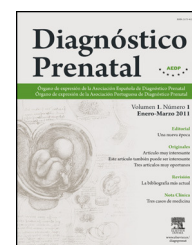


Diagnóstico Prenatal

www.elsevier.es/diagnprenat



Caso clínico

Deficiência da desidrogenase de 3-hidroxi-acil-coa de cadeia longa no feto e fígado gordo agudo da gravidez

Marisa Moreira*, Sofia Franco, Filomena Coelho, Francisco Tavares da Silva e Paulo Moura

Serviço de Obstetrícia, Hospitais da Universidade de Coimbra, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Coimbra, Portugal

INFORMAÇÃO SOBRE O ARTIGO

Historial do artigo:

Recebido a 11 de fevereiro de 2012

Aceite a 27 de janeiro de 2013

On-line a 29 de maio de 2013

Palavras-chave:

Oxidação de ácidos gordos

Deficiência da desidrogenase de

3-hidroxi-acil-coa de cadeia longa

Gravidez

Fígado gordo agudo

Keywords:

Fatty acid oxidation

Long-chain 3-hydroxyacyl-

coenzyme-A-dehydrogenase

deficiency

Pregnancy

Acute liver fat

R E S U M O

As interações materno-fetais são determinantes para a saúde materna e o desfecho perinatal. Podem ocorrer doenças hepáticas específicas da gravidez, nomeadamente no fígado gordo agudo da gravidez e síndrome *hemolysis, elevated liver enzymes and low platelets* (HELLP). Apesar de a sua etiopatogenia não estar completamente esclarecida, tem sido associada a anomalias na oxidação dos ácidos gordos pelo feto, particularmente com defeitos da oxidação de ácidos gordos de cadeia longa. Relatamos o caso clínico de uma gestação complicada por fígado gordo agudo da gravidez, na qual foi detetada a mutação 1528G>C em homozigotia no recém-nascido e em heterozigotia em ambos os progenitores. O rastreio de distúrbios da oxidação de ácidos gordos e especificamente de deficiência da desidrogenase de 3-hidroxi-acil-coa de cadeia longa (LCHAD) deve ser feito a recém-nascidos de mães que apresentem complicações na gravidez, como fígado gordo agudo da gravidez ou síndrome HELLP severo ou recorrente.

© 2012 Asociación Española de Diagnóstico Prenatal. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos os direitos reservados.

Long-chain 3-hydroxyacyl-coenzyme-A-dehydrogenase foetal deficit and acute fatty liver in pregnancy

A B S T R A C T

Maternal-foetal interactions are critical determinants of maternal health and perinatal outcome. Liver diseases uniquely related to pregnancy may develop, including acute fatty liver of pregnancy and HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes and low platelets) syndrome. Although the etiopathogenesis has not been completely elucidated, these diseases have been associated with foetal fatty oxidation disorders, particularly correlated with foetal defects of long-chain fatty oxidation. We report a clinical case of a complicated pregnancy with an acute fatty liver of pregnancy and the detection of mutation 1528G>C in the newborn's and both parents' homozygote. Screening for fatty acid oxidation disorders and specifically long-chain 3-hydroxyacyl-coenzyme-A- dehydrogenase deficiency (LCHAD) should be carried out with newborns from mothers with hepatic

* Autor para correspondência.

Correio eletrónico: marisamoreira1980@hotmail.com (M. Moreira).

2173-4127/\$ – see front matter © 2012 Asociación Española de Diagnóstico Prenatal. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos os direitos reservados.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.diapre.2013.01.003>

complications during pregnancy such as acute fatty liver of pregnancy or severe or recurrent HELLP syndrome.

© 2012 Asociación Española de Diagnóstico Prenatal. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introdução

O déficit de desidrogenase de 3-hidroxi-acil-coa de cadeia longa (LCHAD), deficiência enzimática da β -oxidação mitocondrial dos ácidos gordos de cadeia longa, é causado por um defeito genético autossômico recessivo com manifestações clínicas e gravidade variáveis.

Doenças hepáticas específicas da gravidez, como fígado gordo agudo da gravidez (FGAG) e síndrome *hemolysis, elevated liver enzymes and low platelets* (HELLP), têm sido associadas a anomalias fetais na oxidação dos ácidos gordos de cadeia longa.

Caso clínico

Primigesta, 30 anos, gravidez vigiada e de evolução normal até às 27 semanas. Casal não consanguíneo e saudável.

Internamento às 27 semanas por vômitos e intolerância alimentar. Analiticamente, apresentava marcadores de lise hepatocelular (elevação acentuada das transaminases), discreta colestase (elevação ligeira da fosfatase alcalina e bilirrubinas) e serologias para hepatites víricas negativas. Detetada, também, hipoprotrombinemia e prolongamento do tempo de protrombina. Ecografia fetal revelou estimativa de peso fetal 1100-1600 g, líquido amniótico normal, Doppler da artéria umbilical normal, perfil biofísico - 6/8 (ausência de movimentos respiratórios). O registo cardiotocográfico revelou desacelerações variáveis. Iniciou-se ciclo de corticoterapia para maturação pulmonar fetal.

Perante este quadro clínico foram admitidas como hipóteses de diagnóstico: FGAG, colestase gravídica, síndrome HELLP, hepatite tóxica ou hepatite autoimune.

Por doença materna grave e estado fetal não tranquilizador, decidiu-se cesariana. O recém-nascido (RN), com 1120 g e índice de Apgar 4/9/9, foi internado na Unidade de Cuidados Intensivos de Recém-Nascidos até D36. Durante o internamento, o RN apresentou glicémias e função hepática normais. O diagnóstico precoce - «Teste do Pézinho» - para rastreio de hipotireoidismo e doenças metabólicas foi realizado a D17 e, por suspeita de déficit LCHAD ou proteína trifuncional mitocondrial, repetido a D28, tendo o estudo molecular revelado homozigotia para a mutação 1528G>C, no exão 15 do gene HADHA. Desde o diagnóstico, foram administrados ao RN suplementos de L-carnitina. Teve alta a D53 orientado para vigilância em consulta externa de doenças metabólicas.

A puérpera apresentou melhoria clínica e analítica. O estudo molecular do casal revelou serem portadores, em heterozigotia, da mesma mutação que a filha.

Numa gestação subsequente foi realizada amniocentese, para diagnóstico molecular pré-natal de déficit LCHAD. O resultado revelou a presença da mutação 1528G>C no exão 15 em heterozigotia (feto apenas portador). Nesta gravidez, a

avaliação hepática pré-natal foi sempre normal, terminando numa cesariana a termo, com RN saudável.

Discussão

É reconhecido que um largo espectro de doenças hepáticas pode ocorrer na grávida, nomeadamente pré-eclâmpsia, eclâmpsia, FGAG e síndrome HELLP. Achados clínicos e patológicos sugerem que estas entidades, com presença de esteatose hepática, podem compartilhar uma etiopatogenia comum^{1,2}.

Nas complicações hepáticas maternas da gravidez, a associação mais fortemente reportada é o FGAG e a deficiência fetal de LCHAD³⁻⁵.

A via da β -oxidação mitocondrial dos ácidos gordos é a via primária pela qual se gera energia dos ácidos gordos livres para o cérebro, coração, fígado e músculo esquelético, especialmente durante os períodos de jejum, quando as reservas de glicogénio se esgotam^{5,6}. A LCHAD, uma das 3 enzimas da proteína mitocondrial trifuncional, é codificada pelos exões 11-20 dentro do gene da α -subunidade e a mutação mais prevalente, 1528G>C, herdada de forma autossômica recessiva, ocorre no exão 15 e resulta na substituição da glutamina por glutamato na posição 474 (Glu474Gln) no local de catalização^{2,7}.

A maioria das séries estima que o FGAG ocorre em aproximadamente 1/10 000 a 1/15 000 gestações e tem uma taxa de mortalidade materna de 10-20% e uma mortalidade fetal de 23%^{1,3}. Mas, porque nem todas as mulheres com fetos afetados por deficiência LCHAD ou outros distúrbios da β -oxidação de ácidos gordos sofrem complicações na gravidez, é provável que fatores não identificados, genéticos ou não genéticos, sejam necessários para desencadear estas complicações⁶.

As grávidas heterozigóticas são geralmente assintomáticas até que a capacidade do seu fígado para metabolizar os ácidos gordos livres seja excedida, no caso reportado, às 27 semanas, por acumulação de metabolitos produzidos pelo feto homozigótico³.

A história natural do FGAG, ocorrendo predominantemente no terceiro trimestre, é a evolução para uma coagulopatia de consumo, com hemorragias e falência hepática fulminante, se a gravidez não for interrompida. O tratamento, tal como no caso apresentado, consiste em terminar a gravidez, com rápida recuperação após o parto. Em caso de lesão irreversível, poderá ser necessário o transplante hepático^{1,3}.

Um estudo mostrou maior incidência de complicações perinatais em fetos com deficiência LCHAD; no entanto, não clarifica se o aumento de morbidade e mortalidade está relacionado com a deficiência LCHAD em si ou com a gravidade da doença materna¹. Depois de um episódio de FGAG, a mulher deve ser informada do risco de recidiva e ter vigilância pré-natal adequada na gravidez subsequente, clínica e laboratorialmente, com vigilância quinzenal a partir do terceiro trimestre, permitindo, assim, um diagnóstico de recidiva de FGAG em grávidas assintomáticas e sua referência atempada⁸.

Um casal de portadores deste defeito genético tem um risco de 25% de ter um filho afetado pela doença e a taxa de recorrência de doença hepática materna é de 15 a 25%, devendo ser orientado para uma consulta de aconselhamento genético. O diagnóstico pré-natal, por biópsia das vilosidades coriônicas ou por amniocentese, permite a identificação do feto com deficiência LCHAD, mas é questionável a legitimidade da interrupção médica da gravidez^{1,3,4}.

No que respeita à criança, a deficiência LCHAD na infância resulta frequentemente, quando não tratada, em morte nos primeiros meses de vida, daí que o diagnóstico precoce seja crucial, como no presente caso clínico^{3,9-11}. Em Portugal, a deficiência LCHAD é uma das metabolopatias cujo rastreio está incluído no programa nacional de diagnóstico precoce desde 2005. O tratamento consiste em evitar o jejum prolongado, para que o organismo não tenha de recorrer à oxidação dos ácidos gordos para obter energia e também numa dieta adequada com baixo aporte de ácidos gordos de cadeia-longa e rica em ácidos gordos de cadeia-média e, eventualmente, suplementos de carnitina^{3,2}.

Conflito de interesses

Os autores declaram não haver conflito de interesses.

BIBLIOGRAFIA

1. Strauss AW, Bennett MJ, Rinaldo P, Sims HF, O'Brien LK, Zhao Y, et al. Inherited long-chain 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase deficiency and a fetal-maternal interaction cause maternal liver disease and other pregnancy complications. *Semin Perinatol.* 1999;23:100-12.
2. Sims HF, Brackett JC, Powell CK, Treem WR, Hale DE, Bennett MJ, et al. The molecular basis of pediatric long chain 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase deficiency associated with maternal acute fatty liver of pregnancy. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1995;92:841-5.
3. Bellig LL. Maternal acute fatty liver of pregnancy and the associated risk for long-chain 3-hydroxyacyl-coenzyme A dehydrogenase (LCHAD) deficiency in infants. *Adv Neonatal Care.* 2004;4:26-32.
4. Gutiérrez Junquera C, Balmaseda E, Gil E, Martínez A, Sorli M, Cuartero I, et al. Acute fatty liver of pregnancy and neonatal long-chain 3-hydroxyacyl-coenzyme A dehydrogenase (LCHAD) deficiency. *Eur J Pediatr.* 2009;168:103-6.
5. Moczulski D, Majak I, Mamczur D. An overview of beta-oxidation disorders. *Postepy Hig Med Dosw (Online).* 2009;63:266-77.
6. Matern D, Hart P, Murtha AP, Vockley J, Gregersen N, Millington DS, et al. Acute fatty liver of pregnancy associated with short-chain acyl-coenzyme A dehydrogenase deficiency. *J Pediatr.* 2001;138:585-8.
7. Blish KR, Ibdah JA. Maternal heterozygosity for a mitochondrial trifunctional protein mutation as a cause for liver disease in pregnancy. *Med Hypotheses.* 2005;64:96-100.
8. Bacq Y, Assor P, Gendrot C, Perrotin F, Scotto B, Andres C. [Recurrent acute fatty liver of pregnancy]. *Gastroenterol Clin Biol.* 2007;31:1135-8.
9. Lund AM, Skovby F, Vestergaard H, Christensen M, Christensen E. Clinical and biochemical monitoring of patients with fatty acid oxidation disorders. *J Inherit Metab Dis.* 2010;33:495-500.
10. Ibdah JA, Dasouki MJ, Strauss AW. Long-chain 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase deficiency: Variable expressivity of maternal illness during pregnancy and unusual presentation with infantile cholestasis and hypocalcaemia. *J Inherit Metab Dis.* 1999;22:811-4.
11. Hamosh A. Long-chain 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase deficiency. OMIM. www.ncbi.nlm.gov/omim/609016 [consultado 20 Jan 2011].