiale afwijkingen (%)	0	6	15	12
Laag gebgewicht (%)	13	56	52	40

# Maternale PKU

Retrospectieve studie onbehandelde milde hyperfenylalaninemie (<720  $\mu\text{mol/l}$ )

---

Microcefalie (%)	5.1
IUGR (%)	5.5
Cardiale afwijkingen (%)	2.3
Andere (%)	2.5

---

# Maternale PKU

## Retrospectieve studie

---

- I  $\leq 600 \mu\text{mol/l}$  voor conceptie + counseling
  - II  $>600 \mu\text{mol/l}$  voor conceptie + counseling
  - III start in eerste trimester
  - IV start in tweede trimester
  - V start in derde trimester
-

# Maternale PKU

## Retrospectieve studie

	Cong afw	Gebgewicht	Schedelomtrek
I	0	3512	35.1
II	8	3105	33.1
III	24	2882	32.9
IV		2875	33.1
V	28	2843	31.1

# Maternale PKU

## Prospectieve studie (MPKUS, VS)

	120-360	361-600	601-900	>901
Gezichtsdeformiteiten (%)	48	63	82	85
Afw. groei hersenen (%)	5	14	51	84
IUGR (%)	0	2	14	27
Cardiale cong. Afw. (%)	0	3	8	16

# Maternale PKU

Cognitieve ontwikkeling gerelateerd aan de plasma fenylalanine waarde, ook in het gebied tussen 200 en 600  $\mu\text{mol/l}$ .

Waisbren et al.; JAMA 2000; 283: 756-62.

Schoen et al.; Am J Dis Child 1993; 1147: 22-3.



# Maternale PKU

## Ervaringen in het UMC Utrecht na 1992

5 vrouwen met zwangerschap(svens)

- HPA: 2 gezonde zonen, a terme, gewicht 3200 3n  
3500 gram
- PKU: lange preconceptionele periode, moeizame  
instelling, veel psychosociale problematiek;  
gezonde dochter

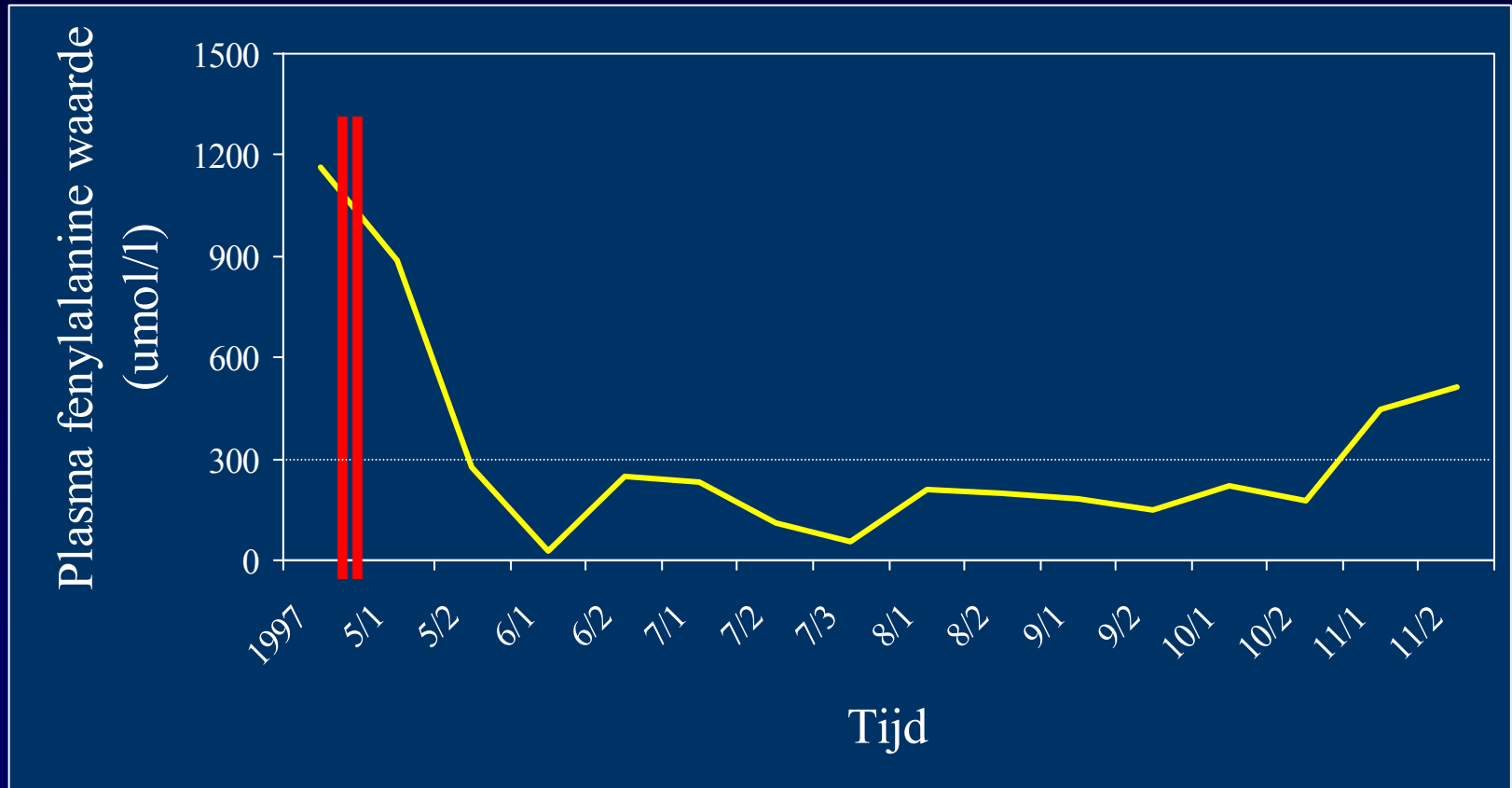
# Maternale PKU

- ❑ PKU: altijd goede instelling, partner gesteriliseerd; geen mogelijkheid tot rekanalisatie; KID
- ❑ HPA: goede instelling; na 9 maanden fertiliteitsonderzoek: partner suboptimaal sperma; KIE. Spontane abortus. Weer KIE. Nog niet zwanger.

# Maternale PKU

- PKU: Altijd matige instelling, na jaren afwezigheid nu retour met partner. Zwangerschapswens. Advies diëtist: eiwitbeperking en suppletie.

# Patientvoorbeeld



# Zwangerschapscomplicaties

## Pre-eclampsie/HELLP-syndroom

- ❑ 3-OH-Acyl coA dehydrogenase deficiëntie (LCHAD) in de foetus
- ❑ Hyperhomocysteinemie

# Problemen na de bevalling voor de moeder

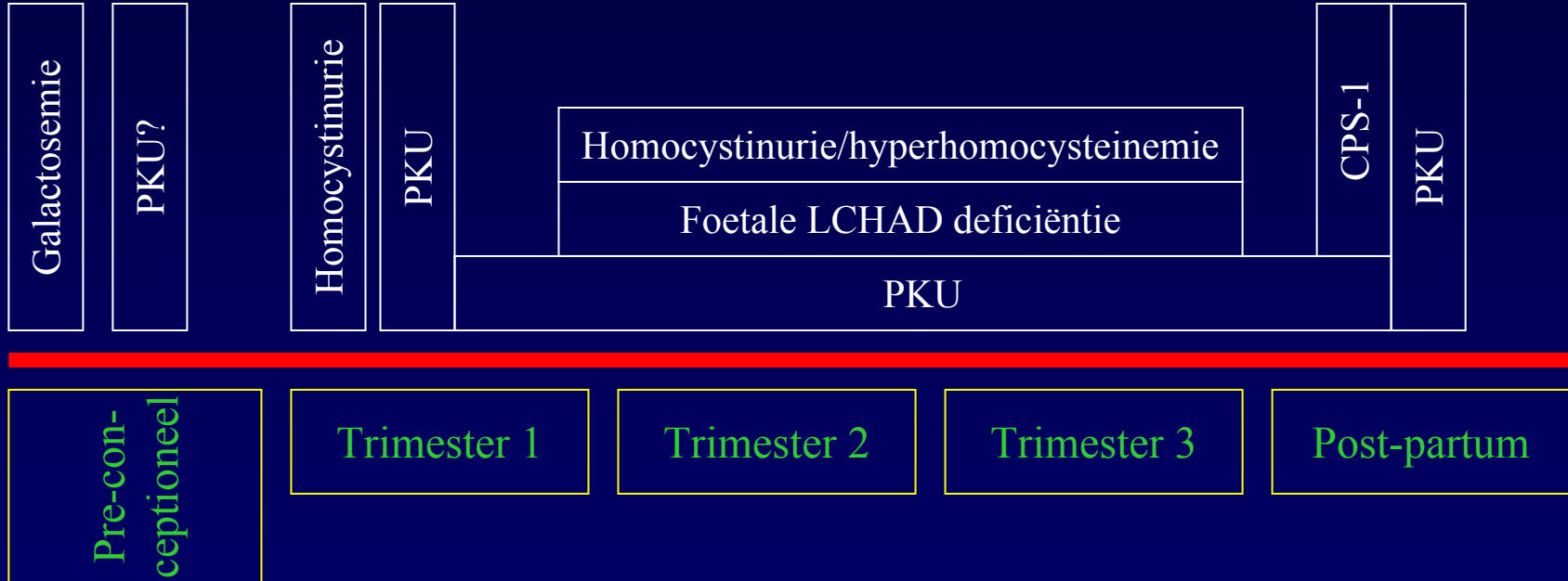
## Verhoogd eiwit-catabolisme

- ❑ PKU: hoge plasma fenylalanine-waarden
- ❑ CPS-1: post partum hyperammonemie, coma en dood

# Voorlichting, monitoring en behandeling

- ❑ Elke vrouw in de vruchtbare periode met een IEM
- ❑ Specifieke preconceptionele counseling
- ❑ Evaluatie complicaties voor zwangerschap
- ❑ Afhankelijk van te verwachten complicaties, frequentie controles is verschillende trimesters
- ❑ Niet per se een indicatie voor een klinische bevalling (PKU)
- ❑ Gecombineerde polikliniek (klein team)
- ❑ Obstetricus, internist, diëtist & klinisch chemicus, kinderarts, geneticus; en .....

# Zwangerschap en inborn errors of metabolism





# “*Transfer of expertise on adults with rare metabolic disease*”

- ❑ Beperkte expertise
- ❑ Verspreid aanwezig
- ❑ Niet zo gemakkelijk toegankelijk
- ❑ Idiosyncrasie
- ❑ TEAM-programma (“Community action on rare diseases”)

# “*Transfer of expertise on adults with rare metabolic disease*”

- ❑ 6 centra in Europa
- ❑ Coördinatie UMC U (H.W.de Valk & Z.M. Barrientos)
- ❑ Beoordeling huidige expertise (literatuur)
- ❑ “Consensus”
- ❑ Training sessies (waaronder zwangerschap)
- ❑ Hardcopy etc etc etc

# Samenvatting & Epiloog

## Zwangerschap en stofwisselingsziekten

- ❑ Zwangerschap vroeg genoeg bespreken met patient
- ❑ Identificatie van de probleemgebieden en -perioden voor iedere afzonderlijke ziekte; sommige IEM's hebben helemaal geen consequentie voor een zwangerschap
- ❑ Klein begeleidingsteam
- ❑ Presentatie van IEM tijdens of na zwangerschap

This report was produced by a contractor for Health & Consumer Protection Directorate General and represents the views of the contractor or author. These views have not been adopted or in any way approved by the Commission and do not necessarily represent the view of the Commission or the Directorate General for Health and Consumer Protection. The European Commission does not guarantee the accuracy of the data included in this study, nor does it accept responsibility for any use made thereof.