

VERA LÚCIA PAES CAVALCANTI FERREIRA

**ESTUDO DA DOENÇA DE GAUCHER
EM SANTA CATARINA.**

FLORIANÓPOLIS - SC

2003

VERA LÚCIA PAES CAVALCANTI FERREIRA

**ESTUDO DA DOENÇA DE GAUCHER
EM SANTA CATARINA.**

**Dissertação apresentada à Universidade
Federal de Santa Catarina, para a obtenção
do título de Mestre em Ciências Médicas.**

Coordenador do curso: Prof. Dr. Armando José d'Acamora

Orientador: Prof. Dr. Jovino dos Santos Ferreira

Co-orientadora: Prof. Dra. Janice Carneiro Coelho

Florianópolis

2003

**“A arte da vida consiste em fazer da
vida uma obra de arte”**

Mahatma Gandhi

Ao Jovino e nossos filhos,

Maria Leonor, David e Bráulio,

pela alegria de compartilharmos

a vida.

AGRADECIMENTOS

Aos pacientes com doença de Gaucher e familiares, que no anonimato foram os protagonistas e a motivação permanente deste estudo.

Aos colegas Ricardo Pires, Clarice Bissani, Roberto Henrique Heinisch e Roberto Zílio, pelo apoio incondicional dispensado nesta pesquisa.

Aos pesquisadores Janice Carneiro Coelho, Maria Luíza Pereira, Kristiane Michelin e Roberto Rozenberg, pela colaboração essencial na investigação laboratorial destes pacientes.

À equipe da Genzyme do Brasil, pelo apoio técnico-científico.

Aos servidores do Hospital Universitário, particularmente dos Serviços de Pediatria, Hematologia e Hemoterapia, pelo auxílio na assistência destes pacientes.

Ao orientador, professor Dr. Jovino dos Santos Ferreira, pela disponibilidade incessante e estímulo à pesquisa.

SUMÁRIO

RESUMO.....	vi
ABSTRACT.....	vii
1. INTRODUÇÃO.....	1
2. OBJETIVOS.....	5
3. MÉTODO.....	6

4. RESULTADOS.....	11
5. DISCUSSÃO.....	26
6. CONCLUSÕES.....	40
7. REFERÊNCIAS.....	41
8. NORMAS ADOTADAS.....	47
APÊNDICES.....	48
ANEXOS.....	54

RESUMO

Objetivos: Estudar as características clínicas, laboratoriais e radiológicas; demonstrar as principais mutações encontradas, relacionando-as com as formas clínicas e avaliar a resposta à terapia de reposição enzimática (TRE), nos pacientes com doença de Gaucher (DG) em Santa Catarina. **Método:** Foram estudados e acompanhados 10 pacientes com DG no Hospital Universitário de Florianópolis, no período compreendido entre 1998 e 2003, após a obtenção do consentimento informado e a confirmação diagnóstica da doença pela dosagem da enzima beta-glicosidase em leucócitos de sangue periférico. A pesquisa das principais mutações foi realizada em amostras de sangue e de mucosa oral. **Resultados:** Houve um discreto predomínio do gênero masculino (60%). A média de idade ao diagnóstico foi de 19,6 anos. Quatro pacientes eram crianças e seis adultos. Um paciente era negro e nenhum era judeu. DG tipo 1 foi diagnosticada em 80% dos casos, tipo 2 em 20%. Quatro pacientes tiveram história familiar de DG. Hepatomegalia e

esplenomegalia foram às manifestações clínicas mais comuns (ambas 80%). Anemia e trombocitopenia estiveram presentes em 100% dos casos. História de dores ósseas foram relatadas por 75% dos pacientes com DG tipo 1. Os alelos mutantes encontrados foram N370S e L444P, sendo a mutação N370S (60%) a mais freqüente. Independente do número de infusões da imiglucerase, houve um aumento dos níveis de hemoglobina, com uma média de acréscimo de 1,2g/dl, em todos os pacientes com DG tipo 1. **Conclusões:** DG tipo 1 é a forma clínica mais comum. Anemia, trombocitopenia, hepatoesplenomegalia e osteopenia, associadas à deficiência enzimática da beta-glicosidase são as características mais freqüentes dos pacientes com DG em Santa Catarina. O alelo N370S é o mais freqüente e está relacionado com o tipo 1. O alelo L444P em homozigose sugere letalidade precoce. O estudo do genótipo auxilia no suporte clínico e no aconselhamento genético. TRE é segura e efetiva para a DG tipo 1.

Palavras-chaves: doença de Gaucher, lipidoses, glucocerebrosidase, genótipo.

ABSTRACT

Objectives: To study clinical, laboratorial and radiological features; to demonstrate the principal mutations found, relating them with the clinic forms and to analysis the response of enzyme replacement therapy (ERT) in patients with Gaucher disease (GD) in the state of Santa Catarina. **Method:** There were studied and followed-up 10 patients with GD at the “Hospital Universitário” from Florianópolis, between 1998 and 2003, after the obtainment of the informed consent and diagnosis confirmation of disease by dosage of enzyme beta-glucosidase in peripheral blood leukocytes. The analysis of principal mutations was done by samples of blood and oral mucous. **Results:** There was a discreet predominancy of male gender (60%). The mean age of enzyme diagnose was 19.6 years old. Four patients were children and six, adults. One patient was black and there was not any Jewish patient. Type 1 GD was diagnosed in 80% of the cases, type 2 in 20%. Four patients had family history for GD. Hepatomegaly and splenomegaly were the most common clinical manifestations (both 80%). Anemia and thrombocytopenia were present in 100%. History of bone pain were reported by 75% of patients type 1 GD. The mutant alleles found were N370S and L444P, and the mutation N370S (60%) was the most common. Independent of imiglucerase infusions number, there was improvement of hemoglobin level, with a mean increase of 1.2 g/dl, in all patients with type 1 GD. **Conclusions:** Type 1 GD is the most common clinical form. Anemia, thrombocytopenia, hepatosplenomegaly and osteopenia, associated with deficiency enzyme of beta-glucosidase are the most frequent features of patients with GD in the State of Santa Catarina. The allele N370S is the most frequent and it is associated with the type 1. The allele L444P in homozygosity suggests early lethality. The genotype analysis helps in the clinical support and genetic counseling. ERT is safety and effective for type 1 GD.

Key-words: Gaucher disease, lipidoses, glucocerebrosidase, genotype.

1. INTRODUÇÃO

A doença de Gaucher (DG) foi a primeira doença de armazenamento lisossomal descrita e também é a lipidose mais freqüentemente encontrada.¹⁻⁴ Em 1882, em sua tese de doutorado intitulada *De L'epithelioma primitif de la rate (hypertróphie idiopathique de la rate sans leucémie)*, pela Universidade de Paris, Phillipe Charles Ernest Gaucher^{apud5} descreveu a doença pela primeira vez em uma paciente que apresentava aumento de fígado e baço.

É caracterizada pela deficiência hereditária da atividade da enzima lisossomal glucocerebrosidase (ou beta-glicosidase), que hidrolisa o glicocerebrosídeo glucosilceramida em glicose e ceramida.⁵⁻¹⁰

O glicocerebrosídeo é um metabólico intermediário na síntese e degradação do complexo glicoesfingolípido. Encontra-se presente em todas as membranas celulares, resultando principalmente da decomposição dos leucócitos e glóbulos vermelhos senescentes.^{5,9} É predominantemente degradado pelas enzimas intralisossomais das células da linhagem do sistema retículo endotelial (monócitos/macrófagos).¹⁰

Nos indivíduos com a DG, a deficiência da enzima glucocerebrosidase induz ao acúmulo do glicolípido não digerido, levando às alterações histológicas, que são especialmente evidenciadas nos órgãos ricos em elementos do sistema imunológico monocítico-fagocitário, como fígado, baço, linfonodos e medula óssea. As células de Gaucher são histiócitos grandes (20 a 100 micra de diâmetro), que apresentam citoplasma volumoso e vacuolizado, preenchido pelo depósito de glicocerebrosídeo e com estruturas tubulares estriadas, que dão o aspecto característico de “lenço de papel amassado“. Seu núcleo é excêntrico e deslocado para a periferia, pelo excesso de lipídio. As células de Gaucher têm uma sobrevivência longa.⁹

A DG é transmitida por herança autossômica recessiva e definida pela presença de dois alelos mutantes para o gene da beta-glicosidase localizado na região q21 do cromossomo 1.¹⁰ As alterações genéticas responsáveis pela doença de Gaucher são, geralmente, mutações que resultam na substituição de um aminoácido por outro. Há também inserções e deleções, assim como recombinações por *crossing over* com o pseudogene. Desde a clonagem do gene da beta-glicosidase em 1984, já foram identificadas inúmeras mutações, sendo as mais

comuns a N370S e a L444P. Quatro alelos (N370S, L444P, 84GG, IVS2+1) constituem a maioria das mutações que causam a doença, principalmente em judeus de origem Ashkenazi e mais idosos, em virtude de manterem a tradição de se casarem com pessoas do mesmo grupo étnico.^{4,11}

A natureza multissistêmica das manifestações clínicas da doença é explicada pela infiltração progressiva das células de Gaucher nos órgãos e tecidos, nos quais estes macrófagos ingurgitados de lipídios são normalmente encontrados, ocasionando aumento e disfunção do baço e fígado, descolamento da medula óssea normal e dano ósseo levando a infartos e fraturas. Estudos recentes sugerem que as células de Gaucher armazenadas podem estimular um aumento na liberação de citocinas, tais como a interleucina (IL)-6, IL-10 e o fator de necrose tumoral, que podem, por sua vez, contribuir para a patogênese da doença.¹²

A DG foi classificada em três tipos (1, 2 e 3), tendo como base a presença e a gravidade de envolvimento neurológico. O tipo 1 ou não neuropático (adulto) é a forma mais comum da doença correspondendo a 99% dos casos e é especialmente prevalente entre os judeus Ashkenazi com uma incidência de cerca de 1:450 indivíduos e de cerca de 1:40.000 na população geral. O tipo 2 ou forma não neuropática aguda (infantil) é caracterizado pelo início precoce e rapidamente progressivo dos sintomas na infância (entre quatro e seis meses) e pelo acentuado comprometimento neurológico. O tipo 3 ou neuropático subagudo (juvenil) é caracterizado pelo início dos distúrbios neurológicos no final da primeira década de vida e por uma progressão mais lenta do que a forma aguda.^{1,5,7}

O diagnóstico da DG é estabelecido por teste bioquímico que demonstra a deficiência da atividade da enzima glicocerebrosidase nos leucócitos e fibroblastos da pele cultivados, com um resultado que geralmente expressa atividade 30% menor que a normal, de acordo com a referência utilizada pelo laboratório.^{13,14} A quitotriosidase, uma enzima plasmática, geralmente encontra-se com atividade elevada nestes pacientes e pode ser utilizada como um método indireto que auxilia no diagnóstico e controle da resposta ao tratamento, diminuindo consideravelmente após a reposição enzimática.¹⁵ A demonstração de dois alelos mutantes do gene da glicocerebrosidase serve como verificação do diagnóstico.^{4,10} A biópsia de medula óssea foi muito utilizada para se determinar a presença de células de Gaucher, entretanto, as falsas células de Gaucher podem muitas vezes levar a diagnósticos errôneos, tais como leucemia mielóide crônica, leucemia mieloblástica, doença de Niemann-Pick, doença de

Hodgkin e linfoma nodular centrocítico não-Hodgkin.⁹ Assim, para o diagnóstico, é imperativo a dosagem enzimática.^{13,14}

O teste laboratorial que mede a atividade da glicocerebrosidase também pode fazer a identificação de pacientes heterozigotos para a DG. Há uma considerável sobreposição de resultados da atividade enzimática entre indivíduos normais e carreadores (heterozigotos). A detecção de heterozigotos pela análise do DNA para mutações específicas é muito mais satisfatória e tem acurácia superior como forma de prevenção da DG. O diagnóstico pré-natal pode ser feito para todos os tipos de DG com a medida da atividade da enzima beta-glicosidase nas células do líquido amniótico e em amostras de vilosidades coriônicas. Recorre-se a esta análise para identificar portadores naquelas famílias em que as mutações são conhecidas. Atualmente a DG é reconhecida como um dos erros inatos do metabolismo que pode resultar em mortalidade perinatal. *Hydrops fetalis* e alterações de pele semelhantes à ictiose podem ser manifestações perinatais. Sabe-se que a presença de determinados alelos está relacionada com o desenvolvimento de doença neurológica, portanto pode-se prever a gravidade da doença com o genótipo de ambos os pais.^{10, 13,16,17}

Até o início da década de 90, o tratamento da maioria dos pacientes sintomáticos era essencialmente de suporte clínico, envolvendo o uso de analgésicos para o alívio da dor óssea e transfusões sanguíneas para a anemia. O tratamento cirúrgico com esplenectomia total ou parcial estava indicado para os casos de hepatoesplenomegalia volumosa (síndrome da ocupação abdominal com comprometimento cardiopulmonar mecânico).¹⁸ Para os problemas esqueléticos com limitação da atividade, eram utilizados os procedimentos ortopédicos como a artroplastia.¹⁸ O transplante de medula óssea era a única forma de possibilitar o fornecimento de enzima com atividade normal ao paciente com DG pelo recebimento de *stem cell* ou célula progenitora hematopoiética, que dariam origem a macrófagos e genes derivados com função normal, porém era uma opção terapêutica para pacientes de risco selecionados com doença rapidamente progressiva.^{20,21}

A reposição enzimática foi proposta pela primeira vez em 1966 para o tratamento da DG.^{13,22} A primeira experiência clínica com glucocerebrosidase purificada não modificada e derivada de placenta humana aconteceu em 1974 no *National Institutes of Health (NIH)*.^{22,23} Entretanto, o *follow-up* com este preparado foi inconsistente, porque a enzima não modificada era absorvida principalmente pelos hepatócitos e não por macrófagos.²⁴

Com os avanços tecnológicos, em 1990 foi realizado o primeiro teste com glucocerebrosidase modificada de carboidrato, derivada de placenta humana e que tinha os macrófagos como alvo, a alglucerase (Ceredase[®]). A partir de então foi possível demonstrar respostas clínicas animadoras para este tipo de pacientes. Em pacientes anêmicos, a concentração de hemoglobina aumentou a partir dos primeiros meses de terapia enzimática. Igualmente, foi observado aumento de plaquetas em pacientes esplenectomizados com trombocitopenia. A diminuição da visceromegalia foi geralmente observada após seis meses de tratamento, com um decréscimo médio de aproximadamente 20 a 25% do excesso do volume hepático. A dor óssea diminuiu gradualmente, mas as normalidades ósseas ao raio-X responderam lentamente. A ressonância magnética mostrou uma diminuição do envolvimento ósseo.^{25,26}

Muitos progressos foram feitos no campo da biologia molecular da DG e cientistas desenvolveram, a partir da técnica do DNA recombinante, uma forma de enzima, a imiglucerase (Cerezyme[®]), capaz de suprir a produção em grandes quantidades, pois o derivado de placenta humana tinha um limite de fornecimento.²⁷

Desde 1991, o tratamento baseado na Terapia de Reposição Enzimática (TRE) tem-se mostrado seguro e efetivo na doença não neuropática (tipo 1).^{26,27} Entre 1997 e 1998 o tratamento foi convertido para a nova enzima. Testes clínicos com a enzima recombinante indicaram eficácia comparável ou superior à enzima derivada de placenta.²⁷ A TRE é extremamente cara, com um custo de tratamento variando de US\$ 70.000 a US\$ 550.000 anualmente para cada paciente, dependendo do regime de dosagem utilizado.²⁸

No Brasil, o primeiro paciente foi tratado em 1994, quando o medicamento foi aceito pelo Food and Drug Administration (FDA) dos Estados Unidos da América.²⁵ Em 1998, foi iniciado o tratamento com reposição enzimática em um paciente com diagnóstico confirmado de DG no Hospital Universitário da Universidade Federal de Santa Catarina com a autorização da Secretaria Estadual de Saúde.

Este trabalho teve como finalidade estudar as características clínicas, laboratoriais, radiológicas dos pacientes com DG em Santa Catarina, diagnosticados e acompanhados no Hospital Universitário; demonstrar as principais mutações e avaliar a resposta à Terapia de Reposição Enzimática.

2. OBJETIVOS

1. Estudar as características clínicas, laboratoriais e radiológicas dos pacientes com doença de Gaucher em Santa Catarina, diagnosticados e acompanhados no Hospital Universitário Dr. Polydoro Ernani de São Thiago.
2. Demonstrar as principais mutações encontradas, relacionando-as com as formas clínicas.
3. Avaliar a resposta à Terapia de Reposição Enzimática (TRE).

3. MÉTODO

3.1 DELINEAMENTO DO ESTUDO

Estudo observacional do tipo descritivo.

3.2 CASUÍSTICA

Foram selecionados para o estudo os prontuários de pacientes com diagnóstico de doenças lisossômicas (CID-9: 272.7/8 e CID-10: E75.2) registrados no Setor de Prontuário de Pacientes (SPP) do Serviço de Arquivo Médico e Estatística (SAME) do Hospital Universitário Dr. Polydoro Ernani de São Thiago (Florianópolis – SC) no período de junho de 1998 a junho de 2003.

Critérios de inclusão

Foram incluídos no estudo os prontuários dos pacientes que reuniram critérios clínicos, anátomo-patológicos e radiológicos para o diagnóstico de DG e que tiveram o diagnóstico de DG confirmado com a dosagem da enzima glucocerebrosidase.⁵ Somente foram incluídos no estudo os pacientes que aceitaram os termos do consentimento informado (apêndice 2).

Critérios de exclusão

Foram excluídos do estudo todos os prontuários dos pacientes cadastrados com diagnóstico de DG, que não tiveram a confirmação com o estudo enzimático (dosagem da glucocerebrosidase) e dos pacientes portadores de outros tipos de doenças lisossômicas.

3.3 PROCEDIMENTOS:

A **coleta de dados** ocorreu no setor de prontuários de pacientes (SPP), localizado no Serviço de Arquivo Médico e Estatística (SAME) do Hospital Universitário Dr. Polydoro Ernani de São Thiago.

O estudo constou de um **protocolo de pesquisa** com formulários 1 e 2 (apêndice 1), além do consentimento informado (apêndice 2).

Os pacientes incluídos nesta pesquisa receberam um código (um número de um a 10) para facilitar a exposição dos resultados, mantendo-se o sigilo sobre sua identidade.

Variáveis que foram estudadas: idade, gênero, raça, etnia, município de procedência, classificação quanto ao tipo da doença⁵, dosagem da enzima glicocerebrosidase^{13,14}, genótipo⁸ (principais mutações encontradas), manifestações clínicas⁵ e laboratoriais antes e durante a TRE, estudos de imagem (Raios-X, ultra-sonografias abdominais e ressonância magnética).

Quanto à **faixa etária**, os pacientes classificados como crianças foram os que não tinham 14 anos completos e adultos a partir desta idade, utilizando-se o critério adotado pelo setor de marcação de consultas do Hospital Universitário de Florianópolis da Universidade Federal de Santa Catarina.

Quanto ao **consentimento informado** (apêndice 2), a pesquisadora fez uma explanação prévia sobre a proposta do seu trabalho aos participantes voluntários, apresentando-lhes os formulários 1 e 2 e o próprio consentimento, garantindo que as informações colhidas seriam armazenadas e documentadas cientificamente, com a finalidade de se conhecer melhor o perfil desta doença no Estado de Santa Catarina.

Diagnóstico enzimático:

Foram coletados 10ml de sangue periférico em seringa com 0,2 ml de heparina para análise da quantificação das enzimas glucocerebrosidase nos leucócitos (valores normais: 10-

45 nanomoles/hora/mg proteína) e quitotriosidase (valores normais: 8,85-132 nmol/h/mL) no plasma.^{13,14}

Diagnóstico molecular (genótipo - DNA):

Foram coletados 10ml de sangue periférico em seringa com ácido etilenodiaminotetracético (EDTA) para análise do DNA, bem como amostras de mucosa oral que foram coletadas com *swabs* e condicionadas em tubos de ensaios com meios de cultura adequados.

Essas amostras de sangue com heparina e EDTA foram condicionadas em temperatura de 4°C e imediatamente enviadas pela pesquisadora, via Sedex[®], para o Laboratório de Erros Inatos do Metabolismo do Serviço de Genética Médica do Hospital das Clínicas de Porto Alegre (RS). As amostras de mucosa oral foram enviadas para o Laboratório de Genética Molecular do Instituto de Biociências da Universidade de São Paulo (SP).

O **estudo hematológico** teve como principais variantes a dosagem da hemoglobina, a contagem do número de plaquetas e dos leucócitos antes da TRE.

Foram utilizados os seguintes critérios²⁹:

Anemia foi definida baseada no nível de hemoglobina:

≤ 12g/dl para o sexo masculino e com idade ≥ 12 anos;

≤ 11g/dl para pacientes do sexo feminino e com idade ≥ 12 anos;

≤ 10.5g/dl para crianças com idade entre 2 e 12 anos.

≤ 9,5g/dl crianças com idade entre 6 meses e 24 meses.

Trombocitopenia foi definida como uma contagem de plaquetas ≤ 120.000/mm³.

Leucopenia foi definida como uma contagem de leucócitos ≤ 4.000/mm³.

Neutropenia foi definida como uma contagem dos neutrófilos ≤ 1.500/mm³.

Pancitopenia foi definida como uma associação de anemia, trombocitopenia e leucopenia.

A **avaliação óssea** foi realizada com radiografia simples de ossos longos (principalmente fêmur) e nos casos sintomáticos indicou-se a ressonância magnética.^{29,45-6}

Avaliação clínica:

Os pacientes foram avaliados clinicamente com aferição do peso e da altura, além das medidas das visceromegalias, usando a unidade de centímetro e a linha hemiclavicular direita para o tamanho do fígado e a linha hemiclavicular esquerda para o tamanho do baço. Esta rotina foi adotada para todos os pacientes com DG antes e durante a TRE.

Avaliação fenotípica:

Os critérios utilizados pela pesquisadora para a avaliação do efeito fenotípico foram: **leve** (oligoassintomático), **moderado** (sintomas e sinais hematológicos e ortopédicos sem intervenções transfusionais e cirúrgicos) e **severo** (sintomas e sinais hematológicos de pancitopenia ou bicitopenia com necessidades de intervenções transfusionais, sintomas e sinais ortopédicos com prejuízo das funções motoras e com alterações radiológicas significantes, além de necessidade de tratamento ortopédico clínico e cirúrgico, sintomas e sinais neurológicos).

Programa de Terapia de Reposição Enzimática (TRE):

A TRE para os pacientes com doença de Gaucher teve seu início em 1998 no Hospital Universitário Dr. Polydoro Ernani de São Thiago e a condição para que estes recebam a enzima recombinante (Imiglucerase) pela Secretaria Estadual da Saúde ⁶³ é ter o diagnóstico confirmado pela demonstração da deficiência da atividade da enzima beta-glicocerebrosidase em leucócitos do sangue periférico ou fibroblastos cultivados.^{13,14}

Com o diagnóstico confirmado pela dosagem da enzima beta-glicosidase, cujos resultados expressam valores de atividade enzimática abaixo de 10% dos valores normais ⁶³, o paciente de posse de um laudo médico solicitava a abertura de um processo junto a Secretaria de Saúde para a aquisição da medicação específica (Solicitação de Medicamentos Excepcionais - SME) (em anexos).

Após a liberação da medicação, que foi entregue pela Secretaria da Saúde ao próprio paciente ou responsável, iniciou-se o tratamento no Hospital Universitário, com as infusões endovenosas, com intervalo de 15 em 15 dias, com monitoração médica. A dose inicial foi de

15 U / kg / peso, com tempo médio de infusão de 2 horas. Após a infusão, os pacientes eram liberados para o domicílio. Os pacientes com idade inferior a 14 anos receberam a infusão no Serviço de Pediatria, enquanto os com idade acima desta faixa etária o fizeram no Setor de Quimioterapia.

3.4 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados obtidos foram analisados com o auxílio dos softwares Microsoft Word[®] e Microsoft Excel[®], versão 2000.

A análise estatística do estudo levou em conta as variáveis categóricas que foram expressas em números absolutos e relativos (percentuais).

3.5 COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISAS COM SERES HUMANOS

O protocolo de pesquisa e o consentimento informado foram aprovados pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos da Universidade Federal de Santa Catarina, projeto n° 237/2002.

4. RESULTADOS

Esta pesquisa incluiu 10 pacientes com o diagnóstico de DG procedentes do Estado de Santa Catarina. O tipo neuropático subagudo não foi constatado e o tipo 1 foi o mais freqüente (Tabela 1).

TABELA 1 – Distribuição dos pacientes com DG conforme a classificação clínica, em número (n) e percentagem (%). HU, 1998/2003.

CLASSIFICAÇÃO CLÍNICA	n	%
Tipo 1 - Não neuropático	8	80
Tipo 2 – Neuropático agudo	2	20
Tipo 3 – Neuropático subagudo	0	0
TOTAL	10	100

FONTE: SPP/SAME – Hospital Universitário – UFSC.

Houve um discreto predomínio do grupo adulto no momento do diagnóstico (Tabela 2).

TABELA 2 – Distribuição dos pacientes com DG conforme o grupo etário ao diagnóstico, em número (n) e percentagem (%). HU, 1998/2003.

GRUPO ETÁRIO	n	%
Crianças (0 – 14 anos)	4	40
Adultos (> 14 anos)	6	60
TOTAL	10	100

FONTE: SPP/SAME – Hospital Universitário – UFSC.

Na figura 1, observa-se extenso envolvimento visceral em um menino com DG tipo 2, hepatoesplenomegalia volumosa e ascite, circulação portal, caracterizando hipertensão portal. O paciente apresentou também hérnia umbilical e inguinoescrotal, secundárias à síndrome da ocupação abdominal.



FIGURA 1 – Caso 1 DG tipo 2
FONTE: SPP / SAME – Hospital Universitário – UFSC.

A figura 2 mostra hepatoesplenomegalia e atrofia muscular em um lactente que apresentou a forma clínica severa da DG, tipo 2 ou neuropático agudo.

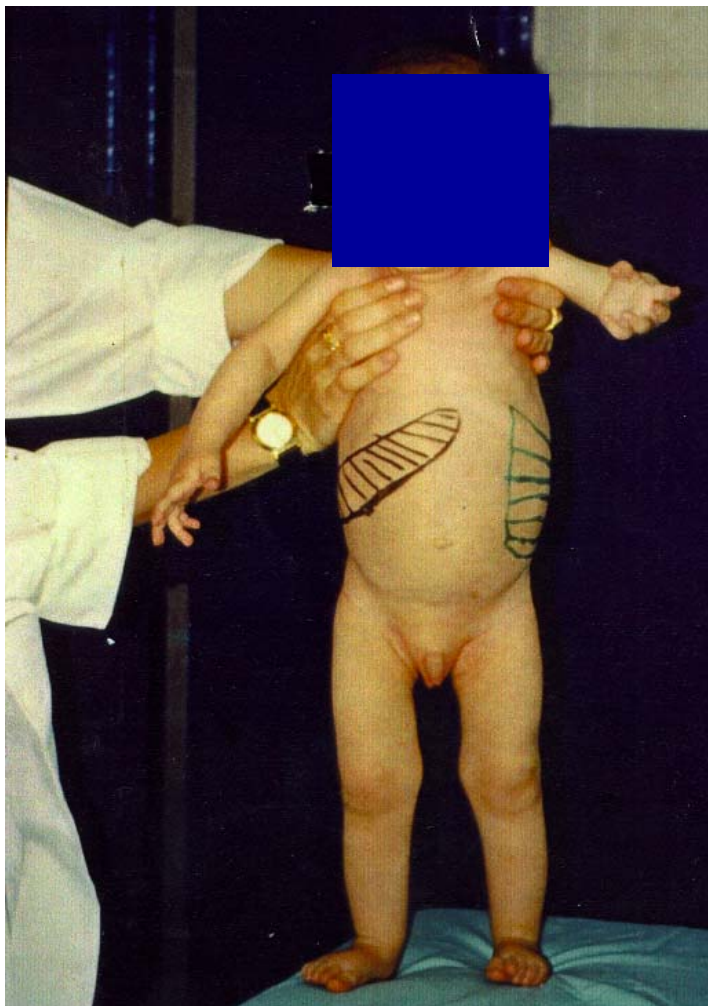


FIGURA 2 – Caso 2 DG Tipo 2

FONTE: SPP / SAME – Hospital Universitário – UFSC.

Os municípios que tiveram maior representatividade de casos com DG no Estado de Santa Catarina foram Joinville e Herval d'Oeste (Figura 3).

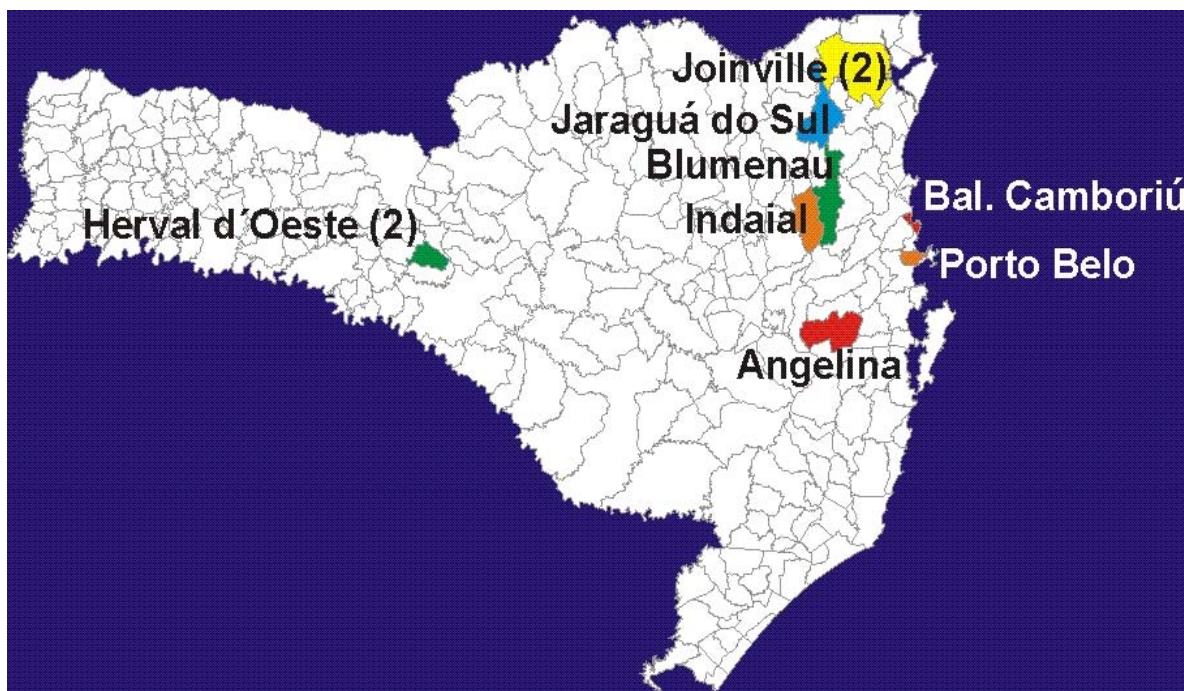


FIGURA 3 – Distribuição dos pacientes com DG conforme a procedência dos municípios de Santa Catarina. HU, 1998/2003.

FONTE: SPP / SAME – Hospital Universitário – UFSC. MAPA: www.sc.gov.br

A maioria dos pacientes teve o diagnóstico na fase adulta, com um leve predomínio do gênero masculino e apenas um paciente era negro (Tabela 3).

TABELA 3 – Distribuição dos pacientes com DG segundo idade ao diagnóstico enzimático, gênero e raça. HU, 1998/2003.

Nº CASO	IDADE	GÊNERO*	RAÇA†
1	11 meses	M	N
2	1 ano	M	B
3	4 anos	F	B
4	5 anos	M	B
5	14 anos	M	B
6	20 anos	F	B
7	24 anos	F	B
8	33 anos	M	B
9	39 anos	F	B
10	56 anos	M	B

* M: Masculino, F: Feminino †B: Branca, N: Negra.

FONTE: SPP / SAME – Hospital Universitário – UFSC.

Observou-se um discreto predomínio do gênero masculino (Figura 4).

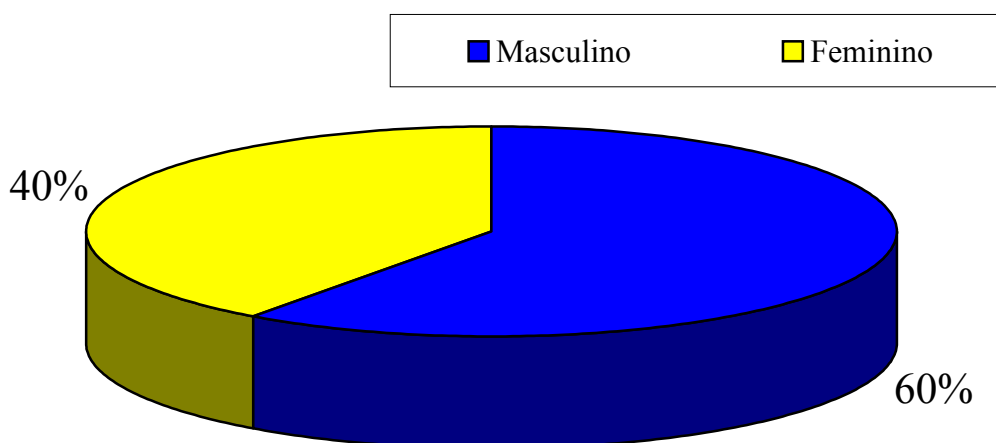


FIGURA 4 – Distribuição dos pacientes com DG segundo o gênero. HU, 1998/2003.

FONTE: SSP / SAME – Hospital Universitário – UFSC.

Todos os pacientes tiveram a confirmação diagnóstica da DG pela dosagem da atividade da enzima glucocerebrosidase (Tabela 4).

TABELA 4 – Exames complementares mais freqüentemente utilizados para a investigação diagnóstica da doença de Gaucher. HU, 1998/2003.

CASO	Dosagem glucocerebrosidase	Dosagem Quitotriosidase	Mielograma	Biópsia Medula Óssea	Biópsia Hepática	Biópsia Linfonodo	Biópsia Baço
1	(+)		(+)	(+)			
2	(+)			(+)			
3	(+)	(+)	(+)		(+)	(+)	
4	(+)	(+)	(+)				
5	(+)	(+)					
6	(+)		(+)	(+)			
7	(+)	(+)					(+)
8	(+)		(+)	(+)			
9	(+)	(+)	(+)				
10	(+)	(+)		(+)			
n	10	6	6	5	1	1	1
%	100	60	60	50	10	10	10

FONTE: SPP / SAME - Hospital Universitário - UFSC.

Os dois casos classificados como tipo 2 tiveram valores relativamente maiores da atividade da enzima glucocerebrosidase quando comparados com os demais, diagnosticados como tipo 1 (Tabela 5).

TABELA 5 - Distribuição dos pacientes com DG segundo classificação clínica e dosagem enzimática. HU, 1998/2003.

Nº CASO	CLASSIFICAÇÃO CLÍNICA	GLUCOCEREBROSIDASE nanomoles/hora/mg proteína
1	Tipo 2	2,12
2	Tipo 2	1,7
3	Tipo 1	0,7
4	Tipo 1	1,1
5	Tipo 1	0,2
6	Tipo 1	0,4
7	Tipo 1	0,23
8	Tipo 1	0,7
9	Tipo 1	0,96
10	Tipo 1	0,35

FONTE: SPP / SAME – Hospital Universitário – UFSC.

Hepatoesplenomegalia foi a manifestação clínica mais comum dos pacientes com DG (Tabela 6).

TABELA 6 – Manifestações clínicas mais frequentes dos pacientes com DG, em número (n) e percentual (%). HU, 1998/2003.

MANIFESTAÇÃO CLÍNICA	n	%*
Esplenomegalia	8	80
Hepatomegalia	8	80
Dor óssea	5	50
Astenia	5	50
Manifestações hemorrágicas (petéquias, equimoses, epistaxes)	5	50
Comprometimento Neurológico	1	10

*Percentual calculado em relação ao total de pacientes (n=10)

FONTE: SPP /SAME – Hospital Universitário-UFSC.

A ultra-sonografia abdominal demonstrou a presença de hepatoesplenomegalia em todos os pacientes (Tabela 7).

TABELA 7 – Distribuição do número (n) e percentual (%) dos pacientes com DG segundo ocorrência de hepatoesplenomegalia nos exames físico e ultra-sonográfico. HU, 1998/2003.

EXAME	HEPATOESPLENOMEGALIA				TOTAL	
	SIM		NÃO		n	%
	n	%	n	%		
Físico	8	80	2	20	10	100
Ultra-sonográfico	10	100	0	0	10	100

FONTE: SPP/SAME – Hospital Universitário – UFSC.

Osteopenia e necrose avascular foram às alterações radiológicas mais frequentes (Tabela 8).

TABELA 8 – Envolvimento ósseo dos pacientes com DG. HU, 1998/2003.

ALTERAÇÕES DE IMAGEM	n	%*
Ausente	4	40
Osteopenia	4	40
Necrose avascular	3	30
Deformidade em frasco de Erlenmeyer	2	20
Infarto ósseo	1	10
Infiltração da medula	1	10
Fratura	1	10

*Percentual calculado em relação ao total de pacientes (n=10)

FONTE: SPP/SAME – Hospital Universitário – UFSC.

A figura abaixo ilustra o alargamento da epífise distal do fêmur, deformidade em “frasco de Erlenmeyer”, um dos clássicos achados radiológicos na doença de Gaucher.

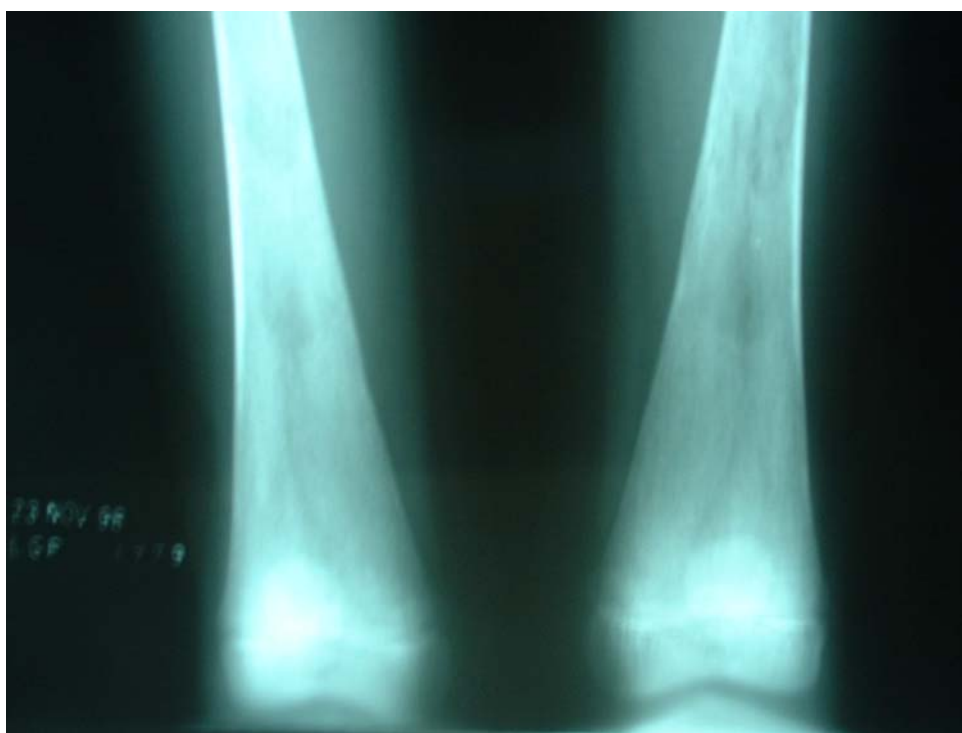


FIGURA 5 – Deformidade em “frasco de Erlenmeyer” em paciente com DG tipo 1 (Caso 5). HU, 1998/2003.

FONTE: SPP / SAME – Hospital Universitário – UFSC.

O envolvimento ósseo esteve presente em 75% dos pacientes com a forma clínica não neuropática (Figura 6).

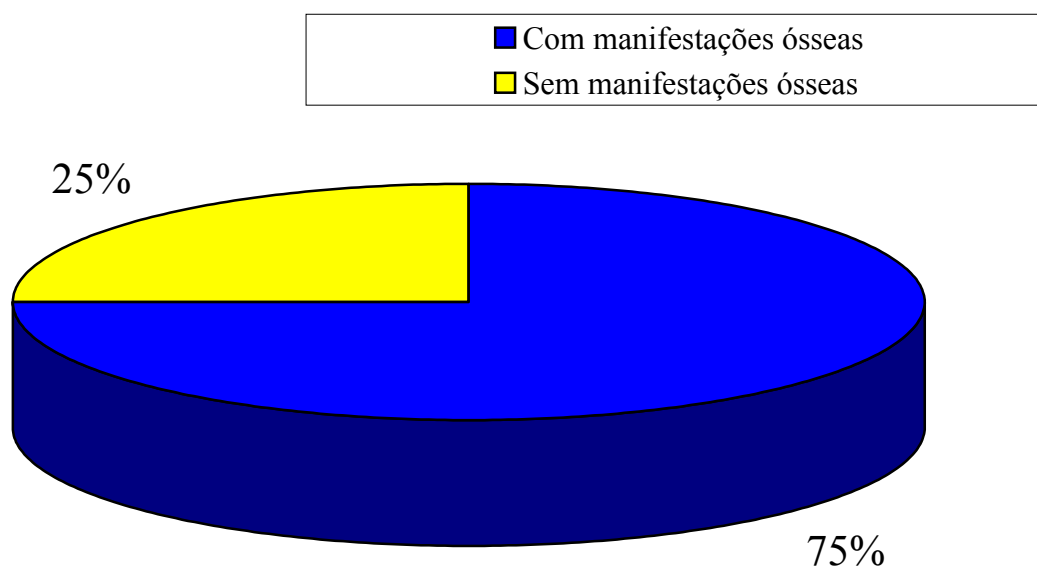


FIGURA 6 – Distribuição dos pacientes com DG tipo 1* segundo envolvimento ósseo. HU, 1998/2003.

*Percentual calculado em relação ao n° de pacientes com DG tipo 1 (n=8).

FONTE: SPP / SAME – Hospital Universitário – UFSC.

A anemia e a trombocitopenia foram observadas em 100% dos pacientes e 30% deles apresentaram pancitopenia (Tabela 9).

TABELA 9 – Principais alterações hematológicas dos pacientes com DG. HU, 1998/2003.

ALTERAÇÕES HEMATOLÓGICAS	n	%*
Anemia	10	100
Plaquetopenia	10	100
Leucopenia	5	50
Neutropenia	5	50
Pancitopenia	3	30

*Percentual calculado em relação ao total de pacientes (n=10)

FONTE: SPP / SAME – Hospital Universitário – UFSC.

A história clínica envolvendo outros membros da família com DG esteve presente em 40% dos casos (Figura 7).

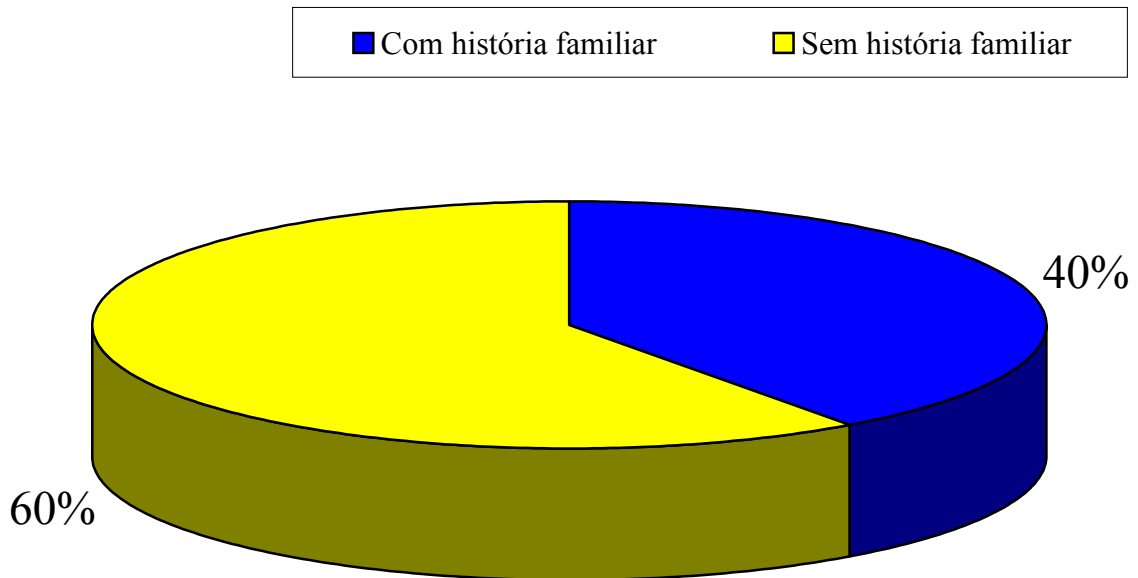


FIGURA 7 - História familiar de doença de Gaucher em percentagem (%). HU, 1998/2003.
 FONTE: SPP/SAME - Hospital Universitário – UFSC.

Todos os pacientes com a apresentação clínica tipo 1 e com história familiar apresentaram o alelo mutante N370S, enquanto o que foi diagnosticado como tipo severo (neuropática aguda) apresentou genótipo homozigoto para a mutação L444P (Tabela 10).

TABELA 10 – Distribuição dos pacientes com história familiar de DG de acordo com a classificação clínica e genótipo. HU, 1998/2003.

CLASSIFICAÇÃO DA DOENÇA	n	%*	Genótipo
Tipo 1	3	75	N370S/?
Tipo 2	1	25	L444P/L444P
TOTAL	4	100	

*Percentual calculado em relação ao nº de pacientes com história familiar (n=4).
 FONTE: SPP/SAME – Hospital Universitário – UFSC.

O alelo N370S foi identificado em 60% dos casos (casos 4, 6, 7, 8, 9 e 10), sendo revelado em homozigose apenas no caso 9 e nos demais em heterozigose. O alelo mutante L444P esteve presente em homozigose em 10% dos casos e em heterozigose associado ao N370S em 20% dos pacientes (Tabela11).

TABELA 11 – Distribuição dos pacientes com DG segundo classificação clínica, genótipo e efeito fenotípico. HU, 1998/2003.

Nº CASO	CLASSIFICAÇÃO	GENÓTIPO	EFEITO FENOTÍPICO
1	Tipo 2	L444P/L444P	Severo– óbito
2	Tipo 2	?/ ?	Severo – óbito
3	Tipo 1	?/ ?	Moderado
4	Tipo 1	N370S/L444P	Moderado
5	Tipo 1	?/ ?	Moderado
6	Tipo 1	N370S/?	Severo
7	Tipo 1	N370S/L444P	Severo
8	Tipo 1	N370S/?	Moderado
9	Tipo 1	N370S/N370S	Severo
10	Tipo 1	N370S/?	Moderado

FONTE: SSP/SAME – Hospital Universitário – UFSC.

Em 30% dos casos estudados não se identificou uma mutação freqüente (Figura 8).

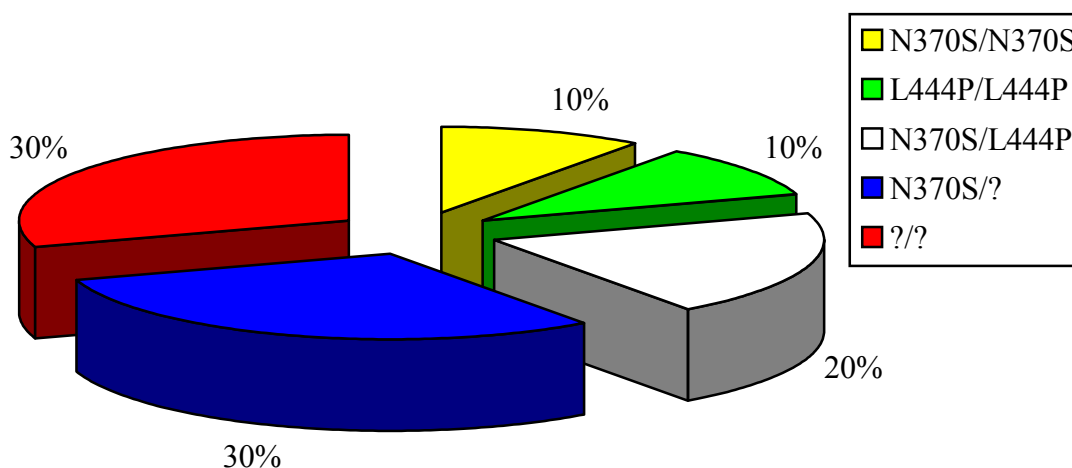


FIGURA 8 - Distribuição dos pacientes com DG segundo a ocorrência dos alelos mutantes no gene da glucocerebrosidase. HU, 1998/2003.

FONTE: SPP/SAME - Hospital Universitário – UFSC.

A evolução com aumento dos níveis eritrocitários e plaquetários dos pacientes com a apresentação clínica tipo 1 após a terapia de reposição enzimática e a não resposta dos pacientes diagnosticados com tipo 2 são demonstradas na tabela 12.

TABELA 12 – Distribuição dos pacientes com DG correlacionando classificação, genótipo e evolução de acordo com a resposta à T.R.E. HU, 1998/2003.

Nº Caso Clínico	Tipo	Genótipo	Pré T.R.E.		Pós T.R.E.		Evolução
			Hb g/dl	Plaquetas mm ³	Hb g/dl	Plaquetas mm ³	
1	Tipo 2	L444P/L444P	7,1	30.000	3,0	2.300	Óbito
2	Tipo 2	? / ?	6,1	19.000	3,5	1.000	Óbito
3	Tipo 1	? / ?	9,9	41.000	11,8	102.000	Em T.R.E.
4	Tipo 1	N370S/L444P	10,0	86.000	11,4	150.000	Em T.R.E.
5	Tipo 1	? / ?	9,9	70.000	13,2	92.000	Em T.R.E.
6	Tipo 1	N370S / ?	9,5	18.000	12,0	55.000	Em T.R.E.
7*	Tipo 1	N370S/L444P	10,0	36.000	11,4	156.000	Em T.R.E.
8	Tipo 1	N370S / ?	11,6	47.000	14,4	119.000	Em T.R.E.
9	Tipo 1	N370S/N370S	10,9	105.000	11,2	121.000	Em T.R.E.
10	Tipo 1	N370S / ?	11,4	45.000	11,9	72.000	Em T.R.E.

FONTE: SPP/SAME – Hospital Universitário – UFSC.

O tratamento cirúrgico, através da esplenectomia parcial, foi realizado em uma paciente (*), em 1989.

As figuras 9 e 10 apresentam, respectivamente, a distribuição dos níveis de hemoglobina e de plaquetas antes e após a terapia de reposição enzimática.

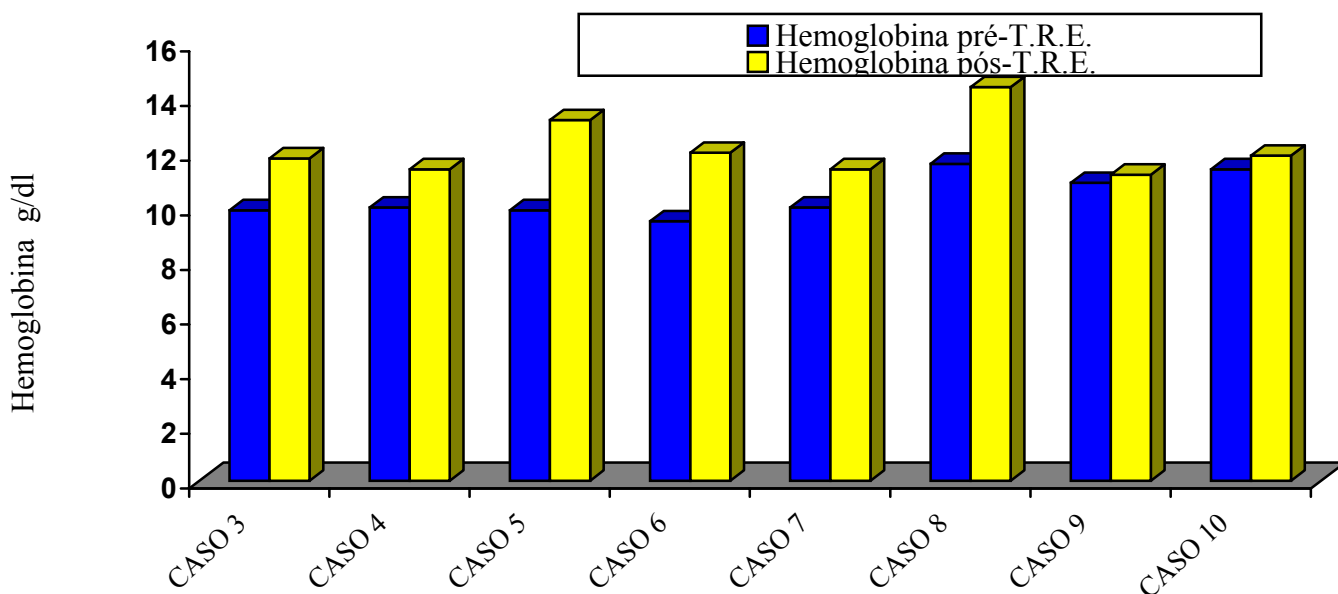


FIGURA 9 – Distribuição dos pacientes com DG tipo1*: hemoglobina pré e pós TRE. HU,1998/2003.

*Níveis de hemoglobina pré e pós TRE referentes aos pacientes com DG tipo 1 (n=8)
 FONTE: SPP / SAME – Hospital Universitário – UFSC.

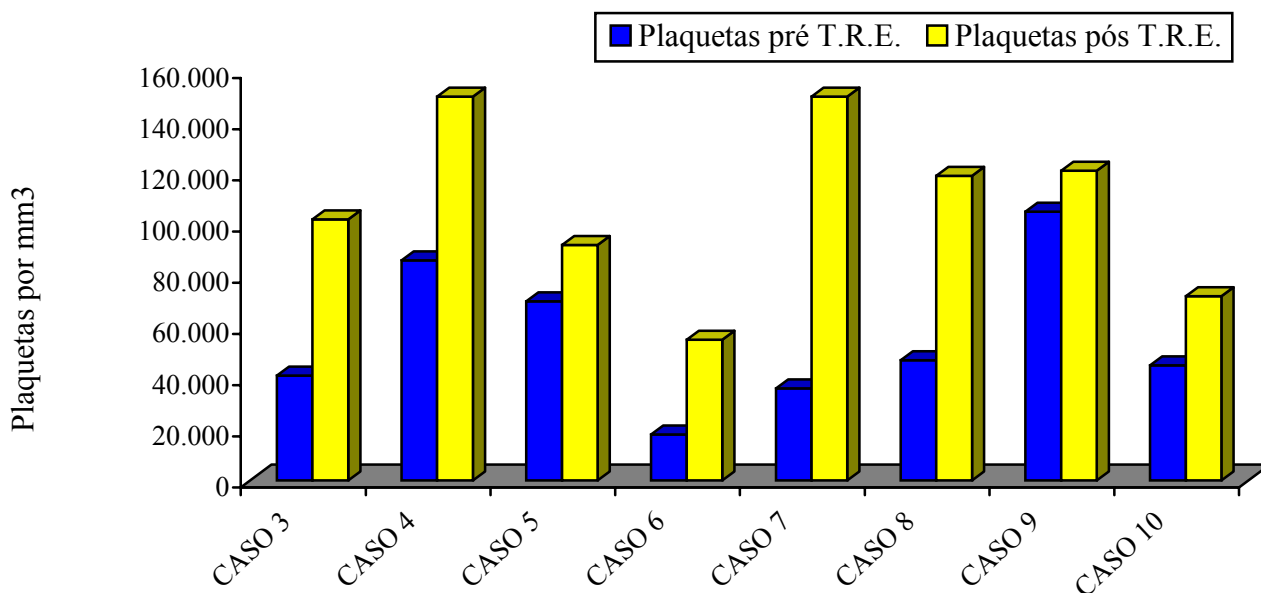


FIGURA 10 – Distribuição dos pacientes com DG tipo1*: plaquetas pré e pós-TRE. HU,1998/2003.

*Níveis de plaquetas pré e pós TRE referentes aos pacientes com DG tipo 1 (n=8)
 FONTE: SPP / SAME – Hospital Universitário – UFSC.

A figura 11 mostra o tamanho inicial da hepatoesplenomegalia e a redução da mesma após Terapia de Reposição Enzimática em uma menina com doença de Gaucher tipo 1.

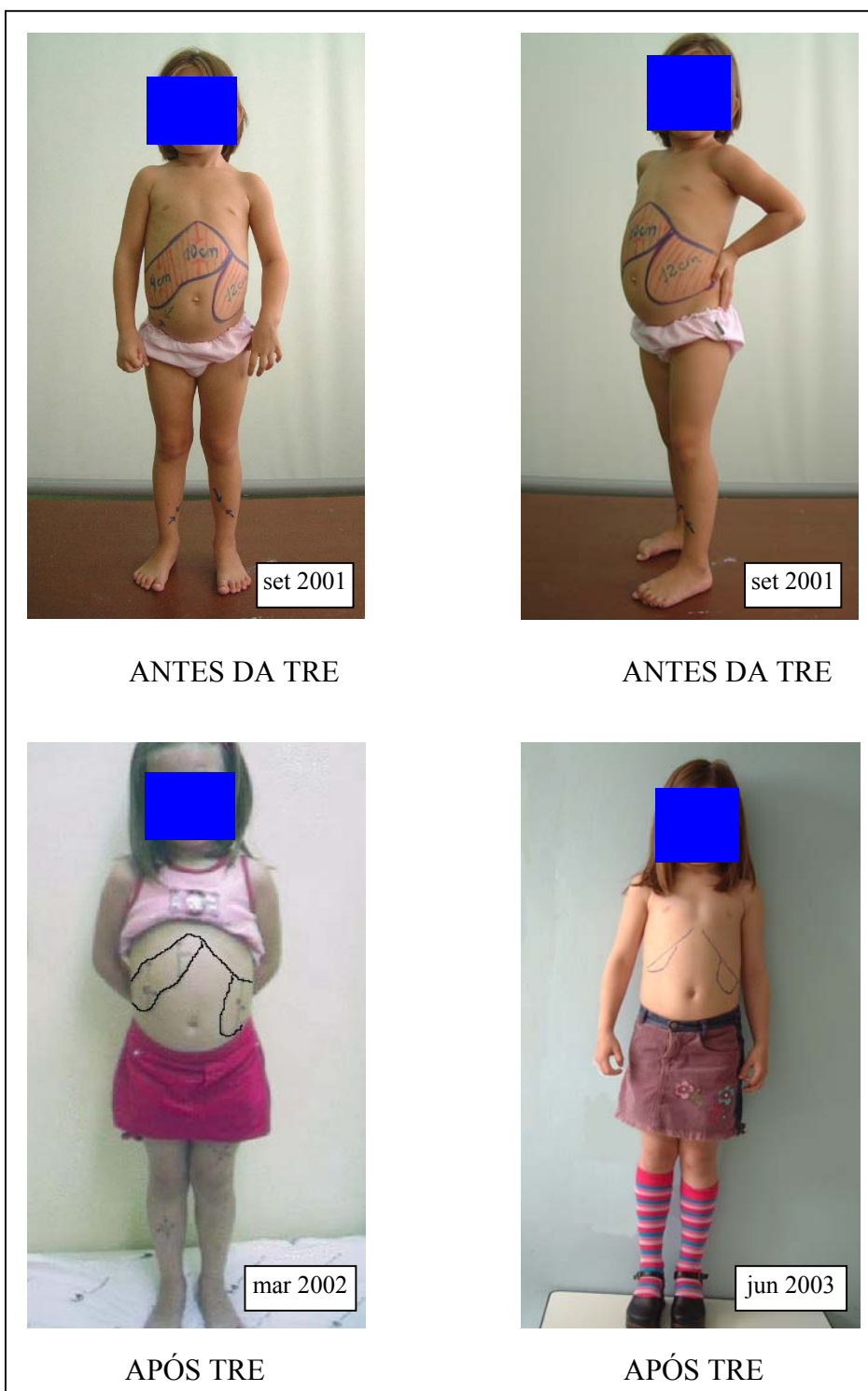


FIGURA 11 – Caso 3 DG Tipo 1 antes e após TRE.
FONTE: SPP / SAME – Hospital Universitário – UFSC.

As figuras 12 e 13 mostram, respectivamente, a distribuição dos casos de acordo com o tamanho do baço e do fígado antes e após a TRE.

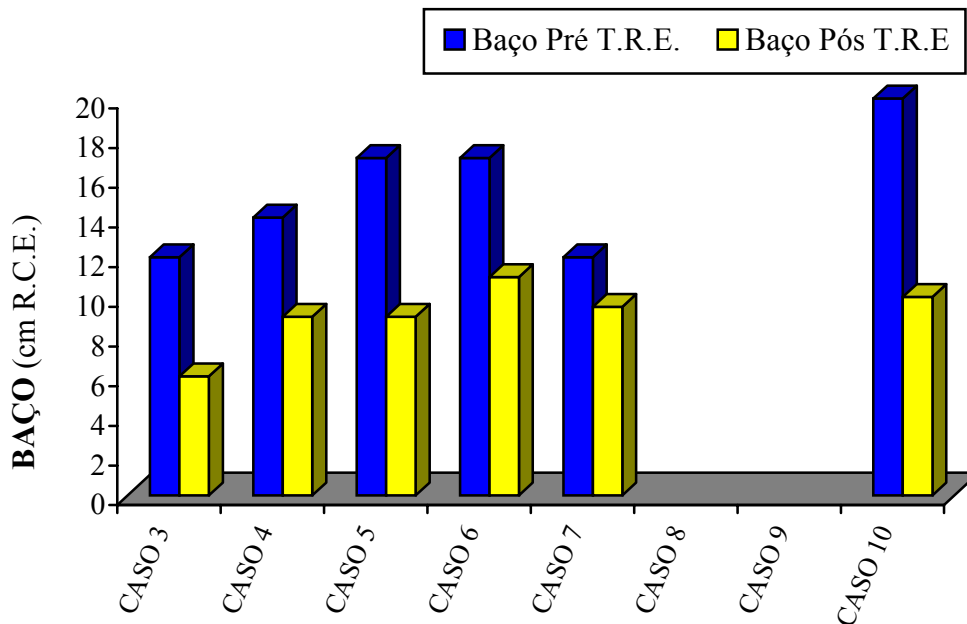


FIGURA 12 – Distribuição dos pacientes com DG tipo1*: baço antes e após TRE. HU, 1998/2003.

* Dados referentes aos pacientes com DG tipo 1 (n=8).

FONTE: SPP / SAME – Hospital Universitário – UFSC.

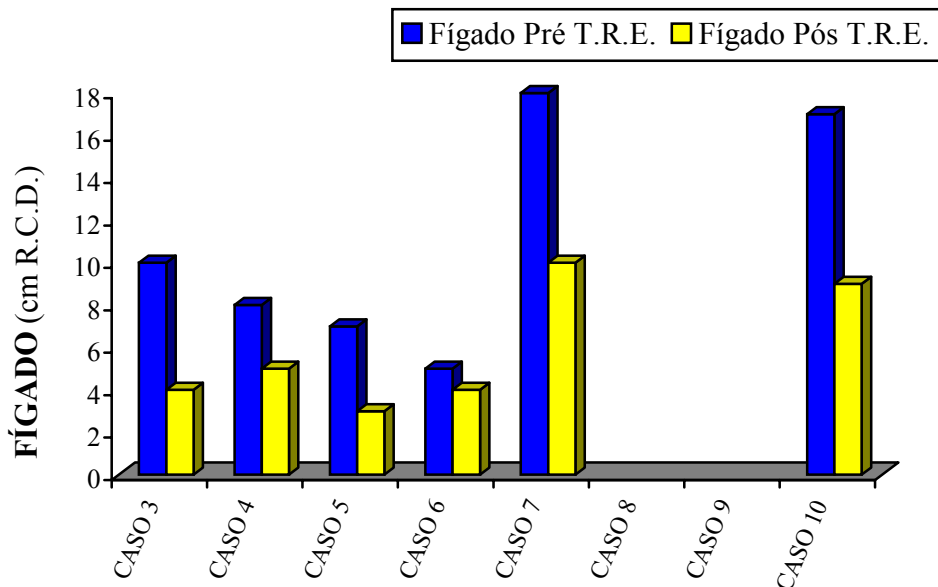


FIGURA 13 – Distribuição dos pacientes com DG tipo1*: fígado antes e após TRE. HU, 1998/2003.

* Dados referentes aos pacientes com DG tipo 1 (n=8).

FONTE: SPP / SAME – Hospital Universitário – UFSC.

5. DISCUSSÃO

Esta pesquisa reuniu dez casos de DG procedentes de diversos municípios de Santa Catarina, devidamente estudados, diagnosticados e acompanhados no Hospital Universitário Dr. Polydoro Ernani de São Thiago, da Universidade Federal de Santa Catarina. Esta doença permaneceu durante o século XX, praticamente, sem opção terapêutica específica e rompe o novo milênio com a descoberta de um tratamento efetivo e seguro.

A DG, apesar de rara, é a mais antiga e a mais freqüentemente encontrada doença de acúmulo lisossomal. Esta lipidose tornou-se um modelo genético para a implementação de testes diagnósticos pré-natais, correlação genótipo/fenótipo e foi a primeira deficiência enzimática intracelular a ser tratada com uma enzima produzida por método recombinante.²⁷

Três variantes clínicas da doença foram definidas, tendo como base a presença e a gravidade do envolvimento neurológico: tipo 1, crônica, não neuropática; tipo 2, aguda neuropática e tipo 3, subaguda neuropática. A DG tipo 1 é a forma mais comum. Os tipos 2 e 3 ocorrem menos freqüentemente.^{2,5,8,9}

Em um estudo multicêntrico, com a participação de vários países e com uma casuística significativa (1698 pacientes – The Gaucher Registry), constatou-se uma freqüência de 94% de pacientes com o tipo 1, menos de 1% de pacientes do tipo 2 e 5% com o tipo 3.⁸ Este estudo detectou oito casos de DG tipo 1 e dois casos do tipo 2 (Tabela 1). A casuística mostrou uma freqüência de 80% de indivíduos com a DG tipo 1, concordando com a literatura. O tipo 2 esteve presente em dois casos (20%) e não houve registro do tipo 3 (Tabela 1).

A DG tipo 2 é a mais rara (1/100.000 a 1/500.000 nascimentos), a mais grave forma da doença e foi reconhecida em 1972 como um fenótipo distinto, geralmente progressiva e fatal, ocasionando a morte precocemente.³ A maioria das crianças com tipo 2 morrem nos primeiros dois anos de vida.²⁹ Os dois pacientes que apresentaram este tipo de DG (Figuras 1 e 2) manifestaram envolvimento extenso visceral, caracterizado por hepatoesplenomegalia volumosa e grave trombocitopenia. Esses pacientes não apresentaram resposta à TRE e foram ao óbito aos dois anos de idade.

A prevalência da DG tipo 1 na população geral é em torno de 1:40.000 a 1:60.000.^{2,5,7} Estima-se que a prevalência da DG tipo 1 em Santa Catarina, segundo a população (5.356.360 habitantes) do censo do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) de 2000 seja de aproximadamente 83 indivíduos.³⁰ Esta pesquisa apresentou oito pacientes com o tipo 1. A

diferença entre a prevalência estimada e a prevalência encontrada justifica-se pela raridade de descendente judeus no Estado de Santa Catarina, pelo desconhecimento da DG no meio médico e pela dificuldade diagnóstica em virtude da variedade de manifestações clínicas.

Neste estudo, nenhum dos pacientes era de origem judia e todos foram procedentes de diversos municípios do Estado de Santa Catarina (Figura 3). Ainda quanto à etnia, verificou-se que somente um paciente era de origem negra (afro-brasileira) e este foi diagnosticado como tipo 2, que é uma variante pan-étnica.⁵

Quanto à idade ao diagnóstico, quatro pacientes (40%) tiveram confirmação na infância (Tabela 2), dois destes com idade precoce, um paciente com 11 meses de idade e outro com um ano (Tabela 3). Ambos, do gênero masculino, apresentaram a forma neuropática aguda ou tipo 2 e evoluíram progressivamente para o óbito aos dois anos de idade. As outras duas crianças apresentaram a DG tipo 1 e tiveram suas primeiras manifestações clínicas em torno de três e cinco anos, tendo o diagnóstico enzimático confirmado a doença aos cinco e seis anos, respectivamente. A maioria dos pacientes (60%) foi diagnosticada na fase adulta (Tabela 2), todos como tipo 1 e destes, cinco com manifestações ósseas, tanto clinicamente como radiologicamente.

Estudos sobre a DG, realizados por diversos pesquisadores de diferentes partes do mundo, demonstraram uma variação de 17,4 a 24 anos na média de idade ao diagnóstico.^{8,31} Na presente casuística, a idade ao diagnóstico variou de 11 meses a 56 anos (Tabela 3), com uma média de idade de 19,6 anos. A média de idade dos pacientes ao final do estudo, excluindo-se os dois pacientes que foram ao óbito, foi de 25,7 anos, variando de 6 a 56 anos. Um estudo semelhante na Espanha, em 2000, com 155 pacientes, mostrou uma média de idade de 31,5 anos e o estudo multicêntrico realizado, em 2000 (The Gaucher Registry), com uma amostra de 1698 pacientes com DG, obteve uma média de idade de 34,7 anos, que variou de 1 a 90 anos.^{8,31}

A DG é de herança autossômica recessiva, atingindo igualmente a ambos os gêneros.^{5,32,33} Em uma das pesquisas de maior impacto sobre a DG, o gênero feminino apresentou um discreto predomínio com 54%.⁸ Observou-se neste trabalho um discreto predomínio do gênero masculino (60%) em relação ao feminino (40%) (Figura 4).

O diagnóstico de DG deve ser evocado nos casos de esplenomegalia inexplicada, com ou sem história de diásteses hemorrágicas ou outras manifestações esqueléticas, bem como nos casos de crianças com hepatoesplenomegalia associada a um quadro clínico

neurodegenerativo.^{2,5,7} A presença de células de Gaucher em aspirados de medula óssea é altamente sugestiva da doença. Entretanto, muitas células semelhantes (pseudo células de Gaucher) têm sido descritas numa variedade de doenças, inclusive na síndrome da imunodeficiência adquirida (SIDA) e nas infecções por *Mycobacterium avium*, conduzindo a diagnósticos errôneos.^{5,34}

Os exames que permitiram o diagnóstico da DG neste estudo foram: mielograma, biópsia de medula óssea, biópsia hepática, biópsia de linfonodo, biópsia esplênica, dosagem da atividade das enzimas: quitotriosidase e glicocerebrosidase. Entre os exames passíveis de realização em Santa Catarina, o mielograma e a biópsia de medula óssea foram os mais comuns, com um predomínio de 60% e 50%, respectivamente (Tabela 4).

O defeito bioquímico básico na DGé a deficiência da atividade da beta-glicosidase ácida ou glicocerebrosidase, resultando em acúmulo maciço de glicocerebrosídeos nas células do sistema retículo endotelial (monócitos-macrófagos).^{1-3,5} Os glicocerebrosídeos estão notadamente aumentados e um substrato tóxico, precursor metabólico da síntese dos glicocerebrosídeos, a glucosilesfingosina, é detectado no fígado e no baço dos pacientes, em todos os tipos clínicos. A extensão do acúmulo de glicocerebrosídeo no cérebro pode ser muito variável mesmo dentro de um mesmo tipo. As concentrações de glicocerebrosídeos no cérebro nos tipos 2 e 3 são muitos maiores do que no tipo 1, sendo os maiores valores encontrados no tipo 2. A glucosilesfingosina, nunca detectada no cérebro normal, foi demonstrada nos cérebros de todos os tipos clínicos com uma correlação positiva com envolvimento neurológico. O acúmulo de glucosilesfingosina citotóxica pode ser responsável pela extensa degeneração neuronal, que é mais marcante no tipo 2.^{6,8,33}

Para estabelecer o diagnóstico definitivo, de maneira eficiente e confiável, deve-se solicitar a dosagem da atividade da enzima glicocerebrosidase, que pode ser aferida nos leucócitos do sangue periférico ou fibroblastos cultivados.^{5,8,13} Apesar do teste enzimático confirmar o diagnóstico com uma leitura menor que 30% da atividade enzimática normal, este não diferencia as variantes clínicas.^{5,14} Em todos os pacientes, a atividade da enzima foi decisivamente deficiente e o principal critério de inclusão dos casos (Tabelas 4 e 5).

A quitotriosidase plasmática encontra-se muito elevada no plasma de pacientes sintomáticos, mas não no plasma de pacientes assintomáticos com a doença de Gaucher confirmados pela deficiência da atividade de beta-glicocerebrosidase. A medida da atividade da quitotriosidase no plasma é usada para auxiliar no diagnóstico de doença de Gaucher e

monitorar a eficácia das intervenções terapêuticas.^{5,15} A quitotriosidase plasmática foi dosada em 60% dos casos (Tabela 4) e estes apresentaram valores muito acima dos considerados normais (valores normais: 8,85 – 132 nanomoles/hora/ml). Na DG, os valores usualmente se encontram entre 1336 – 68394 nmol/h/ml, de acordo com o Laboratório de Erros Inatos do Metabolismo do Serviço de Genética Médica do Hospital das Clínicas de Porto Alegre.

Quanto às manifestações clínicas, sabe-se que a esplenomegalia está geralmente presente nos pacientes com DG, mas na maioria deles ela não se apresenta de forma intensa. O aumento do volume hepático também é regra, chegando a preencher o abdome por completo nas formas graves.^{5,16} A figura 1 mostra extenso envolvimento visceral, com ocupação completa da cavidade abdominal, em um lactente com a variante clínica tipo 2. A hepatoesplenomegalia foi o mais freqüente sinal patológico encontrado no exame físico dos pacientes estudados, tendo sido observado em 80% dos casos (Tabela 6), porém a investigação ultra-sonográfica abdominal revelou aumento de baço e fígado em 100% (Tabela 7). Nos casos 8 e 9 (Figuras 12 e 13), a hepatoesplenomegalia não foi evidenciada ao exame clínico, sendo que o diagnóstico foi realizado na fase adulta e as principais manifestações clínicas foram ósseas, com alterações radiológicas significativas e graves, inclusive com prejuízo das atividades funcionais.

A insuficiência hepática e a cirrose com hipertensão portal são raras.⁵ O caso 1 evoluiu com síndrome da ocupação abdominal, hepatoesplenomegalia e hipertensão portal (Figura 1).

O critério de esplenectomia em doença de Gaucher é um indicador de grande grau de gravidade da doença.¹³ A esplenectomia parcial foi realizada em uma paciente (caso 7), devido à esplenomegalia volumosa (atingindo a fossa ilíaca esquerda) associada à trombocitopenia grave (plaquetas em torno de 20.000/mm³) pelo hiperesplenismo. De antecedentes importantes, a paciente relatou fratura cominutiva da cabeça do fêmur direito aos cinco anos de idade, quando foi observado aumento do baço, sem outros dados clínicos. Aos sete anos, devido ao surgimento espontâneo de equimoses e aumento progressivo do volume abdominal, procurou hematologista em Curitiba, sendo submetida a mielograma que evidenciou presença de células de Gaucher. Os Raios-X de fêmures revelaram sinais de osteoporose à direita. Nesta época, a conduta terapêutica disponível era de suporte clínico, porém com a evolução da hepatoesplenomegalia, acompanhada de dores em hipocôndrio esquerdo, sinais de dispnéia, taquicardia, além da trombocitopenia, a alternativa foi o

tratamento cirúrgico aos 15 anos. Aos 24 anos procurou o Hospital Universitário quando foi iniciada terapia de reposição enzimática.

Há controvérsia sobre o tratamento cirúrgico da esplenomegalia para pacientes com DG, pois é possível que a remoção deste órgão, que serve de armazenamento para a deposição progressiva dos macrófagos ingurgitados de glicolipídios, acelere este depósito em outros órgãos tais como o esqueleto (na DG tipo 1) e sistema nervoso central (no tipo 3).^{35,36} Por outro lado, investigações sobre efeitos da esplenectomia em pacientes com DG tipo 1 concluíram que a presença ou ausência de doença óssea não tinha relação com a esplenectomia.³⁷

A variabilidade das manifestações clínicas da DG tipo 1 dificulta a resolução desta controvérsia. Atualmente, a maioria dos estudiosos sobre esta doença recomenda o manuseio conservador e a esplenectomia deve ser reservada para pacientes com acentuada trombocitopenia (contagem de plaquetas constantemente abaixo de 40.000/mm³), retardo do crescimento e comprometimento cardiopulmonar que não respondem à terapia de reposição enzimática. A esplenectomia parcial foi introduzida com o objetivo de obter benefícios terapêuticos, tentando-se evitar a susceptibilidade da sepsis que ocasionalmente segue a esplenectomia total, apesar da existência de medidas profiláticas como as vacinas para germes encapsulados e a antibioticoterapia.^{38,39} Entretanto, pesquisas com *follow-up* de pacientes que se submeteram à esplenectomia parcial sugerem poucas vantagens, devido ao recrescimento do baço associado à fisiopatologia da doença.⁴⁰⁻⁴³

O envolvimento ósseo da DG geralmente tem um curso progressivo, podendo levar a uma incapacidade com deteriorização dramática que pode se seguir a anos da doença aparentemente “estável”. Nunca se observou resolução espontânea das alterações ósseas.^{19,44}

As manifestações esqueléticas são definidas como efeitos secundários da deficiência da beta-glicocerebrosidase sob a mineralização óssea e podem ser totalmente debilitantes.⁴³ O envolvimento ósseo da DG inclui osteoporose, deformidade em frasco de Erlenmeyer, necrose avascular, particularmente de cabeça de fêmures e fraturas patológicas. A maioria destas alterações é detectada radiologicamente na superfície endostal e nas cavidades medulares, por radiografias, cintilografias, tomografias computadorizadas ou imagens de ressonância magnética. Quando investigados, a maioria dos pacientes afetados tem lesões ósseas.⁴⁵⁻⁴⁹

Histologicamente, biópsias ósseas mostram uma predominância de células com acúmulo de lipídio metacromático substituindo a medula hematopoiética. Células de Gaucher

estão geralmente juntas, amontoando-se umas às outras, porém, ocasionalmente, encontram-se espalhadas entre as células hematopoiéticas. Entre as hipóteses para explicar o mecanismo do envolvimento ósseo na DG incluem-se: toxicidade direta, oclusão vascular e anormalidades metabólicas. Nenhuma evidência de acúmulo de lipídios nas células ósseas tem sido encontrada. Células de Gaucher não estão diretamente envolvidas na reabsorção óssea, apesar da relação ontogenética dos macrófagos e osteoclastos na reabsorção óssea, tanto in vivo como in vitro. Estudos radionucleares mostraram que o fluxo sanguíneo para áreas afetadas estava aumentado, porém todos os canais vasculares estavam íntegros. Isto sugere que a oclusão vascular de macrófagos repletos de lipídios, ocasionados por obstrução venosa ou arterial, não explica o envolvimento ósseo da DG. Enquanto a causa precisa deste envolvimento não tenha sido delineada, mecanismos indiretos da degradação óssea estão sendo questionados. Estes incluem o ingurgitamento do macrófago da célula endotelial mediadora da reabsorção e a absorção devida à produção de linfocina, fator ativador osteoclasto, ser mediada pelo macrófago secretor de prostaglandinas.¹⁶ A geração de componentes osteoclásticos necessários para a manutenção do esqueleto saudável pode estar prejudicada por um distúrbio secundário da estocagem de glicocerebrosídeo no tecido macrófágico. É também possível que beta-glicosidase lisossomal, que se encontra deficiente na DG, seja requerida para a remodelagem normal do osso pelo sistema osteoblasto-osteoclasto.^{19,44}

O envolvimento esquelético, que muitas vezes não é devidamente reconhecido, pode ser o aspecto mais debilitante da DG.^{5,19,44} A investigação radiológica do esqueleto dos pacientes com DG deste estudo, realizada com radiografias simples e ressonância magnética, quando necessária, detectou alterações ósseas em seis. A tabela 8 mostra as principais alterações encontradas nestes pacientes. A deformidade “em frasco de Erlenmeyer” (alargamento da epífise distal do fêmur) é um achado radiológico sugestivo e foi encontrado em dois dos dez casos estudados (Figura 5). A osteopenia generalizada com perda da massa óssea tem sido documentada, sendo freqüente em pacientes com doença relativamente moderada.^{45,50,51} Este achado ósseo foi o mais freqüente nos pacientes com queixas de dores ósseas, seguido de necrose vascular (Tabela 8). Infarto ósseo, infiltração medular e fratura tiveram uma representatividade individual, porém associadas a outras manifestações esqueléticas. Oito pacientes apresentaram a forma não neuropática e destes, 75% tiveram evidência radiológica de uma ou mais manifestações de doença óssea (Figura 6).

Há notável evidência de que bifosfonatos podem ser efetivos na reversão de algumas manifestações ósseas de DG, induzindo a inibição da ação osteoclástica, promovendo a adequada remodelação óssea, reduzindo a osteoporose e conseqüentemente as fraturas patológicas.⁵² Nos pacientes adultos, com doença óssea grave, foi indicado alendronato (bifosfonato de terceira geração) na dose de 10 mg/dia via oral em associação com a terapia de reposição enzimática (TRE), com melhora da sintomatologia dolorosa. Crianças e adolescentes com graves manifestações esqueléticas que estão recebendo TRE constituem um outro grupo que poderia se beneficiar, entretanto alendronato não é indicado para uso em crianças.⁵²

A astenia foi referida por 50% dos pacientes analisados (Tabela 6), que pode ser justificada pelo grau de anemia presente em todos os casos. Não se observou atraso no desenvolvimento puberal, nem retardo do crescimento dos pacientes com a apresentação clínica não neuropática. Pesquisas têm demonstrado que os indivíduos com a DG gastam 40% a mais de energia de repouso.^{53,54} Em associação com a anemia e à hepatoesplenomegalia, o aumento da carga metabólica também pode explicar além da fadiga, o atraso da puberdade e o retardo no desenvolvimento do esqueleto, que muitas vezes refletem o comprometimento da doença sistêmica.^{54,55}

Estudos realizados em Baltimore, analisando características clínicas, laboratoriais, radiológicas e genéticas, em 53 pacientes, demonstraram que a trombocitopenia foi a causa mais comum de sangramento em DG.⁴² As manifestações hemorrágicas foram encontradas em 50% dos casos estudados (Tabela 6) sob a forma de petéquias, equimoses e sangramentos nasais (epistaxes), secundárias à trombocitopenia presente em 100% (Tabela 9). A deficiência de fator XI é prevalente, mas pode ser uma coincidência, porque a deficiência deste fator de coagulação é comum em judeus Ashkenazic, população mais afetada por esta enfermidade.⁵⁶

A anemia é freqüente e geralmente leve, mas ocasionalmente muito intensa, com hemoglobina abaixo de 5 g/dl. Leucopenia e pancitopenia também ocorrem em alguns pacientes. Estas alterações são muito provavelmente secundárias a uma combinação de seqüestração esplênica pela esplenomegalia e hipofunção medular devido à substituição da medula óssea pelas células de Gaucher.⁵ As alterações hematológicas mais freqüentemente encontradas nesta casuística foram: anemia (100%), plaquetopenia (100%), leucopenia (50%), neutropenia (50%) e pancitopenia (30%) (Tabela 9).

Os pacientes diagnosticados como tipo 2 (Tabela 12) eram lactentes que evoluíram sem resposta à TRE e óbito precoce. O caso 1, por complicações secundárias à síndrome da ocupação abdominal (Figura 1) e o caso 2, por acidente vascular cerebral hemorrágico (Figura 2). Houve relato de comprometimento neurológico no caso 1 (Tabela 6), o qual apresentou nistagmo, opistótono e crises convulsivas. Este paciente foi diagnosticado como DG tipo 2, por apresentar evolução clínica caracterizada por visceromegalia volumosa, comprometimentos neurológico e hematológico importantes, associados a um genótipo homozigoto para a mutação L444P. O envolvimento extenso visceral com hepatoesplenomegalia é regra nesta forma clínica.^{5,16} Anormalidades oculomotoras são freqüentemente as primeiras manifestações com o aparecimento de estrabismo bilateral fixo ou de apraxia oculomotor.⁵⁷ Hipertonía dos músculos do pescoço com extremo arqueamento do mesmo (opistótono), sinais bulbares, rigidez de membros, apreensão e algumas vezes movimentos corioatetóides também são descritos.^{5,33,57} O mecanismo que contribui para as manifestações neurológicas devastadoras encontradas na DG tipo 2 necessitam de elucidações. A possibilidade da toxicidade do glucosilesfingosina e o envolvimento de outros genes, especialmente aqueles contíguos à glucocerebrosidase, merecem futuras investigações.³³ Infelizmente não há terapêutica disponível para reversão dos danos neurológicos destes pacientes, como aconteceu com estes dois casos. A ocorrência congênita de lesão de pele semelhante à ictiose tem sido um dado clínico auxiliar no diagnóstico diferencial do tipo 2 dos tipos 1 e 3.⁵⁸

Por se tratar de uma doença de caráter hereditário, nesta pesquisa houve o interesse de se realizar uma ampla investigação do heredograma destes indivíduos. De quatro pacientes com história familiar de DG (Figura 7), foi obtido o heredograma, sendo que dois destes são correlacionados (irmãos), casos 6 e 8.

Desde a clonagem do gene da glucocerebrosidase, já foram identificadas mais de 150 mutações, sendo as mais comumente encontradas a N370S, que está associada a uma apresentação clínica não neuropática da doença e a L444P, que está relacionada com doença neurológica progressiva. Quatro alelos (N370S, L444P, 84GG, IVS2+1) constituem a maioria das mutações que causam a doença; elas se encontram principalmente em judeus de origem Ashkenazi, constituindo aproximadamente 96,5% dos alelos. Nas populações não judias, esses representam cerca de 50% a 75% dos alelos.⁴

A pesquisa das mutações mais frequentes para o gene da glucocerebrosidase dos pacientes com história familiar de DG demonstrou a presença dos alelos N370S e L444P (Tabela 10).

A análise de DNA do gene da glucocerebrosidase dos pacientes com este tipo de doença, com o objetivo de identificar as mutações, é útil para correlacionar o genótipo com o fenótipo. O diagnóstico molecular pré-natal pode ser realizado com a análise dos amniócitos ou das células do vilo corial.³² O conhecimento do genótipo pode auxiliar no prognóstico da gravidade da doença e da velocidade de progressão dos sintomas, assim como identificar um portador assintomático ou membros de uma família acometidos, colaborando para o aconselhamento genético.^{13,32}

A mutação mais frequente é a N370S, que resulta de uma alteração nucleotídica, transição de adenina (A) para guanina (G) na base 1226, por uma substituição do aminoácido asparagina por serina na posição 370, no exon nove. A frequência desta mutação na população judia varia entre 70 a 75% e entre os não-judeus, 18 a 22%. Está associada à atividade enzimática residual e a um fenótipo mais benigno.¹⁰ Até o presente momento, não foi encontrada entre as formas neuropáticas da doença. A homozigose para N370S geralmente está associada a um fenótipo menos intenso. No entanto, este genótipo está presente em indivíduos com considerável variabilidade de expressão clínica, desde ausência de sinais e sintomas, doença leve à moderada até, menos frequentemente, acometimento grave.¹³ Genótipos heterozigotos constituídos com um alelo N370S geralmente evoluem com um quadro mais grave que os homozigotos para este alelo.^{11,13}

O alelo N370S esteve presente em 60% dos casos, sendo que em 50% os indivíduos tinham genótipos compostos heterozigotos (Tabela 11). A mutação mais frequente foi representada pelo genótipo N370S/? (30%), seguida do heterozigoto N370S/L444P (20%), (Figura 8).

Neste estudo, o alelo N370S apresentou-se em homozigose (Figura 8) numa paciente (Tabela 11 – caso 9), cujo diagnóstico foi realizado aos 39 anos de idade. Apesar de manifestar seus sintomas numa fase mais tardia, quando comparada com os outros indivíduos (Tabela 3), esta paciente apresentou alterações ósseas graves, como necrose avascular e infarto ósseo.

Em três pacientes analisados genotipicamente (Figura 8), só foi identificado um alelo (N370S/?), o outro alelo muito provavelmente trata-se de mutação rara. Este grupo de

pacientes teve em comum o diagnóstico na fase adulta. As características clínicas e o curso da doença podem variar entre os pacientes com o mesmo genótipo.¹³ Observou-se isto em dois pacientes estudados, que eram irmãos (casos 6 e 8) e cuja análise biomolecular revelou o mesmo genótipo (N370S/?), no entanto com manifestações clínicas (fenótipo) diferentes, pois em um deles a hepatoesplenomegalia esteve presente de forma mais exuberante e as queixas ósseas mais intensas e precoces, enquanto no outro a hepatoesplenomegalia discreta só foi observada pela ultra-sonografia abdominal.

A correlação de genótipo com fenótipo permanece obscura, com exceção do homozigoto para N370S na doença tipo 1, que parece excluir o envolvimento neurológico.^{11,13} Todos os pacientes que apresentaram este alelo foram classificados como a forma não neuropática (Tabela 11).

O estudo biomolecular do caso 4 revelou genótipo N370S/L444P (Tabela 11). O diagnóstico foi confirmado aos cinco anos e o paciente apresentou quadro clínico insidioso com anemia, trombocitopenia discreta e hepatoesplenomegalia moderada. O mielograma demonstrou presença de células de Gaucher e a quantificação da enzima glicocerebrosidase foi deficiente. O desenvolvimento neuropsicomotor é adequado para a idade da criança e o estudo radiológico normal. Por tratar-se de doença crônica e progressiva, é importante considerar que os genótipos heterozigotos constituídos com um alelo N370S geralmente evoluem com um quadro mais grave que os homozigotos^{11, 13} e que a análise do DNA deste caso, evidenciou a presença do alelo L444P. A mutação L444P pode estar associada com todos os tipos da DG, porém é mais identificada nas formas neuropáticas.¹³ Talvez, com o tempo, este paciente possa vir a apresentar manifestações neurológicas e passe a ser classificado como tipo neuropático crônico ou tipo 3.

O caso 7 também apresentou o genótipo N370S/L444P, porém com manifestações ósseas precoces, fratura cominutiva da cabeça do fêmur aos cinco anos de idade. Atualmente, tem 28 anos de idade e não apresenta manifestações neurológicas.

A primeira mutação descrita em uma criança com DG tipo 2 foi a L444P e continua sendo a mutação mais frequentemente encontrada neste grupo de pacientes.^{11,57,58} Esta mutação é próxima ao sítio de atividade da enzima e resulta na produção de uma proteína instável com pouca atividade catalítica. Sua alteração encontra-se no nucleotídeo 448, no exon 10 e deve-se à transição de Tiamina (T) para Citosina (C), secundária à substituição do aminoácido leucina (L) para prolina (P) na posição 444. Várias recombinações de alelos

diferentes (inclusive fusão de genes incluem a mutação L444P) têm sido identificadas em pacientes com DG tipo 2. Homozigose para alelo recombinante parece resultar em letalidade precoce.⁵⁷

A análise de DNA do caso 1 revelou genótipo L444P/L444P (Tabelas 10 e 11) e o estudo biomolecular (DNA) dos pais demonstrou que ambos eram heterozigotos para esta mutação. Este paciente apresentava rica história familiar, pois seus pais eram primos (consangüíneos) e tinham perdido uma filha aos seis meses de idade, em um outro hospital, com quadro clínico semelhante, após uma esplenectomia precoce. O aconselhamento genético foi imperativo, explicou-se a natureza genética da doença (autossômica recessiva), o que significa que em cada gestação de pais portadores (baseado no genótipo destes pais) de mutação para o gene da glicocerebrosidase, existe 25% de possibilidade de ter um produto afetado, 50% de ter um não afetado, porém portador do gene mutante (a exemplo dos pais) e 25% de nascer um indivíduo normal. Apesar da vasectomia ser mais fácil de se realizar, por motivos culturais, a laqueadura foi prontamente aceita e realizada na maternidade do Hospital Universitário, pois o casal tem um filho fenotipicamente normal.

A presença de mutações freqüentes para a DG não foi detectada no caso 2, também classificado como forma aguda neuropática (tipo 2), provavelmente por se tratar de alguma mutação rara. Não havia consangüinidade ou casos semelhantes no heredograma. O paciente tinha uma irmã saudável de seis anos de idade. Sendo os pais, jovens, estes optaram pelo método anticoncepcional oral. As manifestações clínicas deste caso tiveram início muito precoce, aos cinco meses de idade, com protusão abdominal (hepatoesplenomegalia volumosa), distrofia muscular importante, anemia, equimoses e petéquias. Foi tratado inicialmente como doença celíaca em um outro hospital e transferido aos 11 meses para o Hospital Universitário, após biópsia hepática revelar presença de células de Gaucher. A dosagem da enzima glicocerebrosidase confirmou o diagnóstico. Recebeu terapia de reposição enzimática, sem resposta clínica satisfatória, necessitando de transfusões de hemocomponentes nas várias internações. Evoluiu para o óbito (Tabela 12), aos dois anos, devido a Acidente Vascular Cerebral Hemorrágico, secundário a intensa trombocitopenia (contagem de plaquetas = 1000/mm³) e anemia (hemoglobina=3,5g/dl). A Tomografia Computadorizada (TC) evidenciou a presença de hematoma intraparenquimatoso occipitoparietal, circundado por edema condicionando grande efeito de massa, com possível pequeno extravasamento do conteúdo hemorrágico para o espaço subaracnoideano interhemisférico. A

utilização de terapia de reposição enzimática em pacientes com DG tipo 2 tem sido limitada e os resultados desapontadores.^{59,60}

Torna-se imperativo o estudo do genótipo como instrumento básico para o aconselhamento genético dos afetados e portadores da DG, com a finalidade de reduzir os riscos potenciais.

Em contraste com outras doenças genéticas, para a DG tipo 1 existe um tratamento altamente efetivo.⁸ A terapia de reposição enzimática (TRE) tem mudado significativamente a evolução desta apresentação clínica, permitindo benefícios na qualidade de vida destes pacientes, interrompendo, diminuindo ou normalizando com segurança e eficácia muitos de seus maiores sinais e sintomas.^{24,26} No mundo, atualmente mais de 3000 pacientes com este tipo de enfermidade estão recebendo infusões com glucocerebrosidase recombinante (imiglucerase). A maioria dos pacientes tratada apresenta uma reversão dos sintomas ou bloqueio da doença. Entretanto a viabilidade de um tratamento totalmente efetivo com a proposta de cura para a doença de Gaucher será possível somente com terapia gênica.⁶¹

A partir do ano 2000, oito pacientes com DG tipo 1 estavam cadastrados junto à Secretaria de Saúde do Estado de Santa Catarina para tratamento específico. Foi prescrito imiglucerase na dose de 15U / Kg de peso a cada quinze dias, no entanto, as infusões ocorreram de forma irregular devido à dificuldade na aquisição da medicação. O período de tratamento variou de 4 a 36 meses. Não foram observados efeitos adversos durante o acompanhamento destes pacientes.

O recente sucesso da TRE tem simplificado o manuseio dos pacientes com DG tipo 1, porém o tratamento sintomático ainda é necessário.⁶² Em pacientes com hiperesplenismo ou insuficiência medular, que apresentam taxas de hemoglobina e plaquetas em níveis críticos, transfusões sanguíneas prudentes podem ser requeridas. Antes da TRE ser disponibilizada, anemia e trombocitopenia eram tratadas com esplenectomia. Apenas o caso 7 submeteu-se a esplenectomia parcial, como foi relatado anteriormente. Alguns clínicos sugerem que a esplenectomia contribua para a progressão da doença. A TRE tem demonstrado que a esplenectomia é desnecessária, eliminando a controvérsia sobre a implicação desta cirurgia no agravamento das manifestações clínicas.⁹

Problemas ortopédicos são tratados quando há limitação das atividades com o uso de próteses, analgésicos e intervenções cirúrgicas. Apesar das cirurgias de descompressão de uma área infectada aguda de medula óssea aliviarem o desconforto do paciente, as cirurgias

ortopédicas são consideradas como de alto risco, devido a hemorragias e infecções que este tipo de doente está mais sujeito. De fato, a resposta das manifestações ósseas à TRE desenvolve-se de maneira muito mais lenta (aproximadamente três anos) do que as respostas viscerais e hematológicas.^{23,51,52} Os pacientes (tipo 1) estudados revelaram uma elevação dos níveis de hemoglobina e plaquetas (Figuras 9 e 10), porém as alterações radiológicas permaneceram.

Há consenso internacional de que a DG assintomática não é por si só indicação da terapia de reposição enzimática.⁶² A Secretaria de Assistência à Saúde, pela portaria nº 449 de 09 de julho de 2002, estabeleceu um Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para o tratamento da DG e para a liberação do medicamento: a imiglucerase.⁶³ Segundo este protocolo, é necessário que os pacientes tenham o diagnóstico de DG tipo 1 ou 3 confirmado pela demonstração de redução da atividade da enzima beta-glicosidase nos leucócitos menor do que 10% da média de controles normais. No caso do paciente apresentar a forma clínica tipo 3, deve-se excluir a possibilidade dos sinais neurológicos serem manifestações de outra doença. Além disso, os pacientes devem apresentar pelo menos um dos critérios considerados menores: anemia, plaquetopenia (nível de plaquetas igual ou menor que 50.000/mm³), hepatoesplenomegalia cinco vezes o tamanho normal, sinais radiológicos de envolvimento esquelético, comprometimento de outros órgãos, sintomas gerais incapacitantes e alterações na curva de crescimento das crianças.

Ao término deste estudo, oito pacientes com DG tipo 1 encontravam-se clinicamente estáveis, em TRE, na dependência do fornecimento da enzima. Apesar disso, apresentaram resposta hematológica com elevação da taxa de hemoglobina (Tabela 12), com um aumento médio de 1,2 g/dl, independentemente do número de infusões da imiglucerase. A análise da resposta à TRE de 33 pacientes com DG tipo 1, nos Estados Unidos da América, demonstrou um acréscimo médio nos níveis de hemoglobina de 1,3 g/dl após 6 meses de tratamento com reposição enzimática em 18 pacientes não esplenectomizados.⁶⁴

Algumas limitações foram observadas durante esta pesquisa: impedimento de uma avaliação mais rigorosa da TRE em virtude das interrupções do regime quinzenal das infusões da imiglucerase, provavelmente pelo alto custo do medicamento; dificuldade de se estabelecer o melhor esquema de dose terapêutica da reposição enzimática devido ao grau de variabilidade da gravidade da doença e à impossibilidade de se realizar a ressonância magnética óssea quando necessária.

Devido à heterogeneidade e à natureza sistêmica da DG, a posologia da terapia de reposição enzimática deve ser individualizada, tendo como base critérios clínicos, radiológicos e laboratoriais. Novas tentativas terapêuticas estão sendo apontadas⁶⁵ e é importante que sejam viabilizadas para que no futuro nenhum paciente seja privado de viver com qualidade.

De um modo geral, a resposta clínica foi significativa, traduzida pela elevação das taxas de hemoglobina, contagem de plaquetas (Tabela 12, figuras 9 e 10), além da redução da hepatoesplenomegalia (Figuras 11, 12 e 13) e retomada do crescimento dos casos pediátricos de acordo com o potencial genético. A avaliação da resposta das manifestações esqueléticas ficou prejudicada em virtude dos seguintes fatores: curto intervalo de tempo da TRE, interrupções do esquema quinzenal, dificuldade de se elevar as doses para 60 U/ kg de peso e de se realizar a ressonância magnética.

A DG é rara, pouco conhecida no meio médico, apesar do avanço técnico-científico das últimas décadas. A relevância dessa pesquisa é difundir os novos conhecimentos sobre a Doença de Gaucher.

6. CONCLUSÕES

1. A doença de Gaucher tipo 1 é a forma clínica mais comum. Anemia, trombocitopenia, hepatoesplenomegalia e osteopenia, associadas à deficiência enzimática da glicocerebrosidase são as características mais frequentes, dos pacientes com doença de Gaucher em Santa Catarina.
2. O alelo N370S é o mais freqüente e está relacionado com o tipo 1. O alelo L444P em homozigose sugere letalidade precoce. O estudo do genótipo auxilia no suporte clínico e é necessário para o aconselhamento genético.
3. A TRE é efetiva e segura no tratamento da doença de Gaucher tipo 1.

7. REFERÊNCIAS

1. Nathan DG, Oski FA. Storage diseases of the reticuloendotelial system: Gaucher's disease. In: Nathan DG, Oski FA, editors. Nathan and Oski's Hematology of infancy and childhood. 5th ed. Philadelphia: WB Saunders; 1998. p.1474-8.
2. Desnick RJ, McGovern MM. Doenças do armazenamento lisossômico. In: Bennet JC, Goldman L, editors. Cecil – Tratado de Medicina Interna. 21a ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2001. p.1227-31.
3. McGovern M. Doenças do armazenamento lisossômico. In: Fauci AS, Braunwald E, Isselbacher KJ, Wilson JD, Martin JB, Kasper DL, et al, editors. Harrison – Medicina interna. 14a ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill; 1998. p.2302-10.
4. Elstein D, Abrahamov A, Hadas-Halpern I, Zimran A. Gaucher's disease. Lancet 2001;358:324-7.
5. Beutler E, Grabowski GA. Gaucher disease. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, editors. The metabolic and molecular bases of inherited disease. 8th Ed. New York: McGraw-Hill; 2001.p.3635-68.
6. Suzuki K, Suzuki K. Lysosomal diseases. In: Graham H, Lantos P, editors. Greenfield's neuropathology. London: Arnold Publishers; 2002. p.653-736.
7. Niederau C, Birkhahn A, Ehlen C, Dieter H. Facts and fiction of modern diagnosis of type 1 Gaucher disease: the german experience in 1996. Gaucher Clin Perspect 1996; 4(2):1-12.
8. Charrow J, Anderson HC, Kaplan P, Kolodny EH, Mistry P, Pastores G, et al. The Gaucher registry: demographics and disease characteristics of 1698 patients with Gaucher disease. Arch Intern Med 2000; 160(18):2835-43.
9. Barranger JA, Rice EO. Gaucher disease: diagnosis, monitoring, and management. Gaucher Clin Perspect 1997; 5(1):1-6.
10. Grabowski GA. Gaucher disease: enzymology, genetics, and treatment. In: Harris H, Hirschhorn K, editors. Advances in human genetics. New York: Plenum Press; 1993. p.377-441.
11. Weinreb, NJ. Type 1 Gaucher disease in elderly patients. Gaucher Clin Perspect 1999; 7 (2): 1-8.

12. Allen MJ, Myer BJ, Khokher AM. Pro-inflammatory cytokines and the pathogenesis of Gaucher's disease: increased release of interleukin-6 and interleukin-10. *Q J Med* 1997; 90:19-25.
13. NIH Technology Assessment Panel on Gaucher Disease. Gaucher disease: current issues in diagnosis and treatment. *JAMA* 1996; 275(7):548-53.
14. Duursma SA, Aerts JMFG, Belmatoug N. Management of Gaucher disease. Current status and future directions. A roundtable discussion. *Semin Hematol* 1995; 32 (3 Suppl 1):45-52.
15. Aerts JMFG, Boot RG, Bloommaart EFC, Renkema GH, van Weely S, Hollak CEM. Chitotriosidase: applications and features of the enzyme. *Gaucher Clin Perspect* 1999; (7):4-8.
16. Balicki D, Beutler E. Gaucher disease: reviews in molecular medicine. *Medicine* 1995; 74(6):305-23.
17. Thompson M, McInnes RR, Willard HF. Thompson & Thompson – genética médica. 5a ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1993. p.47-50.
18. Zimran A, Elstein D, Schiffmann R, Abrahamov A, Goldberg M, Bar-Maor JA, et al. Outcome of partial splenectomy for type 1 Gaucher disease. *J Pediatr* 1995; 126(4): 596-7.
19. Pastores GM, Einhorn TA. Skeletal complications of Gaucher disease: pathology, evaluation and treatment. *Semin Hematol* 1995; 32(7):20.
20. Neudorf SML. Bone marrow transplantation for the correction of Gaucher disease. *Gaucher Clin Perspect* 1997; 5(2):6-10.
21. Poll LW, Koch JA, Willers R, Aerts H, Scherer A, Häussinger D, et al. Correlation of bone marrow response with hematological, biochemical, and visceral responses to enzyme replacement therapy of nonneuronopathic (type 1) Gaucher disease in 30 adult patients. *Blood Cells Mol Dis* 2002; 28:209-20.
22. Mistry PK, Wraight EP, Cox TM. Therapeutic delivery of proteins to macrophages: implications for treatment of Gaucher's disease. *Lancet* 1996; 348:1555-9.
23. Barton NW, Furbish FS, Murray GJ, Garfield M, Brady RO. Therapeutic response to intravenous infusions of glucocerebrosidase in a patient with Gaucher disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990; 87:1913-6.

24. Barton NW, Brady RO, Dambrosia JM. Replacement therapy for inherited enzyme deficiency – macrophage-targeted glucocerebrosidase for Gaucher’s disease. *N Engl J Med* 1991; 324:1464-70.
25. Brady RO, Barton NW. Enzyme replacement therapy for Gaucher’s disease: critical investigations beyond demonstration of clinical efficacy [minireview]. *Biochem Med Metabol Biol* 1994; 52:1-9.
26. Pastores G. Recombinant enzyme therapy for Gaucher disease: long-term clinical experience and therapeutic outcomes with crossover from alglucerase. *Gaucher Clin Perspect* 1998; 6(1):5-8.
27. Grabowski GA, Barton NW, Pastores G, Dambrosia JM, Banerjee TK, McKee MA, et al. Enzyme therapy in type 1 Gaucher disease: comparative efficacy of mannose-terminated glucocerebrosidase from natural and recombinant sources. *Ann Intern Med* 1995; 122:33-9.
28. Clarke JTR, Amato D, Deber RB. Managing public payment for high-cost, high-benefit treatment: enzyme replacement therapy for Gaucher’s disease in Ontario. *Can Med Assoc J* 2001; 165(5):595-6.
29. Weinreb NJ, Charrow J, Anderson HC, Kaplan Paige, Kolodny EH, Mistry P, et al. Effectiveness of enzyme replacement therapy in 1028 patients with type 1 Gaucher disease after 2 to 5 years of treatment: a report from the Gaucher registry. *JAMA* 2002; 113:112-9.
30. IBGE. Censo demográfico 2000: tabela – população residente, por situação do domicílio e sexo, segunda as grandes regiões e as unidades da federação - Brasil. 2002.09.11. Available from: URL: <http://www.ibge.gov.br>
31. Giraldo P, Pocovi M, Pérez-Calvo, JI, Rubio-Félix D, Giralto M. Report of the spanish Gaucher disease registry: clinical and genetic characteristics. *Haematologica* 2000; 85 (8): 792-9.
32. Rodriguez LC, Quevedo EV, Manzur JNR, Diaz JLF, Corona LT, Herrera RR, et al. Enfermedad de Gaucher. Estudio de 14 niños. *Acta Pediatr Méx* 2002;23 (2):73-80.
33. Orvisky E, Park JK, Lamarca ME, Ginns EI, Martin BM, Tayebi N, et al. Glucosylphingosine accumulation in tissues from patients with Gaucher disease: correlation with phenotype and genotype. *Mol Genet Metabol* 2002; 76:262-70.

34. Athens JW. Desordens envolvendo o sistema de monócitos-macrófagos – “doenças de armazenamento”. In: Athens JW, Bithrl TC, Foerster J, Lee GR, Lukens JN, editors. Wintrobe hematologia clínica. São Paulo: Manole; 1998. p.1787-99.
35. Rose JS, Grabowski GA, Barnett SH, Desnick RJ. Accelerated skeletal deterioration after splenectomy in Gaucher type 1 disease. *Am J Roentgenol* 1982; 139:1202.
36. Kyllerman M, Conradi N, Mansson J-E, Percy AK, Svennerholm L. Rapidly progressive type III Gaucher disease: deterioration following partial splenectomy. *Acta Paediatr Scand* 1990; 79:448.
37. Svennerholm L, Dreborg S, Erikson A, Groth CG, Hillborg PO, Hakansson G, et al. Gaucher disease of the Norrbottnian type (type III). Phenotypic manifestations. In: Desnick RJ, Gatt S, Grabowski GA editors: Gaucher disease: a century of delineation and research. New York: Alan R. Liss; 1982. p 67.
38. Karatsis P, Rogers K. Subtotal splenectomy in Gaucher’s disease: towards a definition of critical splenic mass. *Br J Surg* 1993; 80:399.
39. Beutler E. Newer aspects of some interesting lipid estorage disease: Tay-Sachs and Gaucher’s diseases. *West J Med* 1997; 126:46.
40. Beutler E. Gaucher disease. In Goodman RM, Motulsky AG, editors. Genetic diseases among Ashkenazi jews. New York: Raven; 1979. p.157.
41. Bar-Maor JA. Partial splenectomy in Gaucher’s disease: follow-up report. *J Pediatr Surg* 1993;28:686.
42. Zimran A, Kay AC, GelbartT, Garver P, Saven A, Beutler E. Gaucher disease: clinical, laboratory, radiology and genetics features of 53 patients. *Medicine*. Baltimore: 1992; 71: 337.
43. Freud E, Cohen IJ, Neuman M, Mor C, Zer M. Should repeated partial splenectomy be attempted in patients with hematological diseases? Technical pitfalls and causes of failure in Gaucher’s disease. *J Pediatr Surg* 1997; 32:1272.
44. Stowens D W, Teitelbaum SL, Kahn AJ, Barranger JA. Skeletal complications in Gaucher disease. *Medicine*. Baltimore: 1985; 64:310.
45. Hermann G, Pastores GM, Abdelwahab IF, Loberboym AM. Gaucher disease: assessment of skeletal involvement and therapeutic responses to enzyme replacement. *Skeletal Radiol* 1997; 12: 687-96.

46. Rosenthal DI, Scott JA, Barranger J, Mankin HJ, Saini S, Brady TJ, et al. Evaluation of Gaucher disease using magnetic resonance imaging. *J. Bone Joint Surg Am* 1986; 68: 802.
47. Cremim BJ, Davey H, Goldblatt J. Skeletal complications of type I Gaucher disease: the magnetic resonance features. *Clin Radiol* 1990; 41:244.
48. Rosenthal DI, Barton NW, McKusick KA, Rosen BR, Hill SC, Castronovo FP, et al. Quantitative imaging of Gaucher disease. *Radiology* 1992; 185:841.
49. Rosenthal DI, Mayo-Smith W, Goodsitt MM, Doppelt S, Mankin HJ. Bone and bone marrow changes in Gaucher disease: evaluation with quantitative CT. *Radiology* 1989; 170:143.
50. Pastores GM, Wallenstein S, Desnick RJ, Luckey MM. Bone density in Type 1 Gaucher disease. *J Bone Miner Res* 1996; 11:1801.
51. McCabe ERB, Fine BA, Golbus MS, McGrath GL, New M, O'Brien WE, et al. Gaucher disease - current issues in diagnosis and treatment. *JAMA* 1986; 275:548.
52. Wenstrup, RJ. Antiresorptive bone therapy in Gaucher disease. *Gaucher Clin Perspect* 1998; 6 (2):1-6.
53. Barton DJ, Ludman MD, Benkov K, Grabowski GA, Leleiko NS. Resting energy expenditure in Gaucher's disease type 1: effect of Gaucher's cells burden on energy requirements. *Metabolism* 1989; 38:1238-43.
54. Pastores GM, Lenz P. Growth and development in children with type 1 Gaucher disease. *Gaucher Clin Perspect* 1995; 3 (1):1-5.
55. Hollac CEM. Abnormal energy expenditure and glucose metabolism in type 1 Gaucher disease. *Gaucher Clin Perspect* 1999; 7 (1):1-3.
56. Seligsohn U, Zitman D, Many A, Klibansky C. Coexistence of factor XI (plasma thromboplastin antecedent) deficiency and Gaucher's disease. *Isr J Med Sci* 1976; 12:1448.
57. Tayebi N, Stone D, Sidransky E. Type 2 Gaucher disease: an expanding phenotype [minireview]. *Mol Genet Metabol*; 1999.68: p. 209-19.
58. Sidransky E, Fartasch M, Lee RE, Metlay LA, Abella S, Zimran A, et al. Epidermal abnormalities may distinguish type 2 from type 1 and type 3 of Gaucher disease. *Pediatr Res* 1996; 39:134.

59. Erikson A, Johansson K, Masson JE. Enzyme replacement therapy of infantile Gaucher disease. *Neuropediatrics*; 1993.24: p.237-8.
60. Bembi B, Ciana G, Zanatta M, Bottega M, Pelos G, Gornati R, et al. Cerebrospinal-fluid infusion of alglucerase in the treatment of acute neuropathic Gaucher disease. *Pediatr Res* 1995; 38:425.
61. Bahnson AB, Nimgaonkar M, Fei Y. Transduction of the CD34+ enriched cord blood and Gaucher bone marrow cells by retroviral vector carrying the glucocerebrosidase gene. *Gene Ther* 1994; 1:176-84.
62. Beutler E, Demina A, Laubscher K, Garver P, Gelbart T, Balicki D, et al. The clinical course of treated and untreated Gaucher disease. A study of 45 patients. *Blood Cells Mol Dis* 1995; 21(10):86-108.
63. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria nº449 de 09 de julho de 2002. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas – doença de Gaucher – imiglucerase. 2002.09.11. Available from: URL: <http://www.saúde.gov.br/sas/portarias/port2002/pt-449.htm>.
64. Pastores GM, Sibille AR, Grabowski GA. Enzyme therapy in Gaucher disease type 1: dosage efficacy and adverse effects in 33 patients treated for 6 to 24 months. *Blood* 1993; 82:408-16.
65. Cox T, Lachman R, Hollak C. Novel oral treatment of Gaucher's disease with N-butyldeoxyojirimycin (OGT 918) to decrease substrate biosynthesis. *Lancet* 2000; 355(9214): 1481-5.

8. NORMAS ADOTADAS

Ficha catalográfica (descritores)

BIREME – Centro Latino-Americano e do Caribe de informações em Ciências da Saúde.

DeCs – Descritores em ciências da saúde: lista alfabética. 2 ed. Ver Amp São Paulo: BIREME, 1992. 111p.

Relatório:

Normas para elaboração de Dissertação do Curso de Mestrado em Ciências Médicas.

Universidade Federal de Santa Catarina, Centro de Ciências da Saúde, Mestrado em Ciências Médicas. Florianópolis – SC, 2001.

Referências:

Normas do Comitê Internacional de Editores de Revistas Médicas (Vancouver).

International Committee of Medical Journal Editors, Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals. *Ann Inter Med* 1997; 126: 36-47.

APÊNDICES

APÊNDICE 1

Protocolo de Pesquisa - Formulários 1 e 2

ESTUDO DA DOENÇA DE GAUCHER EM SANTA CATARINA
Ingresso de paciente

Formulário 1

Data: ____/____/____

Nome ou iniciais: _____ Código: _____
Data de nascimento: ____/____/____ Médico: _____
Sexo: M F Etnia: _____
Cidade: _____ Estado: _____ Centro de vínculo: _____

Diagnóstico: Tipo I Tipo II Tipo III

Data do diagnóstico: ____/____/____

Dosagem de b-glicosidase: _____ (nmol/h/mg/prot)

Genótipo (DNA): ____/____

Apresentação clínica antes da TRE:

Observações

Hepatomegalia	<input type="checkbox"/> S	<input type="checkbox"/> N
Esplenomegalia	<input type="checkbox"/> S	<input type="checkbox"/> N
Anemia	<input type="checkbox"/> S	<input type="checkbox"/> N
Plaquetopenia	<input type="checkbox"/> S	<input type="checkbox"/> N
Alterações ósseas	<input type="checkbox"/> S	<input type="checkbox"/> N
Esplenectomia	<input type="checkbox"/> S	<input type="checkbox"/> N
Comprometimento neurológico	<input type="checkbox"/> S	<input type="checkbox"/> N
Enfermidades não relacionadas a DG	<input type="checkbox"/> S	<input type="checkbox"/> N

Avaliações antes da TRE:

Hematológico	Hb (g/dL)	_____
(data ____/____/____)	Plaquetas (10^3mm^3)	_____
	Leucócitos (4^3mm^3)	_____
Visceral (Eco)	Tamanho do baço (cm no maior eixo)	_____
(data ____/____/____)	Tamanho do fígado (cm na LHCD)	_____
Esqueleto	Rx de fêmur (AP+P)	_____
(data ____/____/____)		_____
Quitotriosidase (data ____/____/____)		_____
Outro (data ____/____/____):		_____

Terapia de reposição enzimática (TRE): S N

Data da 1ª infusão: ____/____/____

Medicamento inicial: Imiglucerase Dose inicial: _____

Peso: _____ Kg Freqüência inicial: _____

ESTUDO DA DOENÇA DE GAUCHER EM SANTA CATARINA
Controle da TRE

Formulário 2

Data: ____/____/____

Nome ou iniciais: _____ Código do paciente: _____
Médico: _____ Centro de vínculo: _____

Apresentação clínica em uso de TRE:

Observações

Hepatomegalia	<input type="checkbox"/> S	<input type="checkbox"/> N
Esplenomegalia	<input type="checkbox"/> S	<input type="checkbox"/> N
Anemia	<input type="checkbox"/> S	<input type="checkbox"/> N
Plaquetopenia	<input type="checkbox"/> S	<input type="checkbox"/> N
Alterações ósseas	<input type="checkbox"/> S	<input type="checkbox"/> N
Esplenectomia	<input type="checkbox"/> S	<input type="checkbox"/> N
Comprometimento neurológico	<input type="checkbox"/> S	<input type="checkbox"/> N
Enfermidades não relacionadas a DG	<input type="checkbox"/> S	<input type="checkbox"/> N

Avaliações em TRE:

Hematológico Hb (g/dL) _____
(data ____/____/____) Plaquetas (10^3mm^3) _____

Visceral(Eco) Tamanho do baço (cm no maior eixo) _____
(data ____/____/____) Tamanho do fígado (cm na LHCD) _____

Esqueleto Rx de fêmur (AP+P) _____
(data ____/____/____)

Terapia de reposição enzimática (TRE) S N

Medicamento em uso: Imiglucerase

Peso atual: _____ Kg

Dose atual: _____

Efeitos adversos: S N Descrever: _____

APÊNDICE 2

Consentimento informado

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
HOSPITAL UNIVERSITÁRIO
SERVIÇO DE HEMATOLOGIA E HEMOTERAPIA
ESTUDO DA DOENÇA DE GAUCHER EM SANTA CATARINA.**

CONSENTIMENTO INFORMADO

Fui informado(a) que o projeto de pesquisa intitulado “ESTUDO DA DOENÇA DE GAUCHER EM SANTA CATARINA” tem por objetivo coletar e armazenar informações sobre os pacientes portadores da doença de Gaucher, com o intuito de promover e melhorar o conhecimento sobre esta doença e seu tratamento.

Para tanto me foi esclarecido que:

3. Informações médicas, que incluem diagnóstico e resposta ao tratamento, a meu respeito serão enviadas periodicamente à sede do projeto por meu médico assistente.
4. A sede do projeto será no Hospital Universitário da UFSC - Florianópolis – SC.
5. Não receberei benefícios diretos e imediatos pela minha participação ou de meu filho(a) no programa tendo como único compromisso a autorização para revisão de registros médicos e o fornecimento das informações para o projeto.

Estou ciente também de que minha participação é voluntária e que poderei a qualquer momento desistir de continuar no programa sem prejuízo do atendimento que eu ou meu filho(a) já recebemos. Igualmente me foi garantido total sigilo sobre minha identificação ou a de meu (minha) filho(a).

Concordo, baseado nas informações acima descritas e que me foram claramente expostas, que eu ou meu filho(a) participe deste projeto.

_____, de _____ de _____

Nome do paciente: _____

Nome do pai ou responsável: _____

Nome do médico responsável: _____

**ESTUDO DA DOENÇA DE GAUCHER EM SANTA CATARINA.
SERVIÇO DE HEMATOLOGIA E HEMOTERAPIA
HOSPITAL UNIVERSITÁRIO – UFSC
CAMPUS UNIVERSITÁRIO – TRINDADE – FLORIANÓPOLIS – SC
CEP 88049-702 – FAX: (0XX48) 234-5644 / 234-3014
E-MAIL: verapaz@hu.ufsc.br**

ANEXOS