

Convegno AIG
Rimini, 21-22 Novembre 2015

FERTILITA' E GRAVIDANZA NELLE GLICOGENOSI



Sabrina Paci, Chiara Montanari

Clinica Pediatrica, Ospedale San Paolo, Università degli Studi di Milano

...MA DI COSA PARLEREMO IN QUESTA RELAZIONE??



Verranno approfondite alcune tematiche inerenti la fertilità e la gravidanza nelle pazienti con GSD, ed in particolare:

- la contraccezione
- il management dei possibili disturbi del ciclo mestruale
- la pianificazione della gravidanza e il relativo counselling genetico
- la gestione multidisciplinare per garantire il benessere materno e l'adeguato sviluppo fetale
- la programmazione del travaglio e del parto
- il post-partum e l'allattamento.

PARTIAMO DALLA CONTRACCEZIONE...

Metodi contraccettivi:

- ✓ Ormonali: pillola estroprogestinica, anello contraccettivo, cerotto transdermico, contraccettivo sottocute
- ✓ Dispositivi intrauterini: I.U.D. (o spirale)
- ✓ Metodi di barriera: preservativo (o condom), diaframma
- ✓ Metodi chimici: spermicidi
- ✓ Metodi naturali: metodo oginu-knauss, metodo della temperatura basale, metodo billings, coitus interruptus
- ✓ Metodi chirurgici: sterilizzazione.

QUALI SONO LE RACCOMANDAZIONI PRESENTI IN LETTERATURA PER LA GSD?

- ❖ *«Diagnosis and management of glycogen storage disease type I: a practice guideline of the American College of Medical Genetics and Genomics», Novembre 2014*
- ❖ *«Glycogen Storage Disease type III diagnosis and management guidelines», Giugno 2010*

E COSA DICONO?

- ❖ Gli **estrogeni** aumentano il rischio di sviluppo di tumori epatocellulari; pertanto, data la predisposizione nella glicogenosi alla comparsa di adenomi epatici, i contraccettivi orali a base di estrogeni sono da evitare
- ❖ I contraccettivi a base di **progestinici** non sembrano avere lo stesso rischio e possono essere quindi presi in considerazione; tuttavia possono ridurre la densità minerale ossea → situazione da monitorare attentamente
- ❖ Nella Glicogenosi di tipo Ib, l'uso di **dispositivi intrauterini** deve essere evitato per l'aumentato rischio infettivo (rischio di malattia infiammatoria pelvica).

UNA DONNA AFFETTA DA GLICOGENOSI I E' PIU' A RISCHIO DI AVERE PROBLEMI GINECOLOGICI E/O DI RIDOTTA FERTILITA'?

- L'aspettativa di vita nei pazienti affetti da Glicogenosi è notevolmente aumentata grazie alla possibilità di seguire scrupolosamente una terapia dietetica e farmacologica individualizzata
- Si configurano tuttavia nuove problematiche connesse all'età adulta, tra cui quelle inerenti la fertilità e la sfera riproduttiva.



PRINCIPALI PROBLEMI GINECOLOGICI DESCRITTI NELLE PAZIENTI GSD:

1. **PUBERTA' RITARDATA**: comparsa dei segni di sviluppo puberale e della prima mestruazione dopo i 14 anni
2. **OVAIO POLICISTICO**: presente nel 5-10% delle donne sane in età fertile
3. **CICLI MESTRUALI IRREGOLARI**: il ciclo mestruale presenta un'estrema variabilità da soggetto a soggetto e anche nello stesso individuo.

I parametri che definiscono il ciclo sono:

- **LUNGHEZZA**: indica il numero di giorni che separano due mestruazioni successive, è in media di 28 ± 4 giorni
- **DURATA**: mediamente di 4 ± 2 giorni
- **QUANTITA'**: tra i 30 e gli 80 ml, con l'80% del flusso concentrato nei primi due giorni del ciclo.

Si distinguono disturbi del:

- RITMO
 - OLIGOMENORREA (cicli > 35 giorni ma < ai 3 mesi)
 - POLIMENORREA (intervallo di tempo tra due cicli < 25 gg)

- FLUSSO
 - IPERMENORREA (perdita ematica > 80 ml)
 - IPOMENORREA (perdita ematica < 20 ml)
 - MENORRAGIA (perdita ematica > 80 ml e/o > 4±2 giorni)/
METRORRAGIA (perdita ematica nei periodo intermestruale).

AMENORREA: TOTALE ASSENZA DELLE MESTRUAZIONI (PRIMARIA, quando a 18 anni non è ancora comparsa la prima mestruazione; SECONDARIA, se assenza delle mestruazioni per oltre 4 mesi).

PRINCIPALI PROBLEMI GINECOLOGICI DESCRITTI NELLE PAZIENTI GSD:

FERTILITY AND PREGNANCY IN WOMEN AFFECTED BY GLYCOGEN STORAGE DISEASE TYPE I, RESULTS OF A MULTICENTER ITALIAN STUDY

Sechi A, Deroma L, Lapolla A, Paci S, Melis D, Burlina A, Carubbi F, Rigoldi M, Di Rocco M.

J Inherit Metab Dis. 2013 Jan;36(1):83-9. doi: 10.1007/s10545-012-9490-1. Epub 2012 May 5.

PMID: 22562700

In un recente studio multicentrico italiano condotto in 32 donne affette da Glicogenosi I (a e b), con un'età media di 26 anni, sono emerse le seguenti principali problematiche:

❖ **PUBERTA' RITARDATA:**

→ **9 donne su 32** hanno riportato questo disturbo (più frequente nelle pazienti con diagnosi tardiva)

❖ **OVAIO POLICISTICO:**

Riscontro di policistosi ovarica in **8 donne su 22** sottoposte ad ecografia pelvica

❖ **CICLI MESTRUALI IRREGOLARI:**

17 donne su 32 hanno riportato disturbi del ciclo mestruale:

→ *oligomenorrea*

→ *menorragia (che può essere dovuto a un difetto di aggregabilità piastrinica correlato alla malattia).*

PRINCIPALI PROBLEMI GINECOLOGICI DESCRITTI NELLE PAZIENTI GSD:

NB La policistosi ovarica si riscontra frequentemente nella GSD I, forse per la resistenza insulinica che viene a svilupparsi (non sono state riscontrate alterazioni ormonali come iperandrogenismo).

Una precoce introduzione di amido di mais crudo nella dieta tuttavia non aumenta il rischio di avere cicli mestruali irregolari e/o ovaio policistico.

Una buona compliance dietetico-nutrizionale non è sufficiente a regolarizzare la funzione ovarica.

RISULTA QUINDI DI FONDAMENTALE IMPORTANZA PER LE
DONNE AFFETTE DA GLICOGENOSI DI TIPO I SEGUIRE UN
ATTENTO **FOLLOW UP GINECOLOGICO** PER UNA:

→ VALUTAZIONE DEI CICLI MESTRUALI

→ VALUTAZIONE ECOGRAFICA (presenza o meno di PCOS)



Dallo stesso studio multicentrico italiano emerge che:

- Non è presente una storia di poliabortività
- Sono state descritte 6 gravidanze in 5 donne (4 in pazienti con GSD tipo Ia e 2 in una donna con GSD Ib), tutte ad esordio spontaneo e portate a termine con successo
- Delle 5 donne gestanti, 4 presentavano una storia di cicli irregolari e 1 aveva una policistosi ovarica, pertanto **NE' UNA STORIA DI CICLI IRREGOLARI NE' UNA POLICISTOSI OVARICA SEMBRA IMPATTARE SULLA FERTILITA'**



LA FERTILITA' NON SEMBRA ESSERE COMPROMESSA

E NELLE PAZIENTI GSD III?

→ Possono avere un ovaio policistico fin da giovani

→ Raramente presentano irsutismo, cicli mestruali irregolari o altri segni e sintomi della sindrome dell'ovaio policistico

Sono state descritte anche in queste donne gravidanze portate a termine con successo, pertanto la fertilità NON sembra essere compromessa.

SE HO UNA GLICOGENOSI, CHE RISCHIO HO DI TRASMETTERE LA MALATTIA?

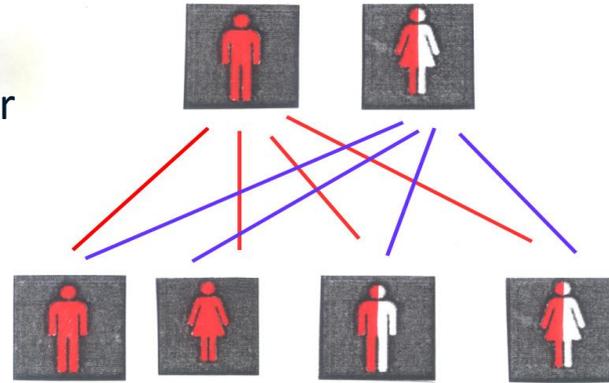
- Tutte le glicogenosi vengono trasmesse con modalità autosomica recessiva, eccetto il deficit di fosforilasi chinasi epatica (X-linked)
- L'incidenza complessiva è pari a circa 1:100.000 nati vivi.

LEGGI MENDELIANE:

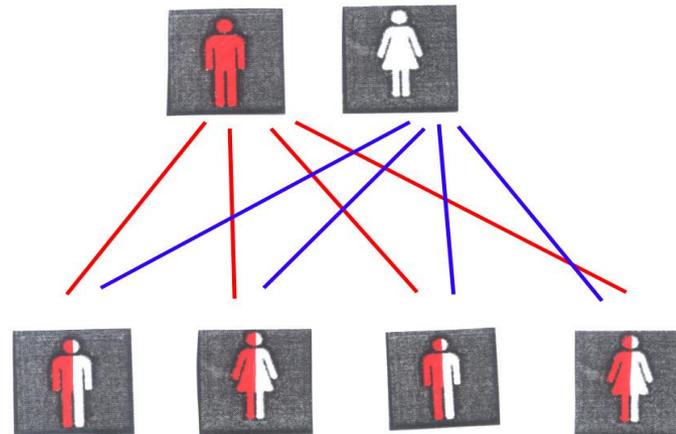
Una malattia autosomica recessiva si rende manifesta solo se in omozigosi

Quindi:

→ Se un paziente (omozigote) ha un partner eterozigote (portatore sano della malattia), la probabilità per la prole è:
-50% figli affetti (omozigoti)
-50% figli portatori sani.



→ Se un paziente (omozigote) ha invece un partner sano, tutti i figli saranno eterozigoti (cioè portatori sani della malattia).



OFFRIRE COUNSELLING GENETICO
PRE-CONCEZIONALE A TUTTI GLI ADULTI
(MASCHI E FEMMINE) AFFETTI DA
GLICOGENOSI!



COSA DEVO FARE SE DESIDERO UNA GRAVIDANZA?



❖ BILANCIO «METABOLICO-NUTRIZIONALE»

- Valutare esami ematici ed urinari: profilo lipidico, acido urico, funzionalità epatica e renale, emocromo, indici nutrizionali, proteinuria, e cercare di normalizzarli qualora alterati
- Ecografia addominale, per valutare la presenza o meno di adenomi epatici

NOTA BENE:

Pazienti con GSD tipo Ib e malattia infiammatoria intestinale: attendere una fase di quiescenza della malattia per dare avvio alla gravidanza!

Pazienti con GSD III: valutazione cardiologica per conferma della possibilità di intraprendere una gravidanza.

QUINDI... PIANIFICAZIONE DELLA GRAVIDANZA!



...E POI...



GESTIONE MULTIDISCIPLINARE DELLA GRAVIDANZA
PER GARANTIRE:

- ✓ ***Adeguate sviluppo fetale***
- ✓ ***Benessere materno***



La gravidanza FISIOLOGICA comporta di per se' adattamenti con modificazioni ormonali, ematologiche e del metabolismo del glucosio, che in donne affette da GSD I possono portare a specifiche complicanze.

- Una volta avviata la gravidanza è quindi di fondamentale importanza riuscire a mantenere un ***buon controllo metabolico-nutrizionale e l'euglicemia*** durante tutta la durata di questa
- Le giuste modifiche nello schema di dietoterapia indicate dal dietista di riferimento, unite al monitoraggio glicemico, sono il primo metodo per poter “calibrare” la glicemia su valori adeguati e costanti.



Il fabbisogno di glucosio aumenta notevolmente:

- Perché la spesa energetica dell'embrione nelle prime 4 settimane di gestazione è esclusivamente dipendente dal glucosio di origine materna.
- Perché durante il primo trimestre si possono manifestare nausea e vomito legate alla gravidanza, con conseguente maggior rischio di ipoglicemia.



→ Rischio di **complicanze severe da ipoglicemia, chetosi e acidosi lattica:**

- Aborto spontaneo**
- Ritardo di crescita intrauterino**
- Basso peso alla nascita**
- Quoziente intellettuale più basso**

Successivamente il feto diventa capace di produrre autonomamente glucosio; ripetuti episodi di ipoglicemia materni possono comunque determinare una riduzione della crescita fetale.

Aumento di amido di mais crudo e dell'introito calorico, adeguando lo schema di dietoterapia ai fabbisogni metabolici, come suggerito dai LARN



Dieta «ad hoc»



Nel caso in cui le modificazioni dietetiche non siano sufficienti a garantire un ottimale controllo metabolico, valutare l'introduzione di una nutrizione enterale continua

...Sono inoltre necessari:



-Controlli almeno trimestrali degli esami ematochimici ed urinari → monitorare strettamente i dati biochimico-metabolici (valori adeguati di trigliceridi e di acido urico sono indicatori indiretti di un buon controllo metabolico)

-Controlli seriati dell'ecografia addome → rischio di sviluppo di un adenoma epatico (il livello elevato di estrogeni in circolo durante la gravidanza aumenta notevolmente il rischio di sviluppo di adenomi epatici o di crescita di adenomi già presenti, con rischio di rottura a seguito dell'aumento della vascolarizzazione)



In caso di adenoma epatico riscontrato PRIMA della gravidanza:

→ Se dimensioni ≥ 5 cm: indicazione a rimozione chirurgica

→ Se dimensioni < 5 cm: monitoraggio tramite ecografia ogni 6 settimane per tutta la durata della gravidanza

DEVO SOSPENDERE ALCUNI FARMACI?



- ❑ Sospendere **ACE-inibitori, Ipolipemizzanti e Allopurinolo**, in quanto possono potenzialmente causare malformazioni fetali.
- ❑ Per quanto riguarda l'utilizzo di **Granulokine** in pazienti affetti da GSD Ib, NON esistono raccomandazioni riguardo il loro utilizzo in gravidanza. Un numero basso di neutrofili aumenta il rischio di infezioni e la gestione di riacutizzazioni di malattie infiammatorie intestinali può risultare problematica in gravidanza, dato che molti farmaci non potrebbero essere utilizzati. In letteratura sono riportati casi di gravidanze decorse senza complicanze nonostante l'utilizzo di G-CSF, pertanto la decisione di iniziarne o continuarne la somministrazione deve essere presa consultando il team di specialisti e attraverso la valutazione dei rischi e dei benefici.

COS'ALTRO DEVO FARE DURANTE LA GRAVIDANZA?

- ❑ Seguire le **indicazioni ostetriche** comuni a tutte le gravidanze (utilizzo già in epoca pre-concezionale dell'acido folico, monitoraggio infettivologico - es. Toxoplasmosi, controlli ecografici seriatati per monitorare la crescita fetale, astensione da fumo e alcool, ...)
- ❑ Considerare la **diagnosi prenatale**: analisi molecolare con ricerca della mutazione genetica su prelievo di villi coriali o amniociti – gold standard quando mutazioni note
- ❑ NB stretto **monitoraggio cardiologico nella GSD III!**

PROGRAMMAZIONE DEL TRAVAGLIO E DEL PARTO



- ❑ Mentre la pazienti con GSD I possono in teoria affrontare, con le giuste precauzioni, un parto naturale, in quelle affette da GSD III e con compromissione muscolare/cardiacca è spesso indicato un taglio cesareo elettivo (seguendo le indicazioni in caso di interventi chirurgici e A/R per patologia).

ATTENZIONE AL RISCHIO EMORRAGICO:

La tendenza al sanguinamento nei pazienti affetti da GSD Ia (dovuta a una disfunzione piastrinica e/o a un difetto del fattore di Von Willebrand)

NON sembra avere conseguenze durante la gravidanza e il parto

(forse a causa della maggiore tendenza alla coagulazione che si viene a

instaurare fisiologicamente durante la gravidanza a seguito delle

modificazioni ormonali).

IN CASO DI PARTO NATURALE:

- ❑ Utilizzo di destrosio al 10% da somministrare via endovena al fine di mantenere l'euglicemia ed evitare acidosi lattica (che potrebbe presentarsi durante il travaglio anche in assenza di ipoglicemia, determinando importanti conseguenze neurologiche sul feto)
- ❑ Monitoraggio costante della glicemia capillare durante tutta la durata del travaglio e del parto, al fine di assicurare l'euglicemia
- ❑ Stretta collaborazione MULTIDISCIPLINARE tra l'ostetrica e il medico specialista della paziente → gestione presso un Centro di riferimento di terzo livello.

E DOPO IL PARTO?

Nei neonati è altrettanto importante monitorare la glicemia dopo la nascita in quanto è possibile osservare una transitoria ipoglicemia.



POSSO ALLATTARE COME LE ALTRE MAMME?

- Non ci sono controindicazioni all'allattamento al seno
- Proseguire con le indicazioni dietetiche "ad hoc" per tutta la durata dell'allattamento, dato che le richieste metaboliche materne rimangono elevate anche in questo periodo.



**...E OVVIAMENTE PROSEGUIRE IL FOLLOW UP
PRESSO IL CENTRO DI RIFERIMENTO!!!**



Grazie!

