



PROGRESOS de OBSTETRICIA Y GINECOLOGÍA

www.elsevier.es/pog



CASO CLÍNICO

Evolución clínica y paraclínica de 9 embarazos en 4 pacientes con enfermedad de Gaucher tipo 1 en el servicio de hematología de un hospital docente asistencial



Ivan Alfredo Perdomo Amar* y María Helena Solano Trujillo

Departamento de Hematología, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud, Hospital San José, Bogotá, Colombia

Recibido el 26 de marzo de 2014; aceptado el 3 de abril de 2014

Disponible en Internet el 19 de julio de 2014

PALABRAS CLAVE

Enfermedad;
Gaucher;
Embarazo;
Imiglucerasa;
Terapia de reemplazo

KEYWORDS

Disease;
Gaucher;
Pregnancy;
Imiglucerase;
Replacement therapy

Resumen

Objetivo: Describir la evolución clínica y paraclínica de las pacientes embarazadas con enfermedad de Gaucher tipo 1.

Sujetos y métodos: Pacientes que ingresaron en el servicio de hematología con diagnóstico de enfermedad de Gaucher tipo 1 y embarazo.

Resultados: Todas las pacientes se clasificaron de alto riesgo. Se presentaron 9 embarazos en 4 pacientes; 7 venían recibiendo terapia de reemplazo enzimático cuando quedaron embarazadas y continuaron su aplicación, una lo suspendió 8 meses antes presentando agudización a nivel hematológico.

Conclusiones: El embarazo no debería contraindicarse en enfermedad estable. La terapia de reemplazo no debería interrumpirse, ni suspenderse, ya que disminuye las complicaciones.

© 2014 SEGO. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Clinical and paraclinical course in nine pregnancies in four patients with Gaucher disease type 1 in the hematology department of a teaching hospital

Abstract

Objectives: To describe the clinical presentation and course in a group of pregnant women with Gaucher disease type 1.

Subjects and methods: Pregnant women admitted to our hematology service with a medical diagnosis of Gaucher disease type 1.

Results: All patients were classified as high risk. We describe 9 pregnancies in 4 patients: 7 were on enzyme replacement therapy before the pregnancy and continued to receive this therapy

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: ivapera0001@hotmail.com (I.A. Perdomo Amar).

throughout the pregnancy; 1 patient discontinued therapy 8 months previously and had a hematological exacerbation.

Conclusions: Pregnancy should not be contraindicated in patients with stable disease. Enzyme replacement therapy should not be interrupted or suspended because it decreases complications.

© 2014 SEGO. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

La enfermedad de Gaucher (EG) se produce por un error en el metabolismo de la enzima lisosomal beta-glucosidasa, la cual induce el depósito de material glucolípido no degradado en órganos ricos en células del sistema mononuclear macrófago, alterando el funcionamiento y produciendo el posterior daño¹⁻⁴. El embarazo puede exacerbar la enfermedad existente o provocar la aparición de nuevas manifestaciones⁵⁻⁸. El uso de la terapia de reemplazo enzimático (TRE) ha demostrado reducir las complicaciones asociadas al embarazo, pero sin tener evidencia por ser una enfermedad de baja prevalencia^{5,6,8,9}. Este estudio describe la evolución clínica, la paraclínica, las características demográficas, las comorbilidades, las complicaciones y el comportamiento de los parámetros de seguimiento antes y después del embarazo. Así mismo se determina si la TRE influyó en la disminución de las complicaciones.

Métodos

Diseño del estudio

Reporte de casos, se incluyeron las pacientes embarazadas con diagnóstico de EG tipo 1 que tuvieron un seguimiento desde el año 2000 hasta junio de 2013 en un hospital docente asistencial. El estudio se desarrolla bajo principios éticos derivados de la declaración de Helsinki y bajo la normatividad colombiana regida por la resolución 8430 de 1993 del Ministerio de Salud. Se realizó un análisis de tipo descriptivo de la información. La base de datos se realizó en Excel[®] 2010. Se utilizaron frecuencias absolutas y relativas, medidas de tendencia central y de dispersión como métodos estadísticos utilizados para el análisis.

Resultados

Se documentaron 4 pacientes, todas de alto riesgo, de raza mestiza, y sin consanguinidad. Presentaron 9 embarazos, 7 recibieron TRE con imiglucerasa, los otros 2 no recibieron reemplazo. Cuatro recibieron consejería genética y fueron programados. Se realizó vigilancia estricta en conjunto con obstetricia de alto riesgo. El compromiso inicial y las características demográficas están reflejadas en la [tabla 1](#). Las características del embarazo y del recién nacido figuran en las [tablas 1 y 2](#). La respuesta al tratamiento se observa en la [tabla 3](#). Una tenía hipotiroidismo controlado con el tratamiento. Ninguna desarrolló neoplasias.

Paciente 1

Paciente con antecedente de hermano con EG tipo 1. Remitida en el año 2000, con 30 semanas de embarazo para estudio de trombocitopenia (88.000 plt/ μ l). Se realizó estudio de médula ósea observando células de Gaucher, en esa época existía limitación al acceso de la prueba, la cual se efectuó un año después. Parto por cesárea programada. Inició 26 meses después TRE, presentando obesidad como efecto secundario requiriendo ajuste de la dosis. En el año 2005 presentó su segundo embarazo sin complicaciones. El tercer embarazo fue en el 2010, requirió estudios genéticos por sospecha de malformaciones, las cuales fueron descartadas. Todos los recién nacidos presentaron problemas respiratorios, el primero neumonía asociada con vaginitis y los otros taquipnea transitoria del recién nacido, complicaciones no relacionadas con la enfermedad, si no con la vía del parto según concepto de obstetricia. Recibió bisfosfonato desde el año 2006 al 2007.

Paciente 2

Valorada en el año 2003 por el servicio de hematología. Los síntomas y hallazgos físicos sugerían enfermedad de depósito, la cual fue confirmada con actividad de beta-glucosidasa en leucocitos. Inició TRE a los 33 años, con adecuada tolerancia. En el año 2005 y 2007 presentó su primero y segundo embarazo sin complicaciones.

Paciente 3

Valorada en el año 1999 por el servicio de hematología. Por sospecha de osteomielitis fue intervenida quirúrgicamente documentando en patología células de Gaucher. Inició TRE con adecuada tolerancia. En el año 2006 y 2011 presenta su primero y segundo embarazo sin complicaciones.

Paciente 4

En el año 2006 ingresa por epistaxis y equimosis. El hemograma mostraba pancitopenia y los estudios imagenológicos visceromegalias sugestivas de la enfermedad, estableciéndose el diagnóstico. Inició TRE con adecuada tolerancia. El primer embarazo fue en el año 2009, sin complicaciones. El segundo embarazo fue en el año 2012, ingresa en la semana 33, con controles prenatales inadecuados. Llevaba 12 meses sin tratamiento, ingresó con anemia, dolores óseos y visceromegalias indicando actividad clínica, por lo que se

Tabla 1 Características demográficas

Caso	EdadDx	Genotipo	Compromiso al diagnóstico	Edad Emb	Duración TRE antes del embarazo	Dosis imiglucerasa	Efectos adversos	Complicaciones	Parto	Puerperio
1	23 a	N370S/L44P	Anemia, trombocitopenia, esplenomegalia, hepatomegalia	23 a	NR	NR	No	Ninguna	Cesárea programada	Normal
				28 a	40 meses	47 U/kg c/15 d	No	Ninguna	Cesárea iterativa	Normal
				33 a	96 meses	48 U/kg c/15 d	No	Ninguna	Cesárea iterativa	Normal
2	24 a	N370S/Y313H	Esplenectomizada a los 9 años (1981). Reemplazo de cadera izquierda (1995). Dolor óseo, anemia, hepatomegalia, osteopenia, lesiones líticas, necrosis avascular fémur derecho, deformidad en Erlenmeyer	35 a	15 meses	53 U/kg c/15 d	No	Ninguna	Cesárea. Reemplazo de cadera	Normal
				37 a	38 meses	47 U/kg c/15 d	No	Ninguna	Cesárea iterativa. Reemplazo de cadera	Normal
3	9 a	N370S/P221X	Anemia, trombocitopenia, dolor óseo, osteomielitis, hepatomegalia, esplenomegalia	16 a	79 meses	50 U/kg c/15 d	No	Ninguna	Vaginal	Normal
				21a	138 meses	103 U/kg c/30 d	No	Ninguna	Cesárea distocia presentación	Normal
4	17 a	Desconocido	Pancitopenia equimosis, epistaxis, hepatomegalia, esplenomegalia, osteopenia, hipertensión pulmonar leve	20 a	46 meses	47 U/kg c/15 d	No	Ninguna	Vaginal	Normal
				23 a	Recibió 63 meses. Suspendió 12 meses antes	48 U/kg c/15 d	No	Ninguna	Vaginal	Normal

Dx: diagnóstico; Emb: embarazo; NR: no recibió; TRE: terapia de reemplazo enzimático.

Tabla 2 Características del recién nacido

Caso	Sexo	Presentación	Peso	Talla	Apgar	Periodo neonatal	Tiempo de lactancia	Crecimiento y desarrollo
1	F	Cefálica	3.150 g	52 cm	10	Neumonía, RGE	24 meses	Normal a 13 años
	M	Cefálica	3.500 g	49 cm	10	Dificultad respiratoria	24 meses	Normal a 8 años
	M	Cefálica	3.605 g	50 cm	10	Dificultad respiratoria	18 meses	Normal a 3 años
2	F	Cefálica	3.020 g	50 cm	10	Normal	NR	Normal a 8 años
	M	Cefálica	2.700 g	51 cm	10	Normal	NR	Normal a 5 años
3	M	Cefálica	3.740 g	52 cm	10	Normal	3 meses	Normal a 6 años
	M	Cefálica	3.100 g	49 cm	10	Normal	0 meses	Normal a 2 años
4	M	Cefálica	3.100 g	51 cm	10	Normal	NR	Normal a 4 años
	M	Cefálica	3.700 g	52 cm	10	Normal	NR	Normal a 6 meses

reinicia TRE. El parto fue a término y sin complicaciones. Recibió bisfosfonatos desde el año 2009 al 2010.

Discusión

La EG¹⁰ se produce por la infiltración de células ricas en material glucolipídico no degradado llevando a la aparición de síntomas que alteran la calidad y ponen en alto riesgo la vida de las personas^{1,2}. Desde la introducción en el año 1991 de la TRE se dio un importante avance en el tratamiento, mejorando la calidad de vida, la cual se vio reflejada en las pacientes embarazadas, permitiéndoles tener gestaciones similares a la población general^{4,5,11-13}. El embarazo representa una carga fisiológica adicional y significativa para las mujeres con EG^{5,7,9,14}; esta puede exacerbar la enfermedad existente o llevar a la aparición de nuevas manifestaciones clínicas^{5,15}. La anemia y la trombocitopenia pueden empeorar; la hepatosplenomegalia interferir con el normal crecimiento del feto^{5,9,15}; y la enfermedad ósea, incrementar el riesgo de crisis de dolor, osteonecrosis y fracturas^{5,9,16}. Un mejor conocimiento de la enfermedad, de su forma transmisión, consejería genética, vigilancia obstétrica, posibilidades de diagnóstico prenatal y, la existencia de un tratamiento efectivo han modificado el manejo y seguimiento durante el embarazo^{2,4,11,17-19}. En una revisión de la literatura realizada por 13 expertos que incluyeron 8 estudios, se describió un total de 398 embarazos con EG, de estos, 42 recibieron TRE. Encontraron una reducción en la incidencia del aborto (9,5 vs. 17,1%), de la hemorragia en el parto (4,9 vs. 32,2%), de la hemorragia en el posparto (1,6 vs. 6,4%), en los episodios de dolor óseo (3,8 vs. 14,1%), crisis de dolor (1,9 vs. 5,4%), visceromegalia (1,9 vs. 5,4%), y descenso en la hemoglobina (ninguno vs. 3,3%), que fueron mayores en las no tratadas, concluyendo que la TRE disminuye las complicaciones asociadas con el embarazo¹⁵. Las pacientes que presentamos en nuestro reporte fueron 4, con un total de 9 embarazos, en 3 con el genotipo N370S^{20,21}. Siete embarazos continuaron la TRE con imiglucerasa, tolerándola adecuadamente, cursando con embarazos normales, sin progresión de la enfermedad y sin presentar complicaciones. Los 2 embarazos que no recibieron TRE tenían actividad de la enfermedad a nivel hematológico, visceral y óseo. Tres de los recién nacidos presentaron complicaciones respiratorias, uno asociado a neumonía y los otros 2 relacionados con la vía del parto. Todos presentaron peso normal, sin

malformaciones y con adecuado neurodesarrollo hasta la fecha²².

La imiglucerasa es una medicación categorizada dentro del grupo farmacológico de las terapias enzimáticas, a pesar de estar categorizada en clase C¹⁵, se ha utilizado con seguridad durante el embarazo, demostrado un claro beneficio frente a la suspensión^{6,9,15}, por lo tanto su uso debería continuarse de acuerdo a las normas internacionales^{4,5,11-13,19}.

La lactancia no está contraindicada en las pacientes que están bajo TRE; los estudios han demostrado la desnaturalización de la medicación por las enzimas digestivas. Se deben tomar las medidas de vigilancia cuando hay lactancia mayor a 6 meses, dado que se ha observado desmineralización ósea que lleva a exacerbación de la enfermedad^{23,24}, como se observó en uno de nuestros casos.

Por ser una enfermedad de alta complejidad debe ser manejada en centros con experiencia, y por un grupo multidisciplinario con el objetivo de disminuir la probabilidad de complicaciones que puedan afectar a la madre o al hijo^{5,11,13,16}.

En conclusión, en los casos evaluados se muestran mujeres embarazadas con TRE previa por varios meses, con metas terapéuticas alcanzadas y estables. La mayoría de los embarazos fueron planeados, sin embargo las pacientes deben ser educadas para planear las gestaciones. En nuestro reporte la TRE fue bien tolerada, no suspendida, sin afectación fetal ni del desarrollo de los hijos, al igual que lo observado en las series publicadas, mostrando el beneficio de la terapia.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes y que todos los pacientes incluidos en el estudio han recibido información suficiente y han dado su consentimiento informado por escrito para participar en dicho estudio.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

Tabla 3 Respuesta a la terapia de reemplazo enzimático

Caso	Objetivo terapéutico de TRE al año	Objetivo terapéutico de TRE a los 2 años	Objetivo terapéutico de TRE a los 5 años	Progresión posterior al embarazo	Respuesta antes del embarazo	Respuesta al año del nacimiento	
1	Óptima	Subóptima	Óptima	1	Dolor óseo y crisis de dolor	Se diagnosticó en la semana 30	Recibió TRE a los 26 meses del diagnóstico
				2	No	Subóptima	Óptima
				3	No	Óptima	Óptima
2	Óptima	Óptima	No determinada Alcanzó objetivo a nivel de la hemoglobina, plaquetas. Estabilidad compromiso óseo. Faltó reporte imagenológico y bioquímico	1	No	Óptima	Óptima
				2	No	Óptima	No determinada
3	No determinada. Alcanzó objetivo a nivel de la hemoglobina, plaquetas. Aumento compromiso óseo. Faltó uniformidad de lectura imagenológica. Faltó reporte bioquímico	No determinada. Alcanzó objetivo a nivel de la hemoglobina, plaquetas. Aumento compromiso óseo. Faltó uniformidad de lectura imagenológica. Faltó reporte bioquímico	Óptima	1	No	Óptima	Óptima
				2	No	Óptima	Óptima
4	No determinada. Alcanzó objetivo a nivel plaquetario, óseo y bioquímico. No alcanzó objetivo en la hemoglobina. Falta uniformidad de lectura imagenológica	Óptima	Desconocida	1	No	Óptima	Óptima No determinada por no seguimiento
				2	Desconocido	Enfermedad activa: pancitopenia, hepatomegalia, esplenomegalia	No determinada por no seguimiento

TRE: terapia de reemplazo enzimático.

Financiación

Trabajo financiado por recursos propios.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Agradecimientos

Agradecimiento a mis profesores de hematología por el apoyo en la realización del trabajo de investigación, así mismo a mi asesora de metodología. Asociación Colombiana de Pacientes con Enfermedades de Depósito Lisosomal.

Bibliografía

1. Elstein D, Abrahamov A, Hadas-Halpern I, Zimran A. Gaucher's disease. *Lancet*. 2001;358:324–7.
2. Mehta A. Epidemiology and natural history of Gaucher's disease. *Eur J Intern Med*. 2006;17 Suppl:S2–5.
3. Guggenbuhl P, Grosbois B, Chalès G. Gaucher disease. *Joint Bone Spine*. 2008;75:116–24.
4. Giraldo P, Grupo de Trabajo de las Guías de Actuación. Guidelines for type 1 Gaucher's disease. *Med Clin (Barc)*. 2011;137 Suppl 1:S55–60.
5. Granovsky-Grisaru S, Belmatoug N, vom Dahl S, Mengel E, Morris E, Zimran A. The management of pregnancy in Gaucher disease. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2011;156:3–8.
6. Elstein D, Granovsky-Grisaru S, Rabinowitz R, Kanai R, Abrahamov A, Zimran A. Use of enzyme replacement therapy for Gaucher disease during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 1997;177:1509–12.
7. Granovsky-Grisaru S, Aboulafia Y, Diamant YZ, Horowitz M, Abrahamov A, Zimran A. Gynecologic and obstetric aspects of Gaucher's disease: A survey of 53 patients. *Am J Obstet Gynecol*. 1995;172:1284–90.
8. Sakarelou N, Kosmaidou Z, Mesogitis S, Dimitriou E, Michelakakis H. Pregnancy in Gaucher disease. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 1999;83:113–4.
9. Elstein Y, Eisenberg V, Granovsky-Grisaru S, Rabinowitz R, Samueloff A, Zimran A, et al. Pregnancies in Gaucher disease: A 5-year study. *Am J Obstet Gynecol*. 2004;190:435–41.
10. Zhang M, Zhu C, Jacomy A, Lu LJ, Jegga AG. The orphan disease networks. *Am J Hum Genet*. 2011;88:755–66.
11. Giraldo P, Roca M. Therapeutic targets in Gaucher's disease. *Med Clin (Barc)*. 2011;137 Suppl 1:S46–9.
12. Pastores GM, Weinreb NJ, Aerts H, Andria G, Cox TM, Giralto M, et al. Therapeutic goals in the treatment of Gaucher disease. *Semin Hematol*. 2004;41 Suppl 5:S4–14.
13. Weinreb NJ, Aggio MC, Andersson HC, Andria G, Charrow J, Clarke JT, et al. Gaucher disease type 1: Revised recommendations on evaluations and monitoring for adult patients. *Semin Hematol*. 2004;41 Suppl 5:S15–22.
14. Ayhan A, Tuncer ZS, Simsek H. Gaucher's disease and pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 1996;66:69–70.
15. Zimran A, Morris E, Mengel E, Kaplan P, Belmatoug N, Hughes DA, et al. The female Gaucher patient: The impact of enzyme replacement therapy around key reproductive events (menstruation, pregnancy and menopause). *Blood Cells Mol Dis*. 2009;43:264–88.
16. Roca Espiau M. Bone disease in Gaucher's disease. *Med Clin (Barc)*. 2011;137 Suppl 1:S23–31.
17. Gort L, Coll MJ. Diagnosis, biomarkers and biochemical alterations in Gaucher's disease. *Med Clin (Barc)*. 2011;137 Suppl 1:S12–6.
18. Zimran A. How I treat Gaucher disease. *Blood*. 2011;118:1463–71.
19. Giraldo P, Latre P. Current treatment for Gaucher's disease and new prospects. *Med Clin (Barc)*. 2011;137 Suppl 1:S50–4.
20. Pocovi M. Molecular basis of treatment in Gaucher's disease. *Med Clin (Barc)*. 2011;137 Suppl 1:S32–8.
21. Alfonso Palacín P, Pocovi M. Genetics of Gaucher's disease. Genotype-phenotype correlation. *Med Clin (Barc)*. 2011;137 Suppl 1:S17–22.
22. Capablo Liesa JL, de Cabezón AS, Alarcia Alejos R, Ara Callizo JR. Clinical characteristics of the neurological forms of Gaucher's disease. *Med Clin (Barc)*. 2011;137 Suppl 1:S6–11.
23. Starzyk K, Richards S, Yee J, Smith SE, Kingma W. The long-term international safety experience of imiglucerase therapy for Gaucher disease. *Mol Genet Metab*. 2007;90:157–63.
24. Sekijima Y, Ohashi T, Ohira S, Kosho T, Fukushima Y. Successful pregnancy and lactation outcome in a patient with Gaucher disease receiving enzyme replacement therapy, and the subsequent distribution and excretion of imiglucerase in human breast milk. *Clin Ther*. 2010;32:2048–52.