

DOENÇA DE GAUCHER

L. P. TRINDADE E SILVA, HELENA SILVA, HEIDY CABRERA
Serviço de Medicina Interna. Hospital de Sousa Martins. Guarda.
Serviço de Hematologia. Hospital São Teotónio. Viseu

RESUMO

Os autores apresentam uma breve revisão temática à luz de um caso de uma doente de 47 anos de idade que foi internada para estudo de um quadro arrastado de astenia, enfartamento pós-prandial, emagrecimento e edema do membro inferior esquerdo associado a volumosa esplenomegalia e à qual se diagnosticou Doença de Gaucher (DG).

SUMMARY

GAUCHER DISEASE

A Case Report

We describe, with a brief thematic review, the case of a 47-year-old woman that was hospitalized to study a clinical picture characterized by massive splenomegaly with asthenia, postprandial fullness, weight loss and edema in the left lower extremity, in which Gaucher disease was diagnosed.

INTRODUÇÃO

Descrita pela primeira vez em 1882 por Phillippe Gaucher, quando ainda era estudante, a entidade com o seu epónimo é uma patologia rara – menos de 100 casos registados em Portugal – pertencente ao grupo de doenças lisossomais de sobrecarga, devido à deficiência da enzima glicocerebrosidase que leva à acumulação de glicocerebrósido no interior dos lisossomas do sistema retículo-endotelial (SRE) com a consequente falência dos órgãos alvo. Clinicamente heterogénea e classificada em três subtipos, o seu prognóstico pode variar de benigno a extremamente grave consoante o subtipo de apresentação.

CASO CLÍNICO

Doente do sexo feminino de 47 anos de idade, caucasiana, enviada ao Serviço de Urgências para esclarecimento de hepato-esplenomegalia (baço com 22 cm e nódulos sólidos) e anemia macrocítica (Hb 9,7 g/dL; VCM 99,9 fL), no seguimento de um quadro de três meses de evolução consistente em astenia, anorexia, enfartamento pós-prandial, emagrecimento não quantificado e edema dos membros inferiores, sobretudo o esquerdo.

Dos antecedentes pessoais destacava-se o facto de estar em contacto com gatos e ter engravidado duas vezes com um parto eutócico e, o outro, um abortamento espontâneo. Nos antecedentes familiares apenas é de salientar o facto dos pais serem primos em primeiro grau.

Na revisão por sistemas a doente referiu ainda diaforese diurna e nocturna bem como equimoses espontâneas recorrentes.

Ao exame objectivo, e como dados positivos, encontrou-se adenomegalias axilares e inguinais móveis, indolores, de cerca de 1 cm de diâmetro, hepato-esplenomegalia volumosa e dolorosa à palpação profunda do abdómen e edema dos membros inferiores, sobretudo o esquerdo, com sinal de Godet positivo.

Analiticamente verificou-se imunidade para o CMV e VHB e pancitopenia com a série eritróide apresentando pontuado basófilo, anisocitose com macrocitose e poiquilocitose, e a série plaquetar com plaquetas grandes e algumas gigantes (quadro I). O medulograma revelou uma medula normocelular com alguns fragmentos hiperclulares, displasia sobretudo em linhas mielóide e eritróide, ninhos de eritroblastos, e raros grânulos de ferro no eritrão e abundante no SRE. A TAC tóraco-abdominal mostrou hepatomegalia homogénea sem alterações do parênquima e volumosa esplenomegalia com estrutura heterogénea.

Quadro I - Alterações Analíticas

Parâmetros	Doente	Referência
Leucócitos	3,5	4,0-11,0 x10 ⁹ /L
Linfócitos	0,9	1,0-4,8 x10 ⁹ /L
Hemoglobina	9,0	12-16 g/dL
Hematócrito	37,1	40-54 %
VCM	103,9	82-92 fL
HCM	33,2	27-31 pg
IDE	16,3	11,5-14,0 %
Plaquetas	17,0	150-450 x10 ⁹ /L
TP	17,6	10,5-15,5 “
VS	30	0-15 mm/1 ^ª h
Ferritina	702	10-291 ng/mL
β ₂ microglobulina	3,29	0,80-2,20 mg/L
HBsAg	negativo	negativo
HBsAc	positivo	negativo
HBcAc	positivo	negativo
CMV IgG	positivo	negativo
CMV IgM	positivo	negativo

Outros exames realizados foram normais, nomeadamente, estudo fenotípico de medula óssea e citogenético, ionograma, função hepática, função renal, proteínas, imunoglobulinas, cadeias leves, marcadores tumorais, PCR, serologias para sífilis, brucelose, salmoneloses, toxoplasmose, hepatite C e HIVs.

Posteriormente, a biopsia óssea mostrou ocupação de múltiplos espaços medulares por células histiocitárias com citoplasma muito amplo em *papel amarrotado* contendo núcleo ovalado discretamente irregular, cujas características histomorfológicas indicavam doença de armazenamento, provavelmente Doença de Gaucher (DG).

Esta orientação diagnóstica foi posteriormente corroborada pela enzimologia que mostrou défice de glicocerebrosidase tanto nos leucócitos como nos fibroblastos (quadro II).

Quadro II - Alterações Enzimológicas

Parâmetros	Doente	Referência
β-galactosidase leucocitária	103	73-585 nmol/h/mg
Glucocerebrosidase leucocitária	0,8	2,8-19 nmol/h/mg
Fosfatase ácida plasmática	4234	10-150 nmol/h/mL
β-D-quitotriosidase plasmática	29375	10-85 nmol/h/mL
β-galactosidase em fibroblastos	212	166-2037 nmol/h/mg
Glucocerebrosidase em fibroblastos	35	103-552 nmol/h/mg

Iniciou-se, então, o tratamento com imiglucerase e, três meses depois, a doente já não apresentava leucopenia nem edemas dos membros inferiores, e havia melhoria parcial da anemia, trombocitopenia e hepato-esplenomegalia. Actualmente encontra-se assintomática, com função orgânica normal e sem afectação hematológica digna de registo (leucócitos $4,3 \times 10^9/L$, Hb $14,3 \text{ g/dL}$ e plaquetas $117,0 \times 10^9/L$).

DISCUSSÃO

A DG é uma glucoesfingolipidose pertencente ao grupo de doenças lisossómicas de armazenamento em que a deficiência da enzima glucocerebrosidase leva à acumulação de glucocerebrósido no interior dos lisossomas do SER, principalmente os do baço, fígado, medula óssea, SNC, pulmão e gânglios linfáticos. A doença tem um padrão de herança do tipo autossómico recessivo e uma incidência de 1:50.000 nados vivos, tornando-a a mais frequente do grupo das doenças de depósito^{1,2}.

Clinicamente classificada em três subgrupos, a tipo 1, também conhecida como forma adulta ou não-neuropática, é a mais comum – mais de 90% de todos os casos de DG – com uma incidência de 1:10.000, mais frequente entre judeus Ashkenazi e uma sobrevivência perto da população geral (à volta dos 70 anos de idade); a tipo 2, forma infantil ou neuropática aguda, tem uma incidência de 1:100.000, distribuição pan-étnica e sobrevivência menor dos três anos de idade; e a tipo 3, forma juvenil ou neuropática crónica, com uma incidência de 1:50:000, mais frequente entre suecos Norrbotten e sobrevivência menor de 40 anos^{3,4}.

Mais de 200 mutações foram encontradas no gene codificador da glucocerebrosidase lisossomal, contudo, reveste especial importância a presença do alelo N370S por estar associado à doença não-neuropática (DG 1) e o alelo L444P que está relacionado com sintomas neurológicos precoces (DG 2)⁵.

Consoante o órgão ou sistema predominantemente atingido, assim a apresentação clínica da doença, sobretudo a tipo 1, com pancitopenia, hepatomegalia, hipertensão portal, esplenomegalia, hiperesplenismo, hipertensão pulmonar, síndrome hepato-pulmonar, doença pulmonar intersticial, calcificações de aorta ascendente e válvulas aórtica e mitral, pericardite constrictiva, osteoporose, osteoartrose, osteoesclerose, osteonecrose, fracturas patológicas, deformidade em frasco Erlenmeyer, dor óssea e retardo de crescimento⁶. Na tipo 2 e 3 predomina o quadro

neurológico com apraxia óculo-motora, convulsões, hipertonia, mioclonias, espasticidade, opistótonos, atraso mental severo, apneias e insuficiência respiratória⁷. A maior longevidade dos doentes com DG tipo 1, com um prognóstico actual muito favorável apesar do atraso frequente no reconhecimento da doença, leva também a mais complicações, em especial com uma maior incidência de mieloma múltiplo⁸.

O diagnóstico confirma-se pelo doseamento enzimático da actividade da glucocerebrosidase nos leucócitos de sangue periférico ou fibroblastos, e o estudo básico compreende o hemograma, ionograma, coagulação, função hepática, ferro, vitamina B12, proteínas, fosfatases, enzima conversora de angiotensina, β -galactosidase leucocitária e fibroblástica, β -quito-triosidase plasmática, Rx de tórax, fémur e coluna, TAC abdominal, densitometria óssea, ECG e ecocardiografia⁶. O diagnóstico pré-natal pode ser efectuado pela análise enzimática nas vilosidades coriônicas e cultura de amniócitos.

Dada a heterogeneidade clínica da DG, o diagnóstico diferencial abrange um leque muito vasto de patologias, contudo, são de salientar aquelas que maior dificuldade poderão causar uma vez que apresentam, no exame histológico, pseudo-células de Gaucher, a saber, doença de Niemann-Pick, leucemia mielóide crónica, leucemia linfóide aguda, mieloma múltiplo, doença de Hodgkin e talassemia.

O tratamento da DG que mais benefício tem produzido é aquele que se administra aos doentes com o tipo 1 e consiste na reposição enzimática com imiglucerase 2,5 U/kg/IV/3 vezes por semana a 60 U/kg/IV/2 em duas semanas, segundo a severidade da doença (média: 30-60 UI/kg/IV/2-2sem)^{9,10}. Além da imiglucerase outros medicamentos com o mesmo fim que se encontram em fase de aprovação são a glucocerebrosidase humana e a peg-glucocerebrosidase. Em caso de contra-indicação ou insucesso terapêutico com a reposição enzimática, a terapêutica de redução glicosfingolípida com miglustat a 100 mg/PO/3id, é uma alternativa¹¹. É também de considerar a utilização do alendronato sódico ou do ácido zoledrónico na osteopenia da DG, enquanto outras possibilidades como o transplante alogénico de medula óssea, a esplenectomia total ou parcial ou até mesmo a hipotética transferência génica com vector retroviral não têm maior aplicabilidade na actualidade⁵.

Embora também se utilize a reposição enzimática na DG tipo 2 e até mesmo na tipo 3, os resultados não são tão encorajadores como na tipo 1 e o prognóstico continua a ser muito sombrio⁷.

BIBLIOGRAFIA

1. MARTINS AM, LOBO CL, SOBREIRA EAP et al: Tratamento da doença de Gaucher: um consenso brasileiro. *Rev Bras Hematol Hemoter* 2003;25(2):89-95
2. COX TM: Gaucher's disease: an exemplary monogenic disorder. *QJM* 2001;94(8):399-402
3. DE FOST M, AERTS JM, HOLLAK CE: Gaucher disease: from fundamental research to effective therapeutic interventions. *Neth J Med* 2003;61(1):3-8
4. ELSTEIN D, ABRAHAMOV A, HADAS-HALPERN I, ZIMRAN A: Gaucher's disease. *Lancet* 2001;358:324-7
5. JMOUDIAK M, FUTERMAN AH: Gaucher disease: pathological mechanisms and modern management. *Br J Haematol* 2005;129:178-88
6. WEINREB NJ, AGGIO MC, ANDERSSON HC et al: International Collaborative Gaucher Group (ICGG). Gaucher disease type 1: revised recommendations on evaluations and monitoring for adult patients. *Semin Hematol* 2004;41(4 Suppl 5):15-22
7. VELLODI A, BEMBI B, DE VILLEMEUR TB et al: Neuronopathic Gaucher Disease Task Force of the European Working Group on Gaucher Disease. Management of neuronopathic Gaucher disease: a European consensus. *J Inherit Metab Dis* 2001;24(3):319-27
8. ROSENBLOOM BE, WEINREB NJ, ZIMRAN A, KACENA KA, CHARROW J, WARD E: Gaucher disease and cancer incidence: a study from the Gaucher Registry. *Blood* 2005;105(12):4569-72
9. PASTORES GM, WEINREB NJ, AERTS H et al: Therapeutic goals in the treatment of Gaucher disease. *Semin Hematol* 2004;41(suppl 5):4-14
10. FUTERMAN AH, SUSSMAN JL, HOROWITZ M, SILMAN I, ZIMRAN A: New directions in the treatment of Gaucher disease. *Trends Pharmacol Sci* 2004;25(3):147-51
11. WEINREB NJ, BARRANGER JA, CHARROW J, GRABOWSKI GA, MANKIN HJ, MISTRY P: Guidance on the use of miglustat for treating patients with type 1 Gaucher disease. *Am J Hematol* 2005;80(3):223-9

