

Schisis preventie, diagnostiek & behandeling

Sanne Frieling

Schisis en foliumzuur*

Het is bekend dat er tijdens de zwangerschap een extra behoefte is aan foliumzuur. Dit foliumzuur (vitamine B11) is belangrijk bij DNA-synthese en het zorgt ervoor dat homocysteïne zich kan omzetten in methionine. Foliumzuur is vanwege deze activiteiten belangrijk voor de expressie van de genen. Tijdens het foliumzuur metabolisme is het enzym MTFHR nodig. Dit enzym is soms verminderd actief, waardoor er dus ook minder foliumzuur is.

Mevrouw Dr I. van Rooij is epidemioloog en heeft in de periode 1998-2001 een onderzoek, verricht. Het ging hierbij om een 'patiënt controle trio', een onderzoek waarbij naast het kind ook de vader en moeder betrokken zijn. In dit onderzoek was een groep van 236 gezinnen, waarin

een kindje met nonsyndromale schisis was geboren, betrokkenen een controlegroep van 233 gezinnen, waarin geen enkel midline effect, zoals hypospadie, mocht voorkomen.

Deze controlegroep bestond voor 60% uit bekenden, maar geen familie van de schisisgezinnen en 40% was geworven via kinderdagverblijven en consultatiebureaus.

In het onderzoek werd informatie verzameld over de hoeveelheid foliumzuur die via voeding (brood, fruit, groenten, noten) was ingenomen en de hoeveelheid foliumzuur die via een suppletie was ingenomen. Voor een juiste suppletie gold de norm dat men in de periode van 4 weken voor de conceptie tot 8 weken erna dagelijks 400 microgram foliumzuur moest hebben ingenomen.

Sanne Frieling is eerstelijns verloskundige in Roden en ervaringsdeskundige als het om schisis gaat.

Op 30 januari 2004 werd in het Onderwijscentrum van het Academisch Ziekenhuis Groningen een Eurocat-lezingenmiddag gehouden. De redactie van Tijdschrift voor Verloskundigen verzocht Sanne verslag te doen van twee lezingen. De middag was aangekondigd in onze uitgave van januari 2004 en gecertificeerd door

Schisis links en schisis rechts





Het Van de Woude-syndroom kenmerkt zich door 'lip-pits' in de onderlip.

De gegevens werden aan de hand van een vragenlijst en een food frequency questionnaire verzameld. De structuur van het DNA werd via afname van bloed of wangslijm van de moeder onderzocht. Tegelijk

Jaarlijks worden in Nederland ongeveer 300 kinderen geboren met een lip- en/ of gehemeltespleet. Vanuit de embryonale periode blijft een spleet, een schisma, in de lip, de kaak en/ of het gehemelte. Schisis is een van de meest voorkomende aangeboren afwijkingen, wereldwijd bij ongeveer 1 op de 1000 levend geboren. In het Noorden van Nederland komt het, met een incidentie van 1 op de 600, vaker voor dan onder de grote rivieren. Schisis komt het meest voor in samenhang met een syndroom. Exogene invloeden, zoals voeding, suppletie van foliumzuur en – nieuwkomer – roken blijven ook bij een syndromale schisis bepalend voor de incidentie.

werd de verdere vitaminesstatus in het bloed bekeken.

Resultaten foliumzuursuppletie

Van de schisis-moeders had 32% op de juiste manier foliumzuur ingenomen en van de controlemoeders 45%. De spreekster leidde hieruit af dat het risico op een kindje met schisis met ongeveer de helft afneemt als men op een juiste wijze foliumzuur inneemt. Het moment dat men begint met innemen is hierbij van belang. 93% gebruikte foliumzuur puur en 7% in de vorm van een multivitamine.

Resultaten foliumzuur & voeding

Via de voeding nam 56% van de schisis-moeders te weinig foliumzuur in tegen 45% van de controlegroep. Een hoge inname vermindert, volgens de spreekster, het risico op kindje met schisis met ongeveer 40%.

Bovenstaande resultaten met elkaar vergelijkend, kwam de onderzoekster tot de overtuigende conclusie dat er 65% minder

ONDERWIJS

risico is op het krijgen van een kindje met een non-syndromale schisis wanneer er goed gegeten wordt en gesuppleerd.

Bij onderzoek van het DNA is een genotype gevonden dat het enzym MTHFR mist.

Zonder suppletie van foliumzuur is voor vrouwen van dit genotype het risico op een kindje met schisis zes maal hoger. Dit risico is drie maal hoger voor vrouwen van dit genotype die te weinig foliumzuur via hun voeding binnen krijgen.

Voor vrouwen met een tekort aan het enzym MTHFR, een te lage foliumzuurinnname via de voeding en zonder suppletie, verhoogt het risico met een factor 10.

Deze cijfers geven duidelijk het nut van foliumzuur aan.

Er is ook een verband gevonden tussen roken en het voorkomen van schisis. Rokende vrouwen met het eerder genoemde genotype hebben een drie keer hoger risico op het krijgen van een kindje met een schisis.

Uit de zaal kwam de vraag waarom men met suppletie stopt, zodra blijkt dat voeding een belangrijke bijdrage levert aan de foliumzuurstatus. De spreekster antwoordde hierop dat in gezonde voeding talloze andere vitaminen zitten en dat er nog geen verband is aangetoond tussen deze vitaminen en het al of niet ontstaan van een schisis. Zoals gebruikelijk bij een goed onderzoek, is er een nieuwe onderzoeksvraag ontstaan, is het zinvoller een multivitaminen aan te bevelen in plaats van puur foliumzuur...

Schisis en erfelijkheid **

Een schisis kan verschillende oorzaken hebben:

- verandering in de chromosomen
- verandering in 1 gen (DNA)
- externe factoren (bijv. medicijnen)
- multifactorieel (combinatie van veranderingen in verschillende genen + factoren van buiten).

Bij de eerste drie genoemde oorzaken is meestal sprake van een syndroom, dit is een combinatie van aangeboren afwijkingen met een gemeenschappelijke oorzaak die niet altijd bekend is. De trisomie 13 en trisomie 18 (verandering in aantal chromosomen) zijn bekende voorbeelden van syndromen met schisis als een van de symptomen.

Bij ongeveer 40 % van de pasgeborenen die een palatoschisis hebben (open verhemelte) is sprake van een syndroom. Er zijn onder-





Een voorbeeld van een lip-,
kaak-, verhemeltespleet

tussen 500 syndromen beschreven, zoals het VCF-syndroom, een combinatie van aangeboren afwijkingen van gelaat, verhemelte, hart en hersenen. De oorzaak van het VCF-syndroom is het ontbreken van een klein stukje van chromosoom 22. Er zijn 200 verschillende syndromen bekend waarbij een cheilognathopalatoschisis (lip-kaak-verhemeltespleet) een van de symptomen is. In 15% van de pasgeborenen met een lip-kaak-verhemeltespleet wordt een dergelijk syndroom herkend, zoals het EEC syndroom dat bestaat uit een combinatie van afwijkingen aan huid, haar, mond, handen en voeten. Dit syndroom wordt door een verandering in gen p63 veroorzaakt . Er zijn ook syndromen die naast de schisis weinig andere symptomen kennen. Het Van de Woude-syndroom op pagina 114 is hier een voorbeeld van. Dit syndroom kenmerkt zich door 'lip pits' in de onderlip. Van de exogene oorzaken zijn medicijnen tegen epilepsie het meest bekend. Ook

diabetes bij de moeder of een fors alcoholgebruik tijdens de zwangerschap kan een syndroom met een schisis als een van de symptomen tot gevolg hebben. Een schisis is bijna altijd erfelijk. Als er sprake is van een syndroom is de herhalingskans makkelijker te berekenen. Bij een autosomaal dominante overerving van een van de ouders, zoals bij het syndroom van Van de Woude, is de kans 50% dat het kind diezelfde aandoening heeft.

Multifactoriële erfelijkheid komt het meeste voor (bij 60% van de patiënten met een mediane verhemeltespleet en bij 85 % van de patiënten met een (bi)laterale lip-kaak-verhemeltespleet). De schisis ontstaat dan vanuit een combinatie van erfelijke en exogene factoren en is geen symptoom van een syndroom. Het is de "samenloop van de omstandigheden", de combinatie van de verschillende factoren, die uiteindelijk de schisis doet ontstaan want geen enkel van die factoren kan afzonderlijk een schisis veroorzaken.

* De lezing *Schisis en foliumzuur* werd gehouden door mevrouw Dr Iris van Rooij, epidemioloog. De lezing was gebaseerd op haar proefschrift.

** De lezing *Schisis en erfelijkheid* werd gehouden door mevrouw drs. Wilhelmina (W.S.) Kerstjens, klinisch geneticus en verbonden aan het Academisch Ziekenhuis Groningen.

Foliumzuurvoorlichting allochtone en laagopgeleide vrouwen

Op verzoek van het ministerie van VWS heeft het Voedingscentrum in samenwerking met het Erfocentrum aangepast voorlichtingsmateriaal ontwikkeld voor allochtone en laagopgeleide vrouwen. Slechts 25% van deze vrouwen gebruikt foliumzuur in de juiste periode. Met een combinatie van een folder / poster maakt het Voedingscentrum hen hierop attent. Het gebruiken van extra foliumzuur aan het begin van de zwangerschap is van belang omdat de normale voeding voor aanstaande moeders niet voldoende voorziet in deze vitamine. Foliumzuur verkleint de kans op het krijgen van een baby met een 'open ruggetje' of ander neurale buisdefect. Om de doelgroep zo goed mogelijk te bereiken is het voorlichtingsmateriaal

meertalig uitgevoerd. De volledige tekst van de folder en poster is in het Nederlands, belangrijke gedeeltes zijn vertaald in het Antilliaans, Arabisch en Turks.

Folder/poster en animatie foliumzuur

De folder (die uitgevouwen een poster is) is verkrijgbaar bij apotheek en wijk- en buurtcentra die veel door allochtonen worden bezocht. Vanaf februari wordt de folder/poster via meer lokale punten verspreid. Ook besteden allochtone media en websites in die periode aandacht aan het belang van het slikken van foliumzuur voor de zwangerschap. Het Erfocentrum maakte in aansluiting op de folder een animatie over foliumzuur. *De folder/poster is te downloaden en de animatie te bekijken. www.erfocentrum.nl*

De foto's uit dit artikel zijn afkomstig uit de mediatheek van het schisiscentrum, www.schisis.nl en uit de mediatheek van Ziekenhuis Leyenburg te Den Haag.

De meeste risicofactoren zijn nog onbekend. Uit onderzoeken uitgevoerd door Eurocat en uit het onderzoek van de vorige spreker blijkt al wel dat een gebrek aan foliumzuur of het roken tijdens de zwangerschap risicoverhogend is.

Elke ouder die al een kind met een schisis heeft, wil weten hoe hoog het risico is dat een volgend kind ook schisis heeft. Als er een blanco familieanamnese is en er geen sprake is van een syndroom is de herhalingskans van een lipspleet (eventueel in combinatie met een kaak- of verhemeltespleet) 4% en is de herhalingskans van een verhemeltespleet 2%. De herhalingskans wordt groter naarmate de schisis vaker in de familie voorkomt.

Met een chorionbiopsie of amnionpunctie kunnen alleen bekende syndromen met een eventuele schisis gekeken worden. Vanaf de twintigste week van de zwangerschap is met een echo een schisis op te sporen hoewel niet elke verhemeltespleet dan al te zien is.

De afsluitende conclusie is dat een schisis mogelijk voorkomen kan worden door het vermijden van de nu bekende risicofactoren. De voorlichting van potentieel zwangeren over de gevaren van roken en over de rol van foliumzuur is daarom van groot belang. Er ligt dus een belangrijke taak voor zowel de overheid, als voor de verloskundigen.

Meer informatie: www.schisis.nl