

## Doença de Gaucher: Uma abordagem diagnóstica, evolução clínica e revisão



<https://doi.org/10.56238/sevned2023.006-006>

### **Bárbara Pereira Silva**

Médica pela instituição Centro Universitário Alfredo Nasser Centro Universitário Alfredo Nasser (Unifan)  
E-mail: barbara.psilva94@gmail.com

### **Mariana Araújo e Souza**

Graduada em medicina pela Universidade de rio verde, campus rio verde UBS Thereza Mendes / Hospital Municipal Marconi Perillo  
E-mail: mari.a-raujo@hotmail.com

### **Catarina Sampaio de Castro**

UNIFTC  
Hospital Santa Izabel  
E-mail: csampaiocastro@gmail.com

### **Caroline Aquino de Carvalho**

Médica pela Universidade Federal do Vale do São Francisco (UNIVASF)  
E-mail: carol\_aquino@hotmail.com

### **Bruno Piffer Rodrigues**

Formação acadêmica mais alta, pela instituição São Leopoldo Mandic Estrada Municipal Adelina Segantini Cerqueira Leite, 1000, Bairro São Rafael  
E-mail: brunopiffer96@gmail.com

### **Matheus Monteiro Costa**

Formação acadêmica Médico, pela Universidade de Cuiabá Universidade de Cuiabá  
E-mail: matheusmonteirocosta@hotmail.com

### **Jêmina Norâmy Neves Palheta**

Graduada em Medicina pela Universidade UNIFIMES, Centro Universitário de Mineiros  
E-mail: jeminaneves@gmail.com

### **Bruno Cruvinel Barbosa**

Médico, pela Universidade Federal de Jataí  
E-mail: bcruvinel@hotmail.com

### **Rafaela Araújo Machado**

Acadêmica de Medicina, pela Universidade Católica de Brasília UCB - Universidade Católica de Brasília  
E-mail: rafaelamacha99@hotmail.com

### **Gabriela Zinhani Issy**

Graduando pela São Leopoldo Mandic

E-mail: gabrielaissy\_15@hotmail.com

### **Jamile Gonçalves Borelli**

Médica Pela Universidade São Francisco  
E-mail: Jamilegborelli@gmail.com

### **Matheus Luís Braga Munareto**

Graduando em Medicina pela Universidade de Cuiabá Universidade de Cuiabá (UNIC)  
E-mail: matheusbragamunareto@gmail.com

### **Vitória Maritzzi Costa Mendonça**

Ensino médio completo pelo Colégio WR Universidade Unievangélica de Goiás  
E-mail: vitoriamaritzzi@gmail.com

### **RESUMO**

**Introdução:** A doença de Gaucher é uma doença metabólica hereditária causada por uma mutação no gene GBA1, resultando na deficiência da enzima beta-glicosidase e acúmulo de glicocerebrosídeo nos tecidos. Essa doença que é uma herança autossômica recessiva afeta órgãos como baço, fígado, medula óssea e sistema nervoso central. **Apresentação do Caso:** Jovem de 23 anos, sexo masculino, encaminhado ao serviço de clínica médica para avaliação de hepatoesplenomegalia e quadro de anemia. Relata dor em extremidades inferiores persistentes por um período de 5 anos e aumento do volume abdominal. Sem histórico de comorbidades ou uso regular de medicamentos. **Discussão:** Existem três fenótipos da doença com manifestações clínicas variadas: tipo I (não neuropático) é o mais comum, tipo II (neuropático agudo) é mais grave, com comprometimento neurológico agudo e prognóstico desfavorável e tipo III (neuropático crônico) que é menos grave. A incidência é estimada em 1 em 60.000 na população geral. Os principais sintomas incluem hepatoesplenomegalia, trombocitopenia, anemia e dores ósseas. Baseado na premissa de que a Doença de Gaucher possui difícil diagnóstico precoce devido ao quadro clínico semelhante com diferentes doenças, este trabalho tem por objetivo delimitar os sinais e sintomas da doença e seu grupo etário mais acometido com intuito de abranger um maior reconhecimento sobre essa condição rara facilitando o tratamento adequado desses pacientes. **Conclusão:** A análise dos artigos evidenciou que o



diagnóstico é feito por meio de testes de atividade da enzima beta-glicosidase ácida ou detecção de células de Gaucher em tecidos e seu tratamento envolve a reposição enzimática específica, como o uso de alfataglicerase.

**Palavras-chave:** Deficiência enzimática, Doenças raras, Mutação.

## 1 INTRODUÇÃO

A doença de gaucher (DG) é uma doença rara, hereditária, autossômica recessiva, que compreende disfunção inata do metabolismo causada por deficiência funcional da enzima lisossômica  $\beta$ -glicosidase ácida (GBA), também conhecida como glucosilceramidase e glucocerebrosidase (Giuffrida et al., 2023).

A deficiência da enzima GBA está associada a mutações no “GBA gene”, localizado no cromossomo 1 (1q21). O acúmulo de glicoesfingolipídios nas células, principalmente nos macrófagos, denominadas células de Gaucher, resultam em disfunção celular (Uzen et al., 2023).

As manifestações clínicas da doença ocorrem devido a infiltração de células de gaucher nos principais órgãos do sistema retículo endotelial, como baço, fígado e medula óssea causando depressão hematopoiética causando trombocitopenia (Minervini et al., 2023).

A classificação da doença de gaucher (DG), é realizada em três fenótipos de acordo com o envolvimento neurológico, compreendendo tipo 1 como não neuropática, e neuropáticas, subdivididas em 2 tipos, que compreendem respectivamente em DG aguda, referente ao tipo 1, e DG crônica, referente ao tipo 2 (Giuffrida et al., 2023).

A doença de gaucher (DG) tipo 1 é caracterizada pela ausência de manifestações neurológicas durante a vida até a idade adulta avançada, uma vez que já fora descritos adultos portadores que desenvolveram demências e ou doença de parkinson. No presente, é predominante manifestações hematológicas, viscerais e esqueléticas, sendo eficaz o tratamento por meio de reposição enzimática intravenosa ou terapia oral de redução de substrato (Schiffmann et al., 2023).

Embora a sintomatologia inicial da doença de gaucher (DG) seja inespecífica (Giuffrida et al., 2023), a DG classificada como tipo 2, compreende forma aguda da doença devido a instalação na infância de quadro de doença neurodegenerativa rapidamente progressiva, caracterizada pela alta mortalidade nos primeiros anos de vida (Schiffmann et al., 2023).

A outra forma neuropática, classificada como tipo 3, compreende forma crônica tendo em vista que o envolvimento do sistema nervoso central pode ocorrer em meses ou anos e progressão, com maior expectativa de vida. Alguns autores consideram o desenvolvimento de paralisia supranuclear horizontal do olhar patognomônico deste tipo, entretanto, diferente do tipo 2, os portadores de DG3 podem apresentar manifestações clínicas não neurológicas presentes no tipo 1 da doença (Schiffmann et al., 2023).



O diagnóstico pode ser realizado por meio da medição de baixos níveis de atividade enzimática nas células sanguíneas periféricas, e análises de genótipos moleculares são importantes para avaliar a possível evolução da doença (Minervini et al., 2023).

Embora não haja cura para a doença de Gaucher; infusões intravenosas de terapia de reposição enzimática (TRE) foram aprovadas em 1991, e desde então tem sido utilizada no planejamento terapêutico dos pacientes, sendo eficazes em manifestações clínicas de alguns tipos da doença (Minervini et al., 2023).

Perante exposto, embora a doença de Gaucher (DG) seja hereditária autossômica recessiva rara, compreende morbidade e mortalidade significativa, portanto, o conhecimento adequado acerca da doença é necessário ao diagnóstico precoce e implementação de tratamento eficaz ao manejo dos portadores. À vista disso, a presente pesquisa, tem por objetivo descrever um relato de caso acerca da doença de Gaucher (DG), bem como explicar acerca dos principais tipos, métodos diagnósticos e tratamento.

## 2 APRESENTAÇÃO DO CASO

Jovem de 23 anos, sexo masculino, encaminhado ao serviço de clínica médica para avaliação de hepatoesplenomegalia e quadro de anemia. Relata dor em extremidades inferiores persistentes por um período de 5 anos e aumento do volume abdominal. Sem histórico de comorbidades ou uso regular de medicamentos.

Consciente, orientado, acianótico, anictérico, com palidez cutâneo-mucosa (2+/4+), respiração regular. Fígado palpável 4 cm abaixo do rebordo costal direito com sensibilidade moderada ao toque; baço palpável a 8 cm abaixo do rebordo costal esquerdo. Extremidades inferiores sem deformidades notáveis.

Ultrassom de abdome total mostrou um fígado e baço com dimensões ligeiramente aumentadas e textura ecográfica normal. Estruturas abdominais restantes sem anormalidades. No mielograma, Medula óssea normocelular, com presença significativa de células compatíveis com células de Gaucher.

Diagnóstico de Doença de Gaucher confirmado pelo mielograma e achados clínicos.

O paciente foi encaminhado para consulta com hematologista para iniciar tratamento específico para Doença de Gaucher, que pode incluir terapia de reposição enzimática. Acompanhamento multidisciplinar é recomendado, incluindo avaliação regular da função hepática e monitoramento da contagem sanguínea.



### 3 DISCUSSÃO

A doença de Gaucher (DG) é a mais comum das glicosfingolipidoses e a primeira a ter tratamento específico com terapia de reposição enzimática (TRE). É uma doença autossômica recessiva, clinicamente heterogênea, progressiva e causada pela atividade deficiente da enzima beta-glicocerebrosidase, que compromete o metabolismo lipídico, resultando em acúmulo de glicocerebrosídeo nos macrófagos. As manifestações clínicas dependem grau de deficiência da beta-glicosidase ácida, que é codificada pelo gene GBA1 - localizado no cromossomo 1p21, e do acúmulo dos glicolipídios.

Segundo dados do Ministério da Saúde, há 670 pacientes com DG em tratamento no Brasil, sendo que aproximadamente 96% fazem uso de TRE e 4% de inibição de síntese de substrato (ISS). Quando diagnosticada tardiamente e/ou não tratada, os pacientes apresentam risco de desenvolver danos significativos e complicações capazes de levar à morte.

Três são os fenótipos descritos da DG e embora não exista uma perfeita correlação entre o genótipo e o fenótipo, pelo menos é possível distinguir a forma não neuropática da neuropática. A L444P em estado homozigoto está mais associada a sintomas neurológicos precoces, podendo observar-se nos tipos II e III. O alelo N370S está associado com doença não neuropática. Dessa maneira, a tipo 1 (não neuronopática ou forma crônica não neuronopática do adulto) é a forma mais frequente da DG, representando 95% dos casos. Os pacientes podem ser assintomáticos ou apresentar graus variados de hepatoesplenomegalia, manifestações hematológicas e acometimento ósseo, a sobrevida destes pacientes pode ser semelhante à da população normal. (1)

Apesar de ser o subtipo de maior prevalência e melhor evolução clínica, a carência de sintomas clássicos na DG tipo 1 leva ao subdiagnóstico frequente. A partir disso, ressalta-se a importância de considerar a DG como uma das possibilidades diagnósticas em quadros clínicos que cursam com anemia crônica associada à esplenomegalia na infância, evitando, assim, o diagnóstico e tratamento tardios e a conseqüente progressão da doença.

A forma neuronopática aguda ou infantil neuronopática, conhecida como do tipo 2, é associada com hepatoesplenomegalia, alterações neurológicas graves e morte, ocorre usualmente nos dois primeiros anos de vida, em geral pelo envolvimento pulmonar. Não há evidência de eficácia do tratamento específico (TRE ou ISS) nesta forma da doença. (2,3,4) Enquanto isso, o tipo 3, isto é, a forma neuronopática subaguda ou juvenil neuronopática, apresenta manifestações clínicas (hepatoesplenomegalia, anemia, trombocitopenia e acometimento ósseo), que se iniciam geralmente na infância e costumam ser mais graves do que as apresentadas pelos pacientes com o tipo 1, além de estarem associadas a disfunção neurológica lentamente progressiva. O óbito ocorre comumente entre a segunda e a quarta décadas de vida. (4)



Em contraste com outras doenças genéticas, para a DG tipo 1 existe tratamento altamente efetivo, por meio da terapia de reposição enzimática (TRE) com imiglucerase. Antes de a TRE ser disponibilizada, a anemia e a trombocitopenia eram tratadas com esplenectomia (5). O estudo seminal de Barton et al. sobre a alglucerase, por exemplo, foi realizado somente em pacientes com DG tipo 1 e mesmo assim o uso dessa enzima não ficou limitado ao tipo 1. Assim, como o defeito bioquímico é o mesmo (independente do tipo da doença), assume-se que qualquer uma das enzimas recombinantes, assim como a ISS, podem ser utilizadas nos pacientes com DG tipo 3, mesmo que ensaios clínicos tenham sido realizados somente em pacientes com tipo 1.

Serão incluídos no Protocolo para tratamento com TRE os pacientes que apresentarem todos os critérios maiores (diagnóstico clínico e bioquímico) e pelo menos um dos critérios menores. Frisase a importância dos cuidados paliativos aos pacientes com DG tipos 2 e 3 e aos que não tiveram acesso em tempo apropriado ao tratamento específico (6).

Vale ressaltar que o tratamento é contínuo. A interrupção deve ser considerada, se ocorrer piora do quadro clínico após 24 meses de tratamento regular e com todos os ajustes possíveis de dose e de substituição de medicamentos, e se houver baixa adesão ao tratamento (aqui definida como a ocorrência de menos de 50% das infusões previstas para um período de 6 meses, no caso das enzimas recombinantes, ou da ingestão de menos de 50% das cápsulas de miglustate previstos para um período de 6 meses; ou de menos de 50% das consultas previstas no período de um ano; ou de não-realização dos exames solicitados para monitorização da evolução da doença). Nos casos de baixa adesão, o paciente deverá ser inserido em programa educativo, de forma a garantir seu retorno imediato ao tratamento quando houver garantia de melhora da adesão.

A imiglucerase é a forma modificada por técnica de DNA recombinante da glicocerebrosidase, e sua reposição tem mudado significativamente a evolução da DG tipo 1, sendo que a maioria dos pacientes tratados apresenta reversão dos sintomas ou bloqueio da doença. A administração do fármaco deve ser realizada em ambiente hospitalar, sob supervisão médica, por infusão intravenosa de 30U/kg a cada 15 dias (7, 8).

Estudo retrospectivo realizado no Reino Unido por Wyatt et al. e que incluiu 175 pacientes com DG de diferentes faixas etárias (155 recebendo TRE, sendo 142/155 com imiglucerase), concluiu que o tempo em TRE está associado a um aumento significativo do número de plaquetas e hemoglobina e à diminuição da probabilidade de ocorrência de hepatoesplenomegalia e de dor óssea. Todas as análises sugeriram, também, que o período de melhora substancial incluiu os primeiros 5-10 anos de tratamento, seguido posteriormente por um período de platô (6).



## 4 CONCLUSÃO

A Doença de Gaucher (DG) caracteriza-se por ser uma condição genética recessiva que afeta ambos os sexos, com uma leve predominância no sexo feminino. O diagnóstico precoce e o acompanhamento das alterações ósseas são essenciais para proporcionar terapia adequada e prevenir complicações, mesmo em pacientes assintomáticos. Isso tem um impacto positivo no prognóstico e no bem-estar dos pacientes com DG (MELLO et al., 2021).

Gaucher tem três tipos principais: tipo 1 é o mais comum, com sintomas não- neuropáticos; tipo 2 é uma forma aguda com sintomas neurológicos graves e alta mortalidade; tipo 3 é uma forma crônica com sintomas neurológicos mais leves e maior expectativa de vida. O diagnóstico envolve medição enzimática e análise molecular (FERREIRA et al., 2011).

A investigação da Doença de Gaucher envolve uma biópsia da medula óssea, identificando células grandes com núcleos escuros e poucos vacúolos no citoplasma, além de lisossomos alongados carregados de lipídios. É importante diferenciar de outras condições de armazenamento lisossômico e distúrbios hematológicos. A medição da ação da beta-glicocerebrosidase nos leucócitos sanguíneos auxilia na suspeita de DG, mas a análise definitiva requer um estudo molecular complementar (VALDÉS-DÍAZ et al., 2022).

A terapêutica envolve a reposição enzimática (TRE), que reduz o acúmulo do substrato nas células e aprimora o bem-estar dos pacientes. No decurso do tratamento, é observado um aumento no peso corporal, visto que o medicamento diminui o gasto metabólico que estava elevado antes da reposição enzimática. Isso contribui para um melhor equilíbrio metabólico e bem-estar geral dos pacientes (CORADINE; PIANOVSKI, 2015).

Sendo assim, é fundamental compreender não apenas as causas genéticas da DG, mas também os fatores que contribuem para a condição, com objetivo de realizar um diagnóstico rápido e fornecer um tratamento eficaz. Identificar as mudanças macroscópicas que levam a alterações estruturais e funcionais é crucial para um prognóstico favorável e um tratamento adequado da doença. Além do tratamento de reposição enzimática, reconhecida na bibliografia, é importante considerar medidas complementares, como adaptação nutricional, para um tratamento abrangente da DG (OLIVEIRA et al., 2015).



## REFERÊNCIAS

- Mistry P, A Z. Type 1 Gaucher Disease. In: Futerman AH, Zimran A. 2007. p. 155-73
- Beutler E. Modern diagnosis and treatment of Gaucher's disease. *Am J Dis Child*. 1993;147(11):1175-83.
- Barranger JA, O'Rourke E. Lessons learned from the development of enzyme therapy for Gaucher disease. *J Inher Metab Dis* 2001;24 (Suppl. 2): 89-96.
- Moscicki RA, Taunton-Rigby A. Treatment of Gaucher's disease. *N Engl J Med*. 1993;328(21):1564; author reply 7-8.
- Pastores GM, Weinreb NJ, Aerts H, Andria G, Cox TM, Giralt M et al. Therapeutic goals in the treatment of Gaucher disease. *Semin Hematol* 2004;41(Suppl 5):4-14.
- <https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/doencagaucher.pdf>. 7-  
<https://www.scielo.br/j/rpp/a/Hx8g8bWGBNRzb6Qqz6Jj6qp/?format=pdf&lang=pt>
- de Fost M, Aerts JM, Groener JE, Maas M, Akkerman EM, Wiersma MG et al. Low frequency maintenance therapy with imiglucerase in adult type I Gaucher disease: a prospective randomized controlled trial. *Haematologica* 2007;92:215-21.
- Breigeiron MK, Moraes VC, Coelho JC. Signs and symptoms in Gaucher Disease: priority nursing diagnoses. *Rev Bras Enferm* [Internet]. 2018;71(1):104-10. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/0034-7167-2016-0434>
- CORADINE AV, PIANOVSKI MAD. Evolução do Estado Nutricional na Doença de Gaucher Tipo I em Tratamento com Reposição Enzimática - Relato de Dois Casos. *Revista Brasileira de Saúde Materno Infantil*. Recife, 15 (2): 231-234 abr. / jun., 2015. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbsmi/a/wYsfJH3wVxTdkH4dNcPyJ7S/?format=pdf&lang=pt>
- CORADINE, Andréa Vieira Pereira; PIANOVSKI, Mara Albonei Dudeque. Evolução do estado nutricional na doença de Gaucher tipo I em tratamento com reposição enzimática- relato de dois casos. *Revista Brasileira de Saúde Materno Infantil*, v. 15, p. 231-234, 2015.
- FERREIRA, Camila Simões et al. Doença de Gaucher: uma desordem subdiagnosticada. *Revista Paulista de Pediatria*, v. 29, p. 122-125, 2011.
- Giuffrida C, Markovic U, Condorelli A. et al. (2023). Glucosylsphingosine (Lyso-Gb1) as a reliable biomarker in Gaucher disease: a narrative review. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 18(1): 27.
- MELLO, Ricardo Andrade Fernandes de et al. Skeletal involvement in Gaucher disease: extent of bone disease, splenic volume, and quality of life. *Radiologia Brasileira*, v. 54, p. 71-76, 2021.
- Minervini G, Franco R, Marrapodi MM. et al. (2023). Gaucher: A Systematic Review on Oral and Radiological Aspects. *Medicina (Kaunas, Lithuania)*. 59(4): 67.
- Oliveira CM, Rodrigues HTC, Rocha GB, et al. Complicações metabólicas e evolução advindos da doença da deficiência da glucosilceramida beta-glucosidase -uma revisão de literatura. *Rev Saúde em foco*. 2015; 2(1): 80-92.



OLIVEIRA, Camila Morais de et al. Complicações metabólicas e evolução advindos da doença da deficiência da glucosilceramida beta-glicosidase-uma revisão de literatura. *Saúde em Foco*, v. 2, n. 1, p. 80-92, 2015.

Reis, D. C. E., et al. (2020). Doença de Gaucher: relato de caso de uma doença familiar. *Braz. J. Hea. Rev.*, 3(4), 9375-9388.

Scheer, I. O., Oliveira, B. H. S., Gonçalves, L. F., & Araújo, G. M. B. (2022). Doença de Gaucher tipo 1: um relato de caso. *Brazilian Journal of Health Review*, 5(3), 8566-8573.

Schiffmann R, Cox TM, Dedieu J-F. et al. (2023). Venglustat combined with imiglucerase for neurological disease in adults with Gaucher disease type 3: the LEAP trial. *Brain*. 146(2): 461-474.

SOUSA, Joyce Brito et al. Perfil bioquímico, clínico e molecular dos pacientes com doença de Gaucher atendidos no Instituto de Hematologia e Hemoterapia do Amapá (HEMOAP). *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*, v. 39, n. 2, p. 133-140, 2017

Souza MV, Krug BC, Picon PB, et al. Medicamentos de altocusto para doenças raras no Brasil: o exemplo das doenças lisossômicas. *Ciência & Saúde Coletiva*. 2010; 15(3):3443-54

Uzen R, Bayram F, Dursun H. et al. (2023). Oxidative and chromosomal DNA damage in patients with type I Gaucher disease and carriers. *Clinical Biochemistry*. 111: 26-3.

VALDÉS-DÍAZ, Karen et al. Gaucher disease. Presentation of a clinical case and literature review. *Hematology, Transfusion and Cell Therapy*, v. 44, p. 104-107, 2022.