

DOENÇA DE GAUCHER NA GRAVIDEZ

I. BRITO SANTANA, L. SOARES, M. C. CARDOSO, M. J. COSTA,
J. MACEDO DORIA, L.M. GRAÇA.

Serviço de Obstetrícia. Hospital de Santa Maria (HSM) /
Faculdade de Medicina de Lisboa (FML). Lisboa

RESUMO

Descreve-se um caso clínico de doença de Gaucher e gravidez, associação que ocorre muito raramente. Observou-se o aparecimento de sinais ecográficos compatíveis com hipertensão portal, os quais não eram detectáveis antes de iniciada a gestação; esta situação não teve expressão clínica. Foi necessário administrar eritropoietina para compensar a anemia materna. O desfecho da gravidez foi favorável sob o ponto de vista fetal e materno, não tendo ocorrido complicações hemorrágicas.

SUMMARY

Gaucher's disease in pregnancy – A case report

A case of Gaucher's disease associated with pregnancy is reported. Although clinical symptoms were not present, portal hypertension was detected by ultrasound in the 13th week of pregnancy. Maternal anemia implied the use of erythropoietin from the 33rd week onwards. Good perinatal and maternal outcomes were achieved and there were no hemorrhagic complications.

INTRODUÇÃO

A doença de Gaucher, apesar da sua raridade, é a doença hereditária do metabolismo glicolípídico mais frequente^{1,2}. O grupo étnico em que ocorre em maior número é o dos Judeus Ashkenazi, no qual a frequência do genotipo é de 1:1000¹. A coexistência desta patologia rara com a gravidez é, por consequência, uma situação invulgar.

É uma doença autossómica recessiva que se caracteriza por deficiência da enzima beta-glucosidase, que leva à acumulação de glucocerebrosido nas células do sistema retículo-endotelial, resultando em hepatosplenomegalia, compromisso funcional da medula óssea e lesões ósseas¹.

Não há evidência que a gravidez afecte de forma desfavorável a evolução da doença de Gaucher²⁻⁶.

Apresentamos um caso clínico desta entidade em que, durante a gestação, foram detectados sinais ecográficos de hipertensão portal e se observou agravamento pronunciado da anemia crónica, tornando necessário o recurso a transfusões sanguíneas e instituição de terapêutica com eritropoietina.

CASO CLINICO

CMAA, 28 anos, caucasiana (gesta 2, para 1, cesariana por incompatibilidade feto-pélvica) vigiada na Consulta de Medicina Materno-Fetal (CMMF) desde as 11 semanas de gestação. Nos antecedentes pessoais referia a doença de Gaucher tipo I, diagnosticada aos 13 anos de idade, sem necessidade de suporte transfusional até à presente gravidez. A história familiar era negativa em relação a esta situação patológica.

Na observação clínica inicial a grávida apresentava um bom estado geral, fâcies incharacterístico, hábito asténico, palidez e grande volume abdominal – ventre de batráquio. O exame físico revelou pressão arterial de 120/86 mmHg, peso de 63,5 kg e temperatura axilar de 36,4° C. À palpação abdominal identificava-se o bordo do fígado 4 cm abaixo da grelha costal e grande esplenomegalia, que se estendia até à fossa ilíaca esquerda. Não se encontraram adenopatias.

O útero encontrava-se aumentado de volume, compatível com o tempo de amenorreia, com o colo posterior formado e fechado.

No estudo analítico realizado no início da gravidez (seis semanas) apenas há a destacar: 9,40 g/dl de hemo-

globina, 2.540 leucócitos/mm³ e 93.300 plaquetas/mm³.

Todas as restantes análises apresentavam valores normais.

O exame ecográfico abdominal evidenciou :

- fígado aumentado de volume com 20.6 cm de maior eixo crânio-caudal.
- litíase biliar
- veia porta de calibre = 2.1 cm
- baço muito aumentado (30 x 30 cm) fazendo contacto com o bordo superior do útero
- dilatação da veia porta compatível com hipertensão portal

À 13ª semana foi internada no Serviço de Obstetrícia do Hospital de Santa Maria por metrorragias moderadas, tendo o exame ecográfico revelado: *feto vivo, com boa dinâmica; placenta posterior com zona de descolamento (80x33 mm) no bordo inferior e face posterior do saco gestacional.*

Durante o internamento houve necessidade de efectuar transfusão de concentrado de eritrócitos (CE) por três vezes, devido à hemoglobina (Hgb) ter apresentado valores inferiores a 7g / dl. A doente teve alta às 18 semanas. Na *figura 1* encontra-se representada a evolução da hemoglobina, leucocitos e plaquetas durante o internamento.

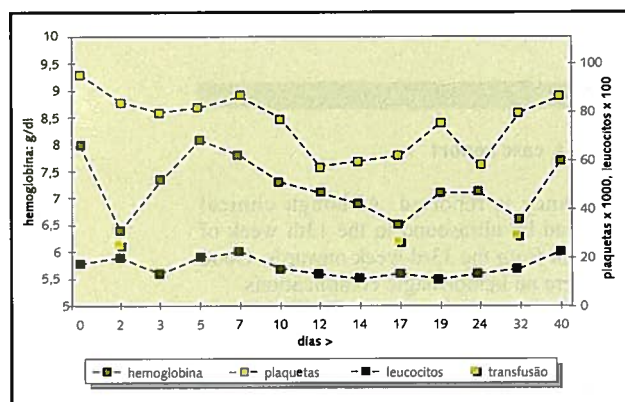


Fig. 1 –Evolução da hemoglobina, leucocitos e plaquetas durante o internamento

A gravidez decorreu em regime ambulatorio, sem incidentes, com bom aumento ponderal, com um índice de crescimento fetal no percentil 75 às 33 semanas. Manteve-se vigilância laboratorial frequente, recebendo a doente os suplementos habituais de ferro e ácido fólico.

Por indicação do Serviço de Hematologia iniciou, à 33ª semana, terapêutica com eritropoietina humana recombinante 5000 UI, por via intravenosa, três vezes por semana, por apresentar valores de Hgb de 7,2 g/dl. A *figura 2* representa a evolução da hemoglobina ao longo da gestação, e assinala o início da terapêutica com eritropoietina, que se efectuou da 33ª à 39ª semana.

As contagens de leucócitos e plaquetas mantiveram-se estáveis durante a gravidez.

Às 39 semanas de gestação, a grávida foi reinternada por episódio de vômitos e diarreia, tendo sido feita apenas terapêutica de suporte. O estudo ecográfico fetal revelou dados biométricos no percentil 90 para a idade gestacional, com perfil biofísico de 10.

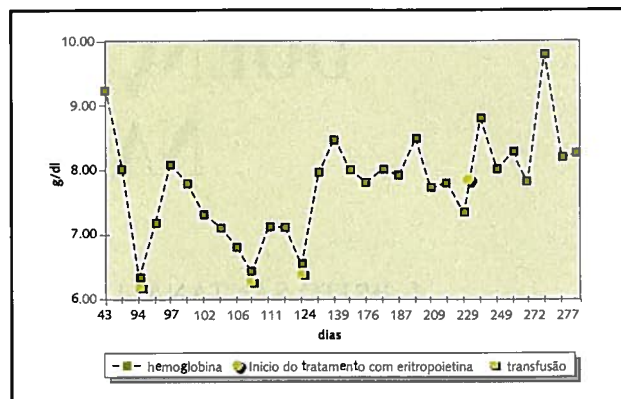


Fig. 2 –Evolução da hemoglobina durante a gravidez

Realizou-se cesariana electiva por provável incompatibilidade feto-pélvica (IFP) à 39ª semana. Fez-se profilacticamente no pré e pós-operatório transfusão de um total de 5 unidades de CE e 5 unidades de concentrado de plaquetas (CP). A intervenção cirúrgica decorreu sem incidentes e o recém-nascido, do sexo masculino, com 3.840 g, apresentou um índice de Apgar de 8 ao primeiro minuto e de 10 aos cinco minutos. A mãe e o recém-nascido tiveram alta ao sétimo dia, clinicamente bem.

DISCUSSÃO

Pensou-se durante vários anos que a coexistência da doença de Gaucher e gravidez seria de evitar, devido aos recíprocos efeitos nocivos, tais como o agravamento da doença materna, maior incidência de atraso de crescimento intra-uterino (ACIU), pré-eclampsia, diabetes gestacional, parto pré-termo e morte neo-natal^{3,4}.

Actualmente, não há evidência de que a gravidez altere significativamente o curso natural e o prognóstico desta doença⁴. Com as técnicas actuais de diagnóstico pré-natal é possível detectar os fetos afectados^{1,3}.

No caso descrito, a grávida tinha doença de Gaucher do tipo I (ou forma do adulto). Esta é a forma mais comum e é caracterizada pela ausência de envolvimento do sistema nervoso central (SNC). Para além deste, existem descritos mais dois tipos¹:

- o tipo II, forma rara e aguda da criança, com manifestações neurológicas graves, que leva progressiva e rapidamente à morte nos primeiros anos de vida.
- os doentes do tipo III, ou forma juvenil, apresentam uma instalação mais tardia dos sintomas neurológicos e um curso crónico da doença.

O diagnóstico desta situação patológica é actualmente feito pela determinação da actividade enzimática da glucocerebrosidase nos leucócitos do sangue periférico, ou pela demonstração no DNA das mutações genéticas responsáveis pela doença. O tradicional exame da medula óssea para detecção das *células de Gaucher* revela-se inadequado pela presença de grande número quer de falsos positivos, quer de falsos negativos¹.

A maioria das doentes afectadas apresenta uma anemia crónica que se pode agravar com a hemodiluição própria da gravidez. Este problema é controlado habitualmente

com hemáticos, sendo rara a necessidade de transfusões sanguíneas^{3,4}. No caso descrito, a doente apresentava pancitopênia mas, apesar da deficiência ser das três séries, houve apenas necessidade de recorrer a transfusões de CE no início do segundo trimestre para compensar a anemia. Como foi já citado, a doente recebeu, por três vezes, esta terapêutica. Por ocorrer nova descida dos valores da hemoglobina no terceiro trimestre, optou-se, à 33ª semana, por iniciar a administração de eritropoietina. Não encontramos, na literatura revista, referência à terapêutica com eritropoietina a grávidas com doença de Gaucher. No entanto, esta é vulgarmente utilizada em pacientes com insuficiência renal crônica⁷. O primeiro caso em que se administrou eritropoietina numa grávida – com transplante renal em rejeição crônica – foi publicado em 1991⁸. Estudos realizados por Zanjani e Pixley, em 1993, demonstraram que a eritropoietina não atravessa a placenta, mesmo em situações de elevação contínua de eritropoietina materna e sugere que a eritropoietina fetal é produzida em locais próprios, como o fígado⁹.

A doente que estudámos apresentou, desde o início do 2º trimestre, sinais ecográficos compatíveis com hipertensão portal, os quais não tinham sido observados num exame realizado seis meses antes do início da gestação. Este achado não se associou a manifestações clínicas. A situação manteve-se estável durante toda a gravidez, o que está de acordo com a experiência de Mazor e al².

Os autores que descreveram os primeiros casos de associação da doença de Gaucher com a gravidez consideravam as grandes dimensões esplênicas um factor de aumento do risco. Actualmente considera-se que a esplenomegalia não causa obstáculo ao crescimento uterino, nem este constitui uma potencial causa para a rotura do baço durante a gravidez ou no parto³.

A dimensão da esplenomegalia não constitui indicação para esplenectomia, devendo esta ser reservada para doentes com manifestações graves de hiperesplenismo, isto é, com anemia e trombocitopenia marcadas com tendência hemorrágica^{6,10}. Esta intervenção cirúrgica, quando indicada, deve realizar-se preferencialmente durante o segundo trimestre da gravidez, devido ao menor risco de aborto e parto pré-termo³. Alguns autores defenderam, por vezes, nestes casos, o tratamento com corticosteróides, pela possibilidade de induzir transitoriamente uma remissão do hiperesplenismo^{3,5,6}.

As eventuais complicações hemorrágicas descritas nesta doença estão primariamente relacionadas com a gravidade da trombocitopenia e, possivelmente, com deficiência de factores da coagulação¹¹. As transfusões de CP têm um valor muito limitado, uma vez que estas são rapidamente destruídas pelo baço. No caso por nós descrito não houve agravamento da trombocitopenia durante a gravidez, não tendo o número de plaquetas descido abaixo de 68.000/mm³.

Não está demonstrada maior incidência de infertilidade nas mulheres com doença de Gaucher. No entanto, as taxas de aborto espontâneo e de hemorragias durante a

gravidez são maiores do que na população em geral⁴. No caso que descrevemos, as perdas sanguíneas foram a causa do internamento à 13ª semana.

No estudo de S. Granovsky-Grisaru, publicado em 1995⁴, verificou-se ser mais frequente nesta situação clínica a necessidade de transfusão sanguínea, quer no decurso das cesarianas, quer por hemorragia abundante após a dequitação nos partos por via vaginal. No caso em discussão, no qual se realizou profilaticamente transfusão de CE e de CP, não ocorreram perdas sanguíneas exageradas, nem durante a cesariana, nem no pós-parto.

Estas doentes parecem ter também maior susceptibilidade à infecção, a qual se atribui ao estado pós-esplenectomia, ou a defeitos na quimiotaxia dos neutrófilos; isto parece explicar a maior incidência de estados febris no grupo submetido a cesariana do que no grupo dos partos vaginais. A morbidade infecciosa poderá ter sido evitada no nosso caso pela administração profilática de antibióticos, conforme preconizam alguns autores⁴.

Como se pode concluir do caso que descrevemos, e dos analisados na literatura que revimos, a gravidez em pacientes com doença de Gaucher deve ser geralmente encarada segundo uma atitude conservadora, já que o prognóstico fetal não é afectado pela doença e as complicações maternas, nomeadamente as hemorragias, são geralmente pouco importantes. No entanto, a monitorização hematológica deve ser rigorosa, procedendo-se à correcção activa dos desvios detectados. O aborto terapêutico por razões maternas não está indicado, salvo em situações de citopenia grave recorrente e naquelas em que ocorram episódios hemorrágicos pós-esplenectomia resultantes da substituição da medula óssea por células de Gaucher⁶.

BIBLIOGRAFIA

1. BEUTLER E: Modern Diagnosis and Treatment of Gaucher's Disease. *Am J Dis Child* 1993; 147: 1175-82
2. MAZOR M, WIZMITZER A, PINKU A, KATZ M, LEIBERMAN J R: Gaucher's Disease in Pregnancy Associated with Portal Hypertension. *Am J Obstet Gynecol* 1986; 154: 1119-20
3. GOLDBLATT J, BEIGHTON P: Obstetric Aspects of Gaucher's Disease. *Br J Obstet Gynecol* 1985; 92: 145-9
4. GRANOWSKY-GRISARU S, ABOULAFIA Y, DIAMANT Y.Z, OROWITZ M, ABRAHAMOV A, ZIMRAM A: Gynecologic and Obstetric Aspects of Gaucher's Disease: A Survey of 53 Patients. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 172: 1284-90
5. MENDEL E B, MCCULLOUGH J A: Gaucher's Disease and Pregnancy. *Obstet Gynecol* 1968; 32: 607-9
6. HOJA WA: Gaucher's Disease In Pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1960; 79: 286-93
7. HOU S H: Frequency and Outcome of Pregnancy in Women on Dialysis. *Am J Kidney Disease* 1994; 23: 60-3
8. MCGREGOR E, STEWART G, JUNOR BJ, RRODGER RSC: Frequency and Outcome of Pregnancy in Women on Dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 1991; 6: 292-3
9. ZANJANI E D, PIXLEY J S, SLOTNICK N, MACKINTOSH F R, DARYOUSH EKHETERAE D, CLEMONS G: Erythropoietin does not cross the Placenta into the Fetus *Pathobiology* 1993; 61: 211-5
10. ROSE J S, GRABOWSKI GA, BARNETT S H, DESNICK R J: Accelerated Skeletal Deterioration after Splenectomy in Gaucher Type I Disease. *Am J Rheum* 1982; 139: 1202-4
11. SAWITSKY A, BOKLAN BF: Gaucher's Disease and Coagulation Factors. *Ann Int Med* 1972; 77: 150-1