

Doença de Gaucher e gravidez: um prognóstico favorável

Francisco Lázaro Pereira de Souza^I, Rogério Gomes dos Reis Guidoni^{II},
Sérgio Floriano de Toledo^{III}, Diego Wallace Nascimento^{IV}

Centro Universitário Lusíada (UNILUS) e Hospital Guilherme Álvaro (HGA)

RESUMO

Contexto: A doença de Gaucher (DG) é uma doença lisossômica de depósito, presente com maior prevalência entre judeus asquenazes, e está relacionada à mutação N370S. Apresenta-se clinicamente de três formas: não neuropática ou tipo 1, mais prevalente e com bom prognóstico; neuropática aguda ou tipo 2; neuropática crônica ou tipo 3. No tratamento, emprega-se o imiglucerase, um repositores enzimático. **Descrição do caso:** Paciente com 20 anos, primigesta, nulípara, com 36 semanas de idade gestacional, diagnosticada com DG tipo I aos oito anos, foi internada para acompanhamento de sua afecção de base, controle da pré-eclâmpsia e infecção do trato urinário. Devido à variação dos índices hematimétricos, foi induzido o parto com 37 semanas e 2 dias. O recém-nascido não apresentou quaisquer distúrbios e seguiu em alojamento conjunto. **Discussão:** Observou-se a necessidade de controle clínico ativo, mesmo com a paciente em uso regular do imiglucerase, evitando repercussões graves para o binômio materno-fetal. **Conclusões:** Salienta-se a necessidade de controle hematológico ativo, via de parto conforme indicação obstétrica, seja via alta ou baixa, e níveis plaquetários superiores a 50.000/mm³.

PALAVRAS-CHAVE: Gravidez, doença de Gaucher, complicações na gravidez, desenvolvimento fetal, hematologia

INTRODUÇÃO

A doença de Gaucher (DG) é uma afecção hematológica do grupo dos erros inatos do metabolismo, especificamente uma doença lisossômica de depósito. Apresenta herança autossômica recessiva, não ligada ao sexo, com risco de recorrência de 25% a cada gestação entre heterozigotos. Apresenta alta incidência (1:1.000) no grupo étnico de judeus asquenazes.^{1,2}

Nesse mesmo grupo étnico, foi observada com maior frequência a mutação N370S, que apresenta relação de causalidade

com a DG. A presença da mutação foi encontrada em 77%, dos povos asquenazes com DG tipo 1, frente a 22-46% de populações com outras ascendências.³

Em 2004, foi publicado um estudo sobre a prevalência das doenças lisossômicas de depósito, o qual mostrou a prevalência da DG, envolvendo as três formas clínicas, é de 1,4 a cada 100.000 nascidos vivos.⁴ Em razão da baixa miscigenação e histórico de colonização judaica no nordeste brasileiro, em 2011 foi publicado um estudo transversal com a população do município de Tabuleiro do Norte no estado do Ceará, mostrando a maior prevalência da DG de 1:4.000 no Brasil.^{5,6}

^IDoutor pela Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), professor adjunto da Disciplina de Tocoginecologia do Centro Universitário Lusíada (UNILUS) e corresponsável pelo setor de hipertensão e nefropatias na gravidez do Hospital Guilherme Álvaro (HGA).

^{II}Mestre, professor coordenador da disciplina de Tocoginecologia do Centro Universitário Lusíada (UNILUS).

^{III}Mestre, professor adjunto da Disciplina de Tocoginecologia do Centro Universitário Lusíada (UNILUS) e diretor técnico do serviço de Tocoginecologia do Hospital Guilherme Álvaro (HGA).

^{IV}Acadêmico do sexto ano de Medicina, Aluno do Centro Universitário Lusíada (UNILUS).

Endereço para correspondência:

Diego Wallace Nascimento

Av. Leonardo da Vinci, 2.519 — São Paulo (SP) — CEP 04313-002

Tel. (11) 96294-3677 — E-mail: diegow nascim@hotmail.com

Fonte de fomento: nenhuma declarada — Conflito de interesse: nenhum declarado

Entrada: 10 de fevereiro de 2016 — Última modificação: 14 de maio de 2016 — Aceite: 17 de maio de 2016

A DG resulta da deficiência da beta-glicocerebrosidase, com acúmulo de glicolipídeos nos macrófagos, em especial no baço, fígado, medula óssea e pulmão. À microscopia óptica, são observadas inclusões em aspecto de “papel de amasado”, tendo como sinonímia as células de Gaucher.⁷

Clinicamente apresenta três fenótipos:⁷

- Tipo 1 ou forma não neuropática: representa 95% dos casos, com incidência entre 1:10.000 e 1:20.000. Não apresenta idade específica para início dos seguintes achados clínicos: hepatomegalia, trombocitopenia, leucopenia e esplenomegalia, cursando com hiperesplenismo, progredindo para anemia;
- Tipo 2 ou neuropática aguda: apresenta baixa incidência, de 1:100.000, ocorre em lactentes entre 4 e 5 meses e apresenta prognóstico sombrio;
- Tipo 3 ou neuropática crônica: com incidência inferior ao tipo 2. Inicia durante a idade pré-escolar. Tem evolução neurológica variável e sobrevida máxima entre a 20ª e 30ª década de vida.

O tratamento consiste na reposição enzimática, revertendo o quadro de organomegalia, anemia e trombocitopenia entre 12 e 36 meses. Os repositores enzimáticos não ultrapassam a barreira hematoencefálica, ou seja, não alteram o prognóstico das formas neuropáticas da doença.⁸

DESCRIÇÃO DO CASO

DSS, de 20 anos, idade gestacional (IG) de 36 semanas, foi diagnosticada com doença de Gaucher tipo I aos oito anos de idade. Foi admitida no serviço de ginecologia e obstetria do Hospital Guilherme Álvaro, para manejo de pré-eclâmpsia leve, da infecção do trato urinário (ITU) em tratamento e da alteração hematológica de base.

A paciente e seu irmão haviam sido diagnosticados com DG durante a segunda infância. Apresentaram, na época, quadro clínico de hepatoesplenomegalia e anemia. A partir do diagnóstico fora iniciada a reposição enzimática com imiglucerase. Atualmente ambos seguem em acompanhamento hematológico e não apresentam sinais, ao exame físico, da doença.

Durante a gestação, a paciente realizou oito consultas em pré-natal de risco habitual, apresentando inicialmente um quadro de hipertensão gestacional; *a posteriori*, apresentou proteinúria de 0,4 g em urina de 24 horas, caracterizando pré-eclâmpsia leve.

Na admissão, a paciente apresentou-se clinicamente estável, com 110 mmHg x 80 mmHg de pressão arterial (PA) aferida em decúbito lateral esquerdo e cardiotocografia com padrão reativo sem desacelerações. Hemograma inicial com 12,2 g/dL de hemoglobina (HB); 35,2% de hematócrito (HT); 11.600/mm³

de leucócitos totais e 43.000/mm³ de plaquetas. Sob uso de 500 mg de metildopa ao dia, 1 g de cefalexina ao dia e 200 mg de sulfato ferroso ao dia (equivalente a 40 mg de ferro elementar).

Sob orientação da equipe de hematologia, foi prescrito o imiglucerase, um frasco com 400 UI quinzenalmente, e parto conforme indicação obstétrica, seja via alta ou baixa, atentando para a necessidade de níveis plaquetários superiores a 50.000/mm³ em concordância ao estabelecido pelo Ministério da Saúde e o *guideline* do Comitê Britânico de Padrões em Hematologia.^{9,10}

No oitavo dia de internação hospitalar, e IG de 37 semanas e 2 dias, a paciente apresentou 19.000/mm³ de plaquetas, sem sinais laboratoriais de hemólise ou elevação das enzimas hepáticas e, ao exame físico, a ausência de petéquias, equimoses, visceromegalias ou hemorragias. O exame exclui a síndrome HELLP (hemólise, enzimas hepáticas elevadas e baixa contagem de plaquetas) como diagnóstico diferencial. A equipe de hematologia prescreveu transfusão 7 U de concentrados de plaquetas no início do trabalho de parto e 2 concentrados de hemácias na ausência de hemorragias durante o puerpério, como profilaxia das perdas sanguíneas inerentes ao parto.

A equipe de obstetria iniciou a indução de parto com 25 mcg de misoprostol de seis em seis horas, não sendo administrado durante a noite, conforme recomendação do Ministério da Saúde. No total foram administrados oito comprimidos.¹¹

A paciente manteve-se estável quanto à pré-eclâmpsia e a ITU. Vide **Figura 1** quanto à evolução dos índices hematimétricos e **Figura 2** quanto à evolução da PA.

O parto ocorreu com IG de 37 semanas e 5 cinco dias, via vaginal com rotura oportuna da bolsa de águas, com três horas de amniorrexe, dequitação fisiológica e recém-nascido com 2.900 gramas e índice de Apgar igual a 9 no 1º minuto e 10 no 5º minuto, seguindo em alojamento conjunto.

DISCUSSÃO

Inicialmente foi realizada revisão bibliográfica da literatura nas bases de dados do MEDLINE via PubMed, LILACS via BVS e dos Repositórios Institucionais das Universidades Federais de Santa Catarina (UFSC) e do Rio Grande do Norte (UFRN), conforme mostrado na **Tabela 1**. Foram excluídos manuscritos que envolvessem as repercussões neonatais da DG, estudos exclusivamente genéticos, além de considerar exclusivamente estudos em português, inglês e espanhol, totalizando 25 manuscritos selecionados.

A partir dessa revisão, foi observado, em uma série de 13 casos, publicada em 1953, que não houve influências desfavoráveis no intercurso da gestação. Nove pacientes chegaram a termo e quatro tiveram indicação de aborto terapêutico no

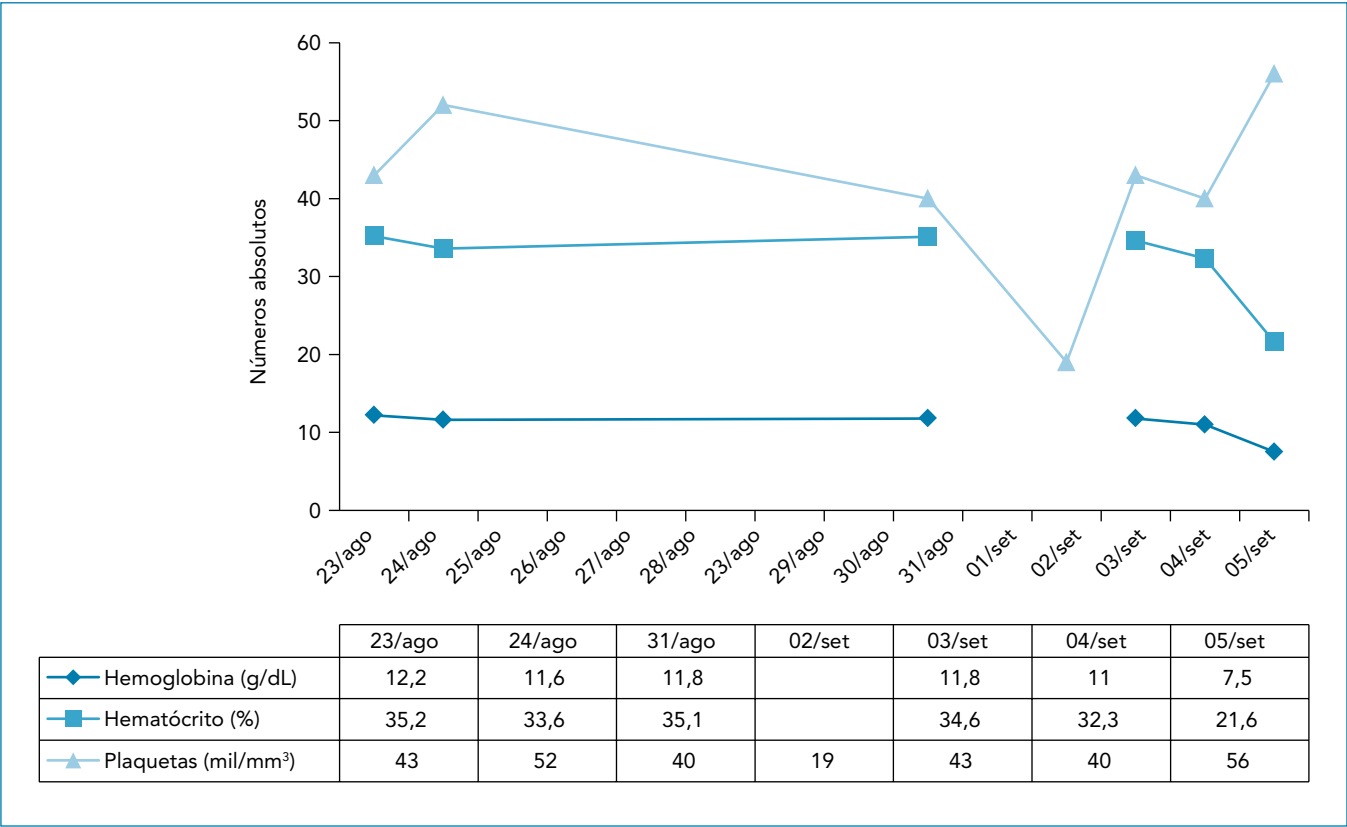


Figura 1. Evolução dos parâmetros hematemétricos da paciente gestante com doença de Gaucher.

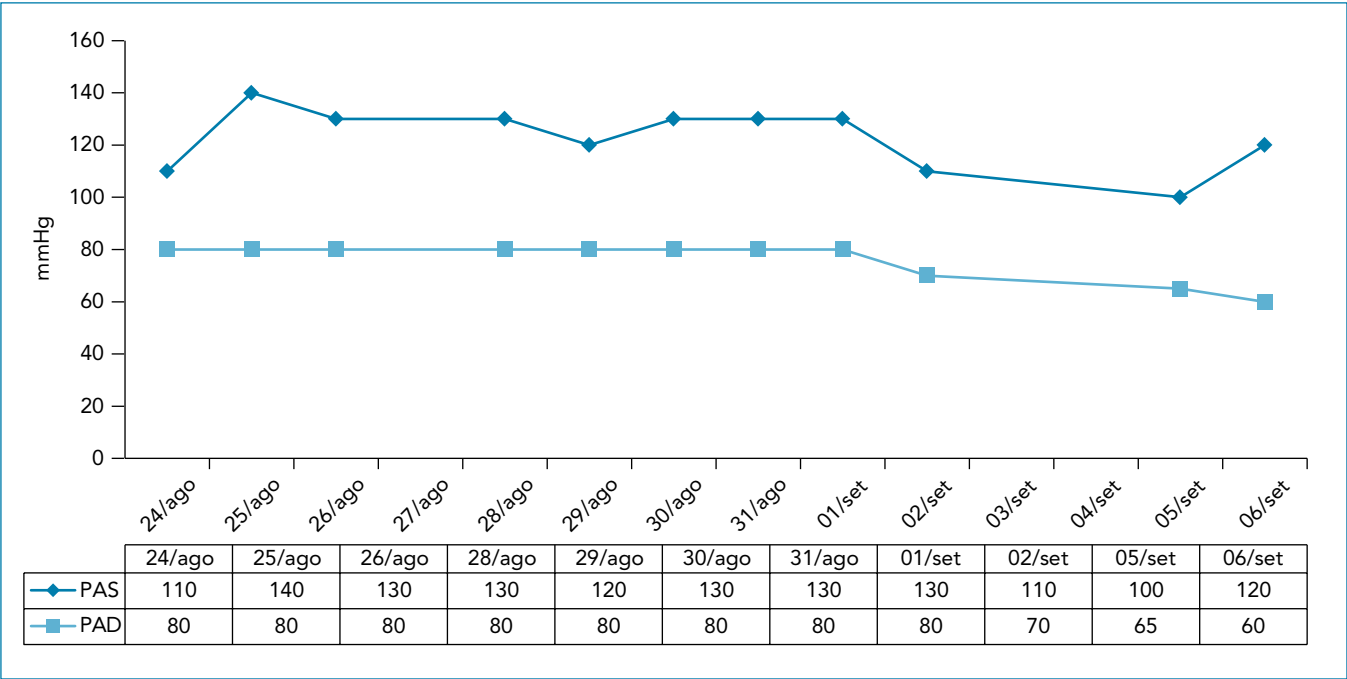


Figura 2. Evolução dos níveis pressóricos de gestante com doença de Gaucher: pressão arterial sistólica (PAS) e diastólica (PAD).

Tabela 1. Busca por relatos de caso semelhantes

Base de dados	Estratégia de busca	Artigos encontrados	Artigos relacionados
MEDLINE via PubMed	("Gaucher Disease") AND "Pregnancy" ("Gaucher Disease") AND "Pregnancy" Filters: Case Reports	68	22
LILACS via BVS	Doença de Gaucher and Gestação	3	1
Repositório Institucional da UFSC	Gaucher	1	1
Repositório Institucional da UFRN	Gaucher	1	1

UFSC = Universidade Federal de Santa Catarina; UFRN = Universidade Federal do Rio Grande do Norte.

primeiro trimestre devido ao estado de saúde não favorável dessas gestantes.¹²

Um estudo publicado em 1997 discorre sobre a associação de gravidez com a DG, e não indicou aborto terapêutico na ausência de citopenia grave recorrente ou outras complicações da afecção. Foi observada maior necessidade de transfusões de hemoderivados, seja durante o parto via alta ou via baixa, após dequitação. Os autores reiteram que essas pacientes apresentam poucas intercorrências durante o ciclo gravídico puerperal e em relação ao binômio materno-fetal. Em contrapartida, é imperativa a monitoração hematológica rigorosa e correção imediata de quaisquer alterações hematimétricas.¹³

Em 2010, foi relatado o manejo anestésico, sem intercorrências, de uma paciente com DG tipo I, com indicação de resolução obstétrica por via alta, corroborando a indicação da via de parto exclusivamente pelo obstetra responsável.¹⁴

Em sequência ao parto, durante período puerperal, é válido ressaltar que os casos descritos na literatura não contraindicam o uso do imiglucerase durante o aleitamento materno, desde que se mantenha a vigilância ativa dos parâmetros hematimétricos da mãe.¹⁵

Quanto ao seguimento, o consenso brasileiro para o tratamento de DG preconiza:⁷

- Reposição enzimática com imiglucerase a cada duas semanas;
- Seguimento trimestral ou semestral com hemograma completo, fosfatase ácida total e enzimas hepáticas;
- Avaliação volumétrica hepática e esplênica, anualmente;
- Densitometria óssea ou avaliação radiológica do esqueleto, anualmente.

CONCLUSÃO

A associação de gestação e doença de Gaucher em geral não leva a alterações graves durante o ciclo gravídico-puerperal.¹⁶ As pacientes geralmente apresentam diagnóstico prévio desse distúrbio hematológico e apresentam-se estáveis no momento da concepção. É notório que o tratamento com imiglucerase deve ser continuado e que os dados hematimétricos devem ser constantemente avaliados.

Os maiores cuidados são observados do início do trabalho de parto ao puerpério imediato em razão das perdas sanguíneas inerentes ao parto, cuja via é definida por indicação obstétrica, e por segurança, com níveis plaquetários superiores a 50.000/mm³, recomendado pela literatura. A reposição enzimática também não é contraindicada durante o aleitamento materno.

REFERÊNCIAS

1. Ferreira CS, Silva LR, Araújo MJB, Tannús RK, Aoki WL. Doença de Gaucher – uma desordem subdiagnosticada [Gaucher Disease – an underdiagnosed disorder]. Rev Paul Pediatr. 2011;29(1):122-5.
2. Ferreira JS, Ferreira VLPC, Ferreira DDC. Estudo da doença de Gaucher em Santa Catarina [Study of Gaucher disease in Santa Catarina]. Rev Bras Hematol Hemoter. 2008;30(1):5-11.
3. Lacerda LMWG. Biochemical and molecular genetic studies on Gaucher disease in Portugal: The N370S glucocerebrosidase gene mutation [Tese]. Porto: Universidade do Porto; 1998.
4. Pinto R, Caseiro C, Lemos M, et al. Prevalence of lysosomal storage diseases in Portugal. Eur J Hum Genet. 2004;12(2):87-92.
5. Chaves RG. Rastreamento populacional para Doença de Gaucher em Tabuleiro do Norte-Ceará. [Dissertação]. Natal: Universidade Federal do Rio Grande do Norte; 2011.
6. Chaves RG, Coelho JC, Michelin-Tirelli K, et al. Successful screening for Gaucher disease in a high-prevalence population in Tabuleiro do Norte (northeastern Brazil): a cross-sectional study. JIMD Rep. 2011;1:73-8.
7. Martins AM, Lobo CL, Sobreira EAP, et al. Tratamento da doença de Gaucher: um consenso brasileiro [Gaucher disease treatment: a Brazilian consensus]. Rev Bras Hematol Hemoter. 2003;25(2):89-95.
8. Krasnewich DM, Sidransky E. The lysosomal storage diseases. In: Goldman L, Schafer AI, editors. Goldman's Cecil medicine. 24th ed. Philadelphia: Elsevier; 2012. p. 1357-9.
9. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Especializada. Guia para o uso de hemocomponentes. Brasília: Editora do Ministério da Saúde; 2010.

10. British Committee for Standards in Haematology and Blood Transfusion Task Force. Guidelines for the use of platelet transfusions. *Br J Haematol*. 2003;122(1):10-23.
11. Santos FAG, Andrade VM, Miranda VR. O uso do misoprostol para indução do parto de feto vivo [The misoprostol use in labor initiation with live fetus]. *Femina*. 2009;37(8):433-6.
12. Bromberg YM, Toaff R, Diengott D. Pregnancy and Gaucher's disease. *Br Med J*. 1953;2(4839):761-3.
13. Pinto J, Segura E, Ribeiro S, Amaral R. Manejo anestésico en embarazada con enfermedad de Gaucher tipo I. *Revista Española de Anestesiología y Reanimación*. 2010;57(4):243-4. Disponível em: http://apps.elsevier.es/watermark/ctl_servlet?_f=10&pidet_articulo=90211828&pidet_usuario=0&pcontactid=&pidet_revista=344&ty=94&accion=L&origen=zonadelectura&web=www.elsevier.es&lan=e s&fichero=344v57n04a90211828pdf001.pdf. Acessado em 2016 (29 abr).
14. Boufettal H, Quessar A, Jeddaoui Z, et al. Grossesse et maladie de Gaucher. *Journal de Gynécologie Obstétrique Et Biologie de La Reproduction*. 2014;43(5):397-400. Disponível em: <http://www.em-consulte.com/article/891970/article/grossesse-et-maladie-de-gaucher>. Acessado em 2016 (29 abr).
15. Brito Santana I, Soares L, Cardoso MC, et al. Doença de Gaucher na gravidez [Gaucher's disease in pregnancy]. *Acta Médica Portuguesa*. 1997;10(5):391-3. Disponível em: <http://www.actamedicaportuguesa.com/revista/index.php/amp/article/view/2438/1853>. Acessado em 2016 (29 abr).
16. Morales de Machín A, Méndez K, Bracho A, Chacín J. Enfermedad de Gaucher Tipo I y embarazo: diagnóstico molecular. *Rev Obstet Ginecol Venezuela*. 2014;74(3):210-6.