

Enfermedad de Gaucher y embarazo

Drs. Gidder Benítez, Carlos Bermúdez, Nora Medina, Otto Paredes, María Peraza, Alfonso de Conno

Hospital Universitario de Caracas

RESUMEN: Presentamos una paciente de 30 años, II gesta, I para, con enfermedad de Gaucher de 17 años de evolución, quien ingresó al Hospital Clínico Universitario de Caracas con embarazo de 35 semanas y trombocitopenia. Recibió transfusiones de concentrados plaquetarios. A las 37 semanas se atiende parto vaginal obteniendo recién nacido masculino, vivo a término. Presentó hematoma gigante de la episiorrafia; la evolución al drenaje fue satisfactoria. Se realiza una revisión y análisis de la literatura sobre el tema.

Palabras clave: Enfermedad de Gaucher. Enfermedad de depósito. Embarazo.

SUMMARY: We present a 30 year-old woman, IIG, IP with Gaucher's disease diagnosed 17 years before, 35 weeks of pregnancy and thrombocytopenia. She received platelets transfusion. At 37 weeks of gestation a male infant was delivered vaginally. After it, was successfully drained a giant hematoma in repair episiotomy. We present a review of the current literature regarding Gaucher's disease.

Key words: Gaucher's disease. Storage disease. Pregnancy.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Gaucher es una lipidosis multisistémica, caracterizada por alteraciones hematológicas, organomegalia y afección ósea (1). Aunque su incidencia es muy baja, es la más común de las enfermedades de depósito lisosomal y el defecto genético más frecuente en judíos Ashkenazi (2).

Esta enfermedad es el resultado de una deficiencia de la hidrolasa lisosomal β -glucosidasa, la cual es determinada por un gen ubicado en el cromosoma 1 (q21 a q31).

El defecto causa la acumulación progresiva de glucolípidos no degradados, principalmente glucosilceramida en las células del sistema retículo endotelial.

Existen tres subtipos clínicos, los cuales se heredan en forma autosómica recesiva (1-3).

Tipo 1: forma adulta o no neuropática.

Es la más frecuente, tiene una edad de aparición variable, desde la infancia hasta la adultez tardía; pero la mayoría presenta síntomas en la adolescencia, estos incluyen epistaxis, fatiga crónica, hepatomegalia, esplenomegalia, dolor óseo y ocasionalmente compromiso respiratorio. Los pacientes con síntomas desde la primera década de la vida, tienen retardo del crecimiento y el pronóstico de la enfermedad es malo (3-5).

Otros son descubiertos en forma fortuita y tienen un curso benigno.

Tipo 2: forma infantil o neuropática aguda.

Es menos frecuente y se caracteriza por un rápido deterioro neurológico con compromiso visceral extenso, ocurriendo la muerte a los 2 años de edad, generalmente por complicaciones respiratorias (3).

Tipo 3: forma juvenil o neuropática subaguda.

Tiene manifestaciones clínicas intermedias entre

Trabajo presentado en el XVII Congreso Nacional de Obstetricia y Ginecología. Caracas 28 de febrero al 03 de marzo de 2000.

Recibido: 16-06-00

Aceptado para publicación: 21-08-00

los tipos 1 y 2, generalmente se inicia en la infancia y la muerte ocurre entre los 10 y 15 años de edad. La afección neurológica comienza tarde y es menos severa que en el tipo 2 (3).

Las pacientes con enfermedad de Gaucher pueden presentar durante el embarazo incremento de la tasa de aborto, mayor anemia y trombocitopenia y en el puerperio hemorragias e infecciones (6).

Hasta hace 5 años, los problemas ginecológicos y obstétricos de las pacientes con esta enfermedad habían recibido sólo una atención escasa; la literatura publicada no era ginecológica y los reportes obstétricos eran tan limitados que no permitían establecer conclusiones firmes (7-9).

Todo lo anterior nos motivó a presentar este caso de una patología poco frecuente en nuestro medio.

Descripción del caso

Paciente de 30 años de edad, II gesta, I para, con embarazo de 35 semanas, enfermedad de Gaucher de 17 años de evolución y antecedente de esplenectomía hace 7 años, quien ingresó al Servicio de Obstetricia del Hospital Universitario de Caracas por presentar trombocitopenia.

Exámenes de laboratorio: hematología Hb: 10 g/dl, hematocrito: 32% glóbulos blancos: $8\,200 \times \text{mm}^3$ N: 65%, L: 34%, plaquetas: $30\,000 \times \text{mm}^3$. VDRL: no reactivo. HIV: negativo.

Grupo sanguíneo: O Rh +

Ecosonograma: embarazo simple de 35 semanas.

Control fetal: reactivo.

Perfil biofísico: 10 puntos.

Recibió transfusiones de concentrados plaquetarios manteniendo el conteo en $90\,000 \times \text{mm}^3$.

A las 37 semanas de gestación, inicia el trabajo de parto, se atiende parto vaginal, obteniendo recién nacido masculino, vivo, peso 2 940 g y midió 50 cm. En el puerperio inmediato presenta hematoma gigante de la episiorrafia, la evolución posterior al drenaje y a la transfusión 2 U de concentrado globular, fue satisfactoria, egresando a los 7 días.

DISCUSIÓN

La enfermedad de Gaucher tipo I es 30 veces más frecuente en judíos ashkenazi, tiene una incidencia de 1: 1 000 nacimientos y 1 de cada 18 es portador (3).

El hallazgo patológico es la presencia de las células de Gaucher en el sistema retículo endotelial,

éstas miden 20 a 100 μm de diámetro y tienen aspecto de papel arrugado debido a la acumulación intracitoplasmática de sustratos no degradados (10).

El diagnóstico debe sospecharse en todo paciente que presente gingivorragia, visceromegalia inexplicable y dolor óseo. El aspirado de médula ósea y los especímenes de biopsia usualmente revelan la presencia de las células de Gaucher, como ocurrió con esta paciente. Sin embargo, el diagnóstico debe ser confirmado por la medición de la actividad de la β -glucosidasa en leucocitos aislados o cultivo de fibroblastos (1,3,6,11).

En las poblaciones con alta prevalencia se realizan determinaciones empleando técnicas de reacción en cadena de polimerasa para conocer a los individuos heterocigotos (1,11).

El diagnóstico prenatal puede realizarse midiendo la actividad enzimática en cultivo de las células de líquido amniótico (12).

Los aspectos ginecológicos y obstétricos de las pacientes con enfermedad de Gaucher habían sido estudiados en forma limitada. En 1957, Teton y Treadwell (7) sugerían que estas pacientes presentaban mayor incidencia de infertilidad, abortos espontáneos y muerte neonatal. En años más recientes, se demostró que estas pacientes presentan mayor riesgo de aborto y sangrado durante el embarazo y el parto (11).

En 1955, Granovsky – Grisaru y col. (11) evaluaron 102 embarazos en 53 pacientes y encontraron que todas tenían anemia y trombocitopenia; 75% logró llegar al término de la gestación y 24,5% terminaron en aborto espontáneo. La vía del parto fue determinada por indicación obstétrica. Del total de pacientes con parto vaginal, 21,31% presentó sangrado genital posparto que ameritó transfusión de concentrado globular, en contraste con 77,7% de las pacientes a las que se les realizó cesárea.

Nuestro caso no tuvo sangrado genital abundante, sin embargo, presentó un hematoma gigante en la episiorrafia, que requirió la transfusión de dos unidades de concentrado globular.

Otros riesgos que presentan estas pacientes, aunque en menor grado, son las infecciones posparto debido a la esplenectomía o a una quimiotaxis defectuosa de los neutrófilos y las crisis óseas con necrosis avascular (11).

El tratamiento incluye transfusiones, esplenectomía parcial o total, analgésicos, procedimientos ortopédicos y colocación de prótesis articulares (1,4,13,14). El trasplante de médula ósea también ha sido una alternativa terapéutica, pero la morbi-

mortalidad de este procedimiento limita su uso (1,3).

La terapia enzimática de reemplazo con extracto purificado de placenta alglucerasa (genzyme Inc, Cambridge, Mass.) o la forma recombinante, imiglucerasa, es el tratamiento de elección y ha mostrado ser seguro y efectivo en niños y adultos (6,15-17).

Las pacientes embarazadas tratadas con bajas dosis de alglucerasa o imiglucerasa (30 U/kg peso por mes, administradas tres veces a la semana EV) han llegado al término de la gestación sin complicaciones. No se han detectado malformaciones en los niños y todos han tenido un desarrollo somático y psicomotor adecuado (16).

A pesar de no recibir terapia enzimática de reemplazo, esta paciente no presentó complicaciones obstétricas. Sin embargo, este sería el tratamiento ideal.

No encontramos en la literatura nacional reportes de esta enfermedad durante el embarazo.

REFERENCIAS

1. Beutler E. Gaucher disease. *N Engl J Med* 1991;325:1354-1360.
2. Zimran A, Sorge J, Gross E, Beutler E. Prediction of the clinical course of Gaucher's disease by identification of the mutation on the DNA level. *Lancet* 1989;2:349-352.
3. McGovern M. Lysosomal storage diseases. En: *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 13ª edición. Madrid: McGraw Hill; 1994.p.2408-2417.
4. Sotelo N, López J. Enfermedad de Gaucher. *Bol Med Hosp Infant Méx* 1982;39:113-120.
5. León S, Socorro Z, Guzmán D. Enfermedad de Gaucher tipo 1. Reporte de un caso. *Med Interna Méx* 1997;13:301-304.
6. Fasouliotis SJ, Ezva Y, Shenker JG. Gaucher's disease and pregnancy. *Am J Perinatol* 1998;15:311-318.
7. Teton JB, Treadwell NC. Gaucher's disease in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1957;74:1363-1366.
8. Goldblatt J, Beughton P. Obstetrical aspects of Gaucher's disease. *Br J Obstet Gynaecol* 1985;92:145-149.
9. Zimran A, Elstein D, Kannal R, Hadas-Halpern I, Levy Lahad E. Low dose enzyme replacement therapy for Gaucher's disease: Effects of age, sex, genotipe and clinical features on response to treatment. *Am J Med* 1994;97:3-13.
10. Cotran R, Kunar V, Robbins S. *Patología estructural y funcional*. Madrid: McGraw-Hill 1995.p.153-155.
11. Granovsky-Grisaru S, Aboulafia Y, Horowitz M, Abrahamov A, Zimran A. Gynecologic and obstetric aspects of Gaucher's disease: A survey of 53 patients. *Am J Obstet Gynecol* 1995;172:1284-1290.
12. Zimran A, Elstein D, Abrahamov A, Kuhl W, Brown KH, Beutler E. Prenatal molecular diagnosis of Gaucher disease. *Prenat Diagn* 1995;15:1185-1188.
13. Bonsanto M, Sánchez T, Sánchez A, Natera C. Enfermedad de Gaucher. *Med Interna* 1996;12:187-189.
14. Gomis J, Rojas R, Sáez A, Pinto M, Mansin N. Enfermedad de Gaucher: presentación de un caso. *Bol Hosp Univ Caracas* 1992;22:19-22.
15. Aggio C, Fernandez V, Marcilesa M. Terapia de reemplazo enzimático en la enfermedad de Gaucher tipo 1. *Medicina* 1994;54:140-144.
16. Elstein D, Granovsky-Grisaru S, Rabinowitz R, Kannai R, Abrahamov A, Zimran A. Use of enzyme replacement therapy for Gaucher's disease during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1997;177:1509-1512.
17. Friedman B, Vaddi K, Preston C, Mahon E, Cataldo J, Mc Pherson JM. A comparison of the pharmacological properties of carbohydrate remodeled recombinant and placental derive β -glucosidase. Implications for clinical efficacy in treatment of Gaucher's disease. *Blood* 1999;93:2807-2816.

“Alonzo Ruiz Moreno. Pionero de la cirugía obstétrica en Venezuela”

“Ruiz Moreno llegó a tener una clientela muy extendida: desde las clases más necesitadas, que a veces viajaban de pueblos y caseríos lejanos para verse con él, hasta las familias pudientes de la región que lo preferían a los otros galenos. Atendía casos de todas las especialidades, como era costumbre en esa época, pero sentía más entusiasmo cuando curaba accidentados o heridos o cuando atendía parturientas.

El 11 de marzo de 1793 se había redactado en Caracas un “Arancel extrajudicial”, que fijaba los honorarios de los médicos y cirujanos y asombra ver que allí se incluyera la operación cesárea, estipulada en cuatro pesos, pues en la misma Europa, en esos años, dicha intervención se ejecutaba rarísimas veces y más que todo *post-mortem*. En España, la operación cesárea, en madre viva, nunca suscitó entusiasmo en los cirujanos y se puede decir que no tuvo aplicación hasta llegar a este siglo. Sólo se practicaba, teniendo la firme aprobación de la Iglesia, al fallecer la madre, con el fin de bautizar al feto primero y ver si podía sobrevivir.

Por todas estas razones resulta algo asombroso, que parece realmente increíble, el hecho de que el doctor Alonso Ruiz Moreno practicara, en Cumaná, una operación cesárea en mujer viva, en el año 1820. La singular hazaña del médico español tiene la particularidad de que se efectuó en una pequeña población del interior de Venezuela, una ciudad de apenas 10 000 habitantes quizás muy disminuidos por diez años de guerra.

La entereza de ánimo, la vasta ilustración científica que poseía y su gran audacia quirúrgica se ponen de manifiesto en la decisión tomada. Ha debido pasar por una angustiosa lucha interna, pugna con su propia conciencia para llegar a tan drástica determinación: si no operaba, con toda seguridad la madre moriría y, posiblemente, el feto también; si operaba, la madre podría tener una muy débil esperanza de salvación y el feto mucha más. Al fin, ante el cuadro desesperado que presentaba la parturienta, sabiendo que no había otra solución posible, resolvió operar previo el consentimiento del esposo y de la paciente.

...Sin anestesia alguna, como se acostumbraba en aquel tiempo... Ruiz Moreno abrió el vientre materno, fue un éxito parcial quirúrgicamente, si es que puede llamarse así: la madre falleció a las 48 horas de operada, posiblemente de hemorragia interna y *shock* quirúrgico; pero el feto fue extraído vivo y en buenas condiciones generales teniendo una existencia prolongada: bautizado con el nombre de Rafael Nonato Badía Olivera, permaneció en su ciudad nativa hasta el año 1900, cuando murió a los ochenta años de edad, apreciado por todos y tenido como un personaje especial por las circunstancias que señalaron su nacimiento.

Ruiz Moreno... Falleció en su retiro de la Campiña el día 15 de julio de 1833. Fue enterrado en la Iglesia Parroquial de Santa Bárbara, en el cercano pueblo de Río Caribe... los restos de ese destacado galeno... pueden considerarse definitivamente perdidos”. (Fortique JR. Alonzo Ruiz Moreno. Pionero de la cirugía obstétrica en Venezuela. Maracaibo: Tipografía Mundo; 1999).