

Síndrome de Ehlers-Danlos e Gravidez: Relato de Caso

Ehlers-Danlos Syndrome and Pregnancy: A Case Report

Marcelo Luís Nomura, Fernanda Garanhani de Castro Surita, Mary Angela Parpinelli

RESUMO

A síndrome de Ehlers-Danlos é doença do tecido conjuntivo cuja associação com a gestação é extremamente rara, mas com complicações potencialmente fatais no ciclo gravídico-puerperal, como roturas vasculares e intestinais. Pode estar associada a dor e frouxidão articular na mulher; quanto às alterações gestacionais, há risco maior de prematuridade, secundária a rotura prematura de membranas e/ou insuficiência cervical. Roturas e inversões uterinas também podem estar associadas a esta síndrome. Neste artigo, descrevemos o caso de uma grávida de 23 anos, com síndrome de Ehlers-Danlos tipo III, com evolução pré-natal favorável, sem complicações fetais e bom resultado perinatal.

PALAVRAS-CHAVE: Síndrome de Ehlers-Danlos. Complicações da gravidez. Prematuridade.

Introdução

A síndrome de Ehlers-Danlos (SED) é distúrbio do tecido conjuntivo com uma gama bastante variável de apresentações clínicas. A prevalência é bastante variável, de 1:5000 a 1:150000 habitantes. Esta ampla variação na prevalência relatada se deve a maior ou menor suspeição diagnóstica, a identificação de novos subtipos e a relatos de casos que podem excluir quadros mais leves ou mais graves não diagnosticados¹.

A SED tem herança autossômica dominante na maioria dos casos. Portanto, o risco de transmissão é de 50%. Raros casos de herança recessiva e recessiva ligada ao X também ocorrem². Há dez tipos diferentes de SED, cada uma com diferentes fenótipos, tipos de herança e diferentes anormalidades bioquímicas e moleculares.

A SED caracteriza-se por hiperextensibilidade da pele, hipermobilidade articular, luxações, cicatrizes atróficas, pele friável e equimoses. Histologicamente, as anormalidades se localizam nas fibrilas de colágeno, com alterações em vários pontos da biossíntese³.

Mutações específicas dos genes que codificam os tipos I, III e V de colágeno determinam a classificação da SED em dez síndromes clínicas distintas. Os tipos mais comuns são os tipos I, II e III, que se caracterizam por hipermobilidade articular e cutânea, pele friável e cicatrizes atróficas (tipos I e II) e hipermobilidade articular, dor e luxações (tipo III). Entre trinta a cinquenta por cento dos casos de SED clássica (tipos I e II) são causadas pela redução das cadeias de alfa-pró-colágeno e os outros casos são causados por mutações dominantes negativas que alteram a auto-agregação de fibrilas heterotípicas de colágeno³. A forma cifoescoliótica (tipo VI) é causada pela deficiência de hidroxilação dos resíduos de lisina e prolina das cadeias de pró-colágeno (deficiência da lisil-hidroxilase).

Na forma vascular, não ocorre a formação da estrutura de tripla hélice e a secreção de colágeno tipo III, que é importante componente das paredes arteriais e intestinais. Mutações dominantes que impedem a clivagem de terminais NH₂- e COOH- do colágeno na matriz extracelular causam a artrocalasia (tipos VIIa e VIIb), caracterizada por escoliose, fragilidade cutânea e hipermobilidade articular grave; mutações recessivas causam a dermatosparaxe (tipo VIIC), que se caracteriza por fragilidade cutânea grave e cutis laxa. Interações entre as fibrilas e a célula podem envolver diretamente os colágenos e as proteínas da matriz extracelular³.

O diagnóstico de SED é baseado fundamentalmente nos achados clínicos e história familiar;

Centro de Atenção Integral à Saúde da Mulher - Divisão de Obstetrícia - Departamento de Tocoginecologia - Faculdade de Ciências Médicas - Universidade Estadual de Campinas
Correspondência
Marcelo Luís Nomura
Rua Alexander Fleming, 101
Cidade Universitária Zeferino Vaz
13084-881 - Campinas - SP
Fone: (19) 3788-9304 - Fax: (19) 3788-9304
e-mail: mlnomura@unicamp.br

a análise molecular pode evidenciar mutações e específicas de genes da síntese de colágeno, auxiliando no aconselhamento genético, mas não é realizada de rotina, exceto em protocolos de pesquisa.

A biópsia de pele e cultura de fibroblastos também evidenciam as anormalidades na morfologia das fibrilas de colágeno. Estas alterações, em última instância, seriam as responsáveis pela redução da tensão do tecido conjuntivo, seja ele cutâneo, articular, visceral, corneano, periodontal ou vascular²³.

Várias complicações clínicas e obstétricas estão associadas à SED, porém a real incidência destas complicações é difícil de estimar, uma vez que na literatura encontramos, em sua grande maioria, relatos de casos. Muitos dos casos com desfechos mais graves ou mais leves não são sequer diagnosticados, o que faz com que haja grande variação das estatísticas de prevalência. Complicações obstétricas comuns, como rotura prematura de membranas, sangramentos, lacerações de canal de parto e roturas uterinas raramente levam à suspeita diagnóstica de SED pelo obstetra. Neste artigo, descrevemos um caso de SED e gravidez, e apresentamos breve revisão das principais complicações obstétricas associadas à SED.

Descrição do Caso

D.R.M.S., 23 anos, G2P0A1 (espontâneo), natural de Santiago de Cuba, procedente de Campinas. Apresentava diagnóstico de síndrome de Ehlers-Danlos desde a infância. Iniciou seguimento pré-natal em 21 de dezembro de 1999, com 13 semanas de gravidez, comparecendo a 15 consultas no ambulatório de Pré-Natal Especializado do CAISM/UNICAMP. Não apresentou intercorrências clínicas ou obstétricas durante a gravidez. Foi realizada avaliação reumatológica e genética para confirmação do diagnóstico de SED tipo III. Ao exame físico, apresentava hiper mobilidade articular generalizada, associada a lordose acentuada e dor, achados estes considerados compatíveis com SED tipo III ou hiper mobilidade. Solicitada avaliação das disciplinas de Cardiologia e Cirurgia Vascular, e por meio de ecocardiografia e ecografia abdominal, foram excluídas alterações cardíacas e de grandes vasos. No dia 27 de junho de 2000, com 39 semanas e 3 dias de gestação, apresentou amniorrexe precoce, evoluindo espontaneamente, em um período de 8 horas, para parto normal com episiotomia médio-lateral direita sob anestesia local. O recém-nascido pesou 3.360 g, com 49 cm de estatura, índices de Apgar de 1º e 5º

minuto de 8 e 10, respectivamente, e idade calculada pelo método de Capurro de 40 semanas. A dequitação placentária e o quarto período transcorreram sem anormalidades. Compareceu à consulta de revisão pós-parto no dia 9 de agosto de 2000, no 43º dia de puerpério, em aleitamento exclusivo, com puerpério remoto normal. Foi inserido DIUT de cobre por opção da paciente. Retornou no 60º dia pós-parto para revisão de DIU e orientação para seguimento no ambulatório de planejamento familiar. A avaliação clínica neonatal não evidenciou nenhum achado sugestivo de SED no recém-nascido.

Discussão

A maioria dos estudos sobre SED e gravidez é retrospectivo, constituídos de séries de casos ou relatos de casos. A prevalência na gravidez é estimada em 1:150000 gestantes³. A média de idade de aparecimento da primeira complicação em mulheres portadoras de SED é de 20 anos, e a expectativa de vida é de 48 anos. Há, portanto, o risco de diagnóstico tardio de a suspeita ser levantada somente após o aparecimento de eventos graves. A gravidez pode ser o primeiro evento com risco de complicações nessas mulheres, principalmente a rotura uterina, as rupturas intestinais e, com mais gravidade, as rupturas vasculares.

Ainda é duvidoso se a gravidez coincide com a idade de risco de aparecimento da primeira complicação, ou se a própria gestação é o fator desencadeante². Em série recente, em que se compararam 246 gestações em 66 mulheres portadoras de SED com 33 mulheres com 107 gestações com pelo menos um recém-nascido afetado, não se observou diferença na taxa de abortamento antes da 16ª semana entre os grupos. As ocorrências de apresentações fetais anômalas, lacerações de canal de parto, retardo de cicatrização perineal e hemorragia pós-parto foram mais frequentes no grupo de mulheres portadoras de SED. A incidência de dor pélvica, instabilidade e sinfisiolise foi elevada (26%) em todas as mulheres com SED, exceto nas portadoras do tipo I (hiper mobilidade articular e cutânea e cicatrizes atróficas). Ocorreu um caso de rotura intestinal após parto vaginal no grupo das mulheres afetadas⁴.

Em outra série de 68 mulheres portadoras de SED, a taxa de abortamento foi de 28,9%. Em 95 gestações, ocorreram 22 partos prematuros (23,1%); 8,4% dos partos foram cesarianas e 14,7% das mulheres apresentaram hemorragias anteparto ou intraparto⁵.

Em análise de 220 pacientes portadores de SED tipo IV (tipo vascular, caracterizado por hiperextensibilidade de pequenas articulações, fragilidade cutânea e rupturas vasculares ou uterinas) e de 199 parentes afetados, realizada nos Estados Unidos e na Suíça, observou-se que, de 81 mulheres que engravidaram, 12 morreram durante a gestação e puerpério. Ocorreram 183 gestações no total, com 167 recém-nascidos vivos, 3 natimortos, 10 abortos espontâneos e 3 interrupções voluntárias de gestação. Cinco óbitos maternos foram causados por rotura uterina, dois por rotura de vasos durante o trabalho de parto e cinco no puerpério (até duas semanas), também por ruptura vascular. Cinco das doze mulheres que morreram eram primigestas e três eram secundigestas. A taxa de prematuridade foi de 12,4%⁴. O subtipo de SED também define o risco de complicações durante a gravidez. Assim sendo, a SED tipo IV parece estar mais relacionada a eventos adversos, especialmente roturas vasculares e intestinais, que os outros tipos, inclusive na gravidez e puerpério³, e o tipo III em geral tem uma evolução com menos complicações durante a gravidez⁸.

Os resultados perinatais estão relacionados principalmente a apresentações anômalas (de face e pélvica), que ocorrem com maior frequência nos fetos portadores, possivelmente pelo aumento da mobilidade articular e pela redução do tônus muscular, e também pela fragilidade das membranas ovulares, predispondo a rotura prematura pré-termo⁷⁸.

A incidência relatada de pé torto congênito e luxação congênita de quadril nos recém-nascidos (41 e 8, respectivamente, em 183 gestações) é maior que a esperada para a população em geral (20 por 10 mil e 7,3 por 10 mil, respectivamente)⁴, e está relacionada a fetos portadores de SED e hiper mobilidade articular intra-útero.

Em outro estudo, a taxa de prematuridade foi maior no grupo de mulheres normais com fetos portadores de SED, que no grupo de portadoras de SED (40% versus 22%)⁴. Este achado sugere que o distúrbio do tecido conjuntivo fetal possa afetar as membranas fetais e aumentar o risco de rotura prematura de membranas, que foi a condição mais frequentemente associada aos partos prematuros.

A insuficiência cervical e a rotura prematura de membranas são as principais responsáveis pelos índices de prematuridade, em torno de 20-25%, observados em gestantes portadoras da SED⁵⁹. Há relatos de casos de fetos portadores de SED com alterações do colágeno das membranas amnióticas, predispondo a rotura prematura⁸. Além disso, cerca de 80% dos casos que evoluem com trabalho de parto prematuro, rotura prematura de membranas

e parto prematuro estão associados a corioamnionite⁹. Com relação à insuficiência cervical, os dados ainda são escassos para que se chegue a uma conclusão, não havendo até o momento avaliações prospectivas de comprimento cervical ou de risco de prematuridade especificamente associada a alterações precoces do colo uterino.

Outra complicação rara está associada a alterações vasculares na coluna vertebral, como dissecções de artéria vertebral e risco de sangramentos durante punção espinhal, podendo complicar ou dificultar procedimentos anestésicos^{10,11}.

A via de parto em gestantes com SED é controversa, mas em geral segue as indicações obstétricas. A instabilidade ligamentar pélvica, a sinfisiolise e a dor crônica debilitante podem persistir ou piorar após o parto. Há tendência a considerar a cesariana a via de parto preferencial em mulheres portadoras de SED tipo IV, pelas condições clínicas graves que podem estar associadas com mais frequência¹². Não há evidências que a cesariana evite a piora dos quadros dolorosos ou de instabilidade³. No entanto, gestações repetidas poderiam acelerar a degeneração articular que acompanha especialmente a SED tipo hiper mobilidade¹³. O parto abdominal estaria então reservado para as situações mais comumente encontradas, especialmente as apresentações fetais anômalas. Também deve ser levada em consideração a disponibilidade e a possibilidade ou contra-indicação de analgesia adequada. O antecedente obstétrico e as condições físicas maternas devem ser analisadas, de modo que a melhor conduta seria individualizar a decisão sobre a via de parto, respeitando as limitações técnicas e maternas.

Quanto ao aconselhamento pré-concepcional, é importante não generalizar o risco gestacional associado à SED, uma vez que subtipos específicos são mais graves que os outros, especialmente o tipo IV. Aneurismas devem ser corrigidos cirurgicamente antes da gestação, e as portadoras de SED tipo IV devem ser aconselhadas sobre o risco de roturas vasculares e intestinais, óbito e prematuridade.

Mulheres com roturas uterinas intraparto sem causa aparente, inversão uterina na ausência de fatores de risco e apresentações fetais anômalas recorrentes em gestações subseqüentes, associadas a quadros de hiper mobilidade articular ou frouxidão cutânea, devem ser avaliadas quanto à possibilidade diagnóstica de SED. A interconsulta com um geneticista, associada à análise molecular quando possível, é fundamental para fechar o diagnóstico. Da mesma maneira, gestantes com roturas vasculares ou intestinais devem ser investigadas, para que seja possí-

vel fornecer orientações e aconselhamento genético, bem como realizar o seguimento clínico destas mulheres e seus recém-nascidos.

ABSTRACT

Ehlers-Danlos syndrome is a connective tissue disease that is rarely associated with pregnancy, but with potentially fatal complications during pregnancy and puerperium, such as vascular and intestinal ruptures. It can also be associated with joint laxity and pain in women; during pregnancy there is a greater risk of prematurity, because of premature rupture of membranes and/or cervical insufficiency. Uterine rupture and inversion can also be associated with this syndrome. In the present study, we describe the case of a pregnant woman with Ehlers-Danlos syndrome, with a favorable evolution, without fetal complications and a good perinatal outcome.

KEYWORDS: *Ehlers-Danlos syndrome. Pregnancy complications. Prematurity.*

Referências

1. Pyeritz RE. Ehlers-Danlos syndrome. *N Engl J Med* 2000; 342:730-2.
2. Pepin M, Schwarze U, Superti-Furga A, Byers PH. Clinical and genetic features of Ehlers-Danlos syndrome type IV, the vascular type. *N Engl J Med* 2000; 342:673-80.
3. Mao JR, Bristow J. The Ehlers-Danlos syndrome: on beyond collagens. *J Clin Invest* 2001; 107:1063-9.
4. Lind J, Wallenburg HC. Pregnancy and Ehlers-Danlos syndrome: a retrospective study in a Dutch population. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2002; 81:293-300.
5. Sorokin Y, Johnson MP, Rogowski N, Richardson DA, Evans MI. Obstetric and gynecologic dysfunction in the Ehlers-Danlos syndrome. *J Reprod Med* 1994; 39:281-4.
6. Snyder RR, Gilstrap LC, Hauth JC. Ehlers-Danlos syndrome and pregnancy. *Obstet Gynecol* 1983; 61:649-50.
7. Roop KA, Brost BC. Abnormal presentation in labor and fetal growth of affected infants with type III Ehlers-Danlos syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 181:752-3.
8. De Vos M, Nuytinck L, Verellen C, De Paepe A. Preterm premature rupture of membranes in a patient with the hypermobility type of the Ehlers-Danlos syndrome. A case report. *Fetal Diagn Ther* 1999; 14:244-7.
9. Parry S, Strauss JF 3rd. Premature rupture of the fetal membranes. *N Engl J Med* 1998; 338:663-70.
10. Garcia-Aguado R, Morales-Rosello J, Topassi Rosso M, Llopis JE, Granell M. Ehlers-Danlos syndrome type III and pregnancy: labor analgesia. *Ann Fr Anesth Reanim* 1997; 16:523-6.
11. Campbell N, Rosaeg OP. Anesthetic management of a parturient with Ehlers Danlos syndrome type IV. *Can J Anaesth* 2002; 49:493-6.
12. Hordnes K. Ehlers-Danlos syndrome and delivery. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1994; 73:671-3.
13. Gouffier F, Peyrol S, Attia-Sobol J, Marret H, Raudrant D, Plauchu H. Hypermobility type of Ehlers-Danlos syndrome: influence of pregnancies. *Clin Genet* 2001; 60:240-1.

*Recebido em: 14/2/2003
Aceito com modificações em: 21/10/2003*