

## **Doença de Gaucher: Relato de Caso em Parentes de Primeiro Grau no Amazonas <sup>1</sup>**

MARIA CLARA DA SILVA LIMA

RAFAELA DE OLIVEIRA BARBOSA

Médicas Residentes do Programa de Pediatria da  
Universidade Federal do Amazonas / UFAM (Brasil)

VERA LÚCIA COUTINHO BATISTA

Coordenadora do Programa de Residência Médica de Pediatria da  
Universidade Federal do Amazonas / UFAM (Brasil)

CLEBER NUNES ALEXANDRE

Cirurgião-dentista da Fundação de Hematologia e  
Hemoterapia do Amazonas / FHEMOAM (Brasil)

CINTHIA CRISTINA MATHEUS XEREZ ALBUQUERQUE

Hematologista Pediátrica da Fundação de Hematologia e  
Hemoterapia do Amazonas / FHEMOAM (Brasil)

LETÍCIA DÁVILA PORTUGAL

Hematologista Pediátrica e Docente da  
Universidade Federal do Amazonas / UFAM (Brasil)

### **INTRODUÇÃO**

A Doença de Gaucher (DG) foi descrita pela primeira vez pelo médico francês Philippe Charles Ernest Gaucher em 1882, em sua tese de doutorado. A DG é uma desordem do metabolismo lipídico, de transmissão autossômica recessiva, caracterizada pela deficiência da atividade da enzima lisossomal glicocerebrosidase (beta-glicosidase), resultando em acúmulo de glicolipídeos no interior dos macrófagos. Como consequência, órgãos ricos desse elemento no sistema imunológico (fígado, baço, medula óssea, sistema nervoso central e pulmões) sofrem alterações histológicas e disfunção celular, resultando

---

<sup>1</sup> Aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) registrado com o CAEE: 45687021.1.0000.0009. [Approved by Research Ethics Committee with the CAEE: 45687021.1.0000.0009.]

em anormalidades clínicas.(MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017)(URCINO et al., 2014)(FERREIRA; FERREIRA; FERREIRA, 2008)(NALYSNYK et al., 2017)

A DG constitui uma patologia rara com incidência na população entre 0,4 e 5,8 por 100.000 habitantes e prevalência de 0,7 a 1,8 por 100.000.(MEHTA et al., 2019). Segundo dados do Ministério da Saúde de 2016, o Brasil era o 3º país com maior número de pacientes identificados, depois dos Estados Unidos e de Israel. Já para o estado do Amazonas foram registrados 18 pacientes com DG até o ano de 2020. Essa doença apresenta um amplo espectro clínico, podendo variar de benigno à grave, dependendo do comprometimento neurológico da doença. Dessa forma, são reconhecidos três subtipos clínicos: Tipo 1 ou forma crônica não neuropática do adulto, correspondendo a 99% dos casos, Tipo 2 ou forma neuropática infantil e Tipo 3 ou forma juvenil neuropática.(MEHTA et al., 2019)(MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017)(ANDRADE-CAMPOS et al., 2017)

Atualmente, o diagnóstico é confirmado com a redução da atividade da enzima glicocerebrosidase nos leucócitos de sangue periférico, com resultados que se mostram geralmente menores do que 30% do normal, e complementado por meio de mapeamento genético.(MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017)(FERREIRA et al., 2011)(CHARROW et al., 2004)

Na década de 80, após confirmação diagnóstica de DG, os pacientes eram tratados apenas por meio de suporte transfusional e medicamentos sintomáticos. A partir de 1990, foi possível demonstrar benefícios terapêuticos com reposição da enzima deficiente, sendo a DG a primeira doença de depósito a ser tratada com Terapia de Reposição Enzimática (TRE).(MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017)(FERREIRA et al., 2011)

O objetivo desse trabalho é relatar dois casos clínicos de DG em parentes de primeiro grau com atraso no reconhecimento da doença por não ter sido considerada como diagnóstico diferencial durante investigação primária. O conhecimento da DG é essencial para levantarmos a suspeita clínica, principalmente em pacientes pediátricos com baixa estatura e visceromegalias, favorecendo o diagnóstico precoce. O relato dos casos visa despertar atenção dos profissionais da área da saúde para essa doença rara, que se

precocemente diagnosticada resultaria em melhor resposta terapêutica, evitando assim complicações irreversíveis e promovendo melhor qualidade de vida.

**Objetivo:** Relatar caso clínico de Doença de Gaucher em membros de uma mesma família.

**Material e métodos:** Revisão de literatura e prontuário médico. O presente relato foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) registrado com o CAEE:45687021.1.0000.0009.

**Relato do Caso 1:** Paciente, sexo masculino, indígena, natural e procedente de Maués-Amazonas, aos dois anos de idade iniciou quadro febril associado a calafrios, sendo iniciado tratamento para tuberculose pulmonar. Depois de 4 meses de tratamento com rifampicina, isoniazida e pirazinamida (RIP), paciente evoluiu com gengivorragia, epistaxes e hepatoesplenomegalia, sendo direcionado para avaliação hematológica em unidade terciária de saúde. Ao exame físico, observou-se palidez cutâneo-mucosa importante, baixa estatura, deformidade óssea compressão de pectuscarinatum e escoliose, além de fígado palpável a 8 cm do rebordo costal direito e esplenomegalia de grande monta. Os exames laboratoriais evidenciaram anemia e plaquetopenia com Hb: 8,9g/dL, Htc: 28,3%, leucometria: 4.790/mm<sup>3</sup>, plaquetas: 125.000/mm<sup>3</sup>. Devido à baixa estatura do paciente associado a anemia, plaquetopenia, hepatoesplenomegalia, aventou-se a possibilidade de Doença de Gaucher (DG). Iniciado investigação com solicitação de sorologias para toxoplasmose, mononucleose, rubéola, hepatites B e C, anti-HIV 1 e 2 e sífilis, as quais foram negativas. A sorologia para citomegalovírus IgG e IgM foram positivas e a prova tuberculínica (PPD) negativa. Foi realizada pesquisa para atividade enzimática beta-glicosidase em leucócitos de sangue periférico que apresentou positiva para Doença de Gaucher. As radiografias em ossos longos eram compatíveis com a normalidade, embora identificadas escoliose e alteração na conformação da caixa torácica, associação sugestiva à patologia de base da hipótese diagnóstica. Foi instituído, a partir dos achados clínicos e laboratoriais, tratamento para DG tipo I com Imiglicerase na dose de 60 UI/Kg/dia de 15 em 15 dias.

O paciente evoluiu com boa resposta hematológica e normalização dos volumes hepático e esplênico em menos de 2 anos de tratamento. Aos 17 anos, o paciente iniciou quadros recorrentes de convulsões, sendo reclassificado como DG tipo III e realizado switch para Taliglucerase na dose de 60 UI/Kg/dia de 15 em 15 dias, conforme orientação do Ministério da Saúde por meio de portaria nº 37, de 26 de Setembro de 2014. Até o momento segue estável, com acompanhamento clínico e neurológico periódicos.

**Relato de caso 2:** Paciente, sexo masculino, indígena, natural e procedente de Maués-Amazonas, aos 2 anos de idade internou em serviço terciário com quadro de pneumonia e subsequente diagnóstico de broncodisplasia. Devido história de aumento do volume abdominal desde 7 meses de vida, presença de hepatoesplenomegalia durante exame físico e plaquetopenia, no hemograma, paciente foi encaminhado para atendimento hematológico em serviço terciário. Na investigação da história familiar foi relatado parentesco de primeiro grau com paciente relatado no caso 1, portador de DG tipo III. Ao exame físico apresentava baixa estatura para idade, atraso da capacidade cognitiva, mucosas hipocoradas, crepitações à ausculta pulmonar, baço palpável a 12 cm do rebordo costal esquerdo e fígado palpável a 5 cm do rebordo costal direito. Os exames laboratoriais revelaram anemia e plaquetopenia com: Leucócitos: 7590 mm<sup>3</sup>, Hb: 11g/dL, Htc: 34%, VCM: 70,4, HCM: 22,8, RDW: 20,6% e plaquetas: 112.000/mm<sup>3</sup>. Foram realizados contagem de reticulócitos, perfil do ferro, DHL, Coombs direto, avaliação das funções hepática e renal, os quais não revelavam alterações. As sorologias para toxoplasmose, mononucleose, citomegalovírus, hepatites B e C, HIV 1 e 2 e sífilis foram negativas. A sorologia para rubéola IgG e IgM foram positivas. Diagnóstico de Doença de Gaucher foi confirmado por evidência de baixa atividade de beta-glicosidase ao teste fluorimétrico da atividade enzimática realizado em sangue em papel filtro (R: 0,18 mcmol/h/l; VR: Acima de 2,20 mcmol/h/l). O sequenciamento completo do gene GBA com pesquisa de variantes específicas na localização cromossômica 1q22 mostrou padrão de homozigose para c.1448T>C Leu483Pro. A terapia de reposição enzimática com Imiglucerase na dose de 60 UI/Kg/dia de 15 em 15 dias foi instituída e o paciente teve excelente resposta.

Verificou-se normalização dos níveis hematológicos em 18 meses, e consequente redução nos tamanhos de baço e fígado, passado mais 6 meses do tratamento. O paciente segue em acompanhamento clínico ambulatorial regularmente, bem como aconselhamento genético familiar. Por apresentar atraso no desenvolvimento neuro-cognitivo, o paciente foi classificado como portador de DG tipo III. Hoje, aos cinco anos de idade mantém boa resposta à terapêutica, não sendo observados deterioração clínica e outras complicações.

## DISCUSSÃO

A doença de Gaucher (DG) é uma glicosfingolipidose herdada como condição autossômica recessiva, com probabilidade de incidência de 25% a cada gestação de casal heterozigotos, podendo comprometer filhos de ambos os sexos. Ela promove uma deficiência enzimática resultando em acúmulo de lipídios no interior dos macrófagos, gerando as células de Gaucher e levando a disfunções orgânicas. (ONCOLOGY et al., 2018)(MALEKKOU et al., 2020). No caso relatado, identificamos a presença da relação hereditária da doença entre parentes de primeiro grau (sobrinho e tio), após anamnese cuidadosa, mostrando a importância do rastreamento da doença entre parentes de primeiro grau e do aconselhamento genético durante acompanhamento clínico ambulatorial. Não foi identificada, entre irmãos a mutação genética para a doença.

O quadro clínico da doença é caracteristicamente heterogêneo (MUÑOZ et al., 2020)(NALYSNYK et al., 2017) com envolvimento do baço, fígado, osso, medula óssea, sistema nervoso central e pulmões, promovendo atraso no seu reconhecimento por grande parte dos profissionais da área da saúde. (MEHTA et al., 2019)(MALEKKOU et al., 2020)

Quando identificados na faixa etária pediátrica, a maioria das crianças já cursam com hepatoesplenomegalia e envolvimento ósseo. (MCCLAIN, 2020)(BEMBI et al., 2002). O quadro hematológico é muito característico e o diagnóstico diferencial de doença de Gaucher deve ser considerado, com segurança, em todos os pacientes em investigação de citopenia associada a hepatoesplenomegalia, sinal de

apresentação mais comum. (MEHTA et al., 2019)(ANDRADE-CAMPOS et al., 2017)(MCCLAIN, 2020)

O órgão alvo é o osso e caracteristicamente a principal manifestação descrita é dor (KAPLAN et al., 2013)(WEINREB; ZIMRAN, 2015). Fraturas e necrose avascular são raras. Contudo, é descrito déficit de crescimento em vários trabalhos, principalmente relacionados a faixa pediátrica.(ANDRADE-CAMPOS et al., 2017)(BEMBI et al., 2002)(KAPLAN et al., 2013)(GRABOWSKI, 2005)

Nos dois casos relatados, as manifestações da doença iniciaram na faixa etária pediátrica com hepatoesplenomegalia, baixa estatura, alterações hematológicas, anemia e plaquetopenia. Esses achados clínicos subsidiaram o início da investigação em serviço de hematologia, incluindo a DGna investigação diagnóstica por meio do estudo enzimático com a dosagem da enzima beta-glicocerebrosidase em leucócitos de sangue periférico.

A deformidade torácica e escoliose apresentadas pelo paciente do primeiro caso foram também de início precoce e essenciais no direcionamento da investigação para Doença de Gaucher.

Para estabelecimento de confirmação diagnóstica frente a hipótese de DG após história clínica e anamnese, foi solicitado o exame de dosagem enzimática em papel filtro. Nos casos relatados, observou-se atividade enzimática reduzida, colaborando com a confirmação etiológica da doença. Contudo, é importante ressaltar que podemos, em casos duvidosos, dosar a atividade enzimática nos fibroblastos ou realizar a análise por meio de sequenciamento de DNA do gene GBA1 para estabelecermos o diagnóstico da doença.(MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017)(FERREIRA et al., 2011) (CHARROW et al., 2004) (BEMBI et al., 2002), (ONCOLOGY et al., 2018) (KAPLAN et al., 2013)(WENGER et al., 1978)

A doença é classificada em três subtipos clínicos distintos: Tipo 1, não neuropática ou forma crônica não neuropática do adulto; Tipo 2, neuropática aguda ou forma infantil neuropática e Tipo 3, neuropática subaguda ou forma infantil neuropática. (ANDRADE-CAMPOS et al., 2017) (ONCOLOGY et al., 2018).

A doença não tem correlação genótipo e fenótipo, (HRUSKA et al., 2008) apresentando-se em qualquer idade e com amplo espectro clínico podendo variar de leve a grave.(MEHTA et al.,

2019)(ONCOLOGY et al., 2018)(HRUSKA et al., 2008)(LOPEZ et al., 2016)

No primeiro caso, a ausência de manifestações neurológicas guiou o diagnóstico, inicialmente, para a DG classificada no tipo 1. Porém, o paciente evoluiu tardiamente com convulsões mioclônicas, mesmo em tratamento, sendo posteriormente, reclassificado como DG tipo III.

Por outro lado, o segundo relato, uma deterioração gradual e precoce do quadro neurológico com déficit na capacidade cognitiva de desenvolvimento e aprendizagem, sugeriu fortemente a presença do tipo 3 da doença desde o início do seu diagnóstico.

Importante esclarecer que não foram observadas apraxia motora ocular ou paralisia do olhar supranuclear em nenhum dos casos relatados.

A DG é a primeira doença lisossomal, do metabolismo dos lipídeos, que tem tratamento clínico, por meio de reposição enzimática. (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017). A abordagem terapêutica é individualizada, não curativa, entretanto eficaz na reversão de hepatomegalia, esplenomegalia, dor óssea, crise óssea, osteopenia, anemia e trombocitopenia. (BEMBI et al., 2002)(WEINREB; ZIMRAN, 2015)

Na DG tipo 3, a terapia de reposição enzimática é pouco relatada tendo apenas como evidência a capacidade limitada de intervir na progressão da doença neurológica por não ultrapassar a barreira hematoencefálica, podendo favorecer com boa resposta quanto à redução da hepatoesplenomegalia. (GRABOWSKI, 2005)(VELLODI et al., 2009)

Nos casos relatados, a Imiglucerase foi iniciada precocemente após confirmação diagnóstica e em especial no segundo caso com indicação bem estabelecida devido ao histórico familiar de parentesco de primeiro grau. (VELLODI et al., 2009)

Houve reversão das manifestações hematológicas e viscerais nos dois pacientes portadores de DG dentro de um período de 18 meses a 24 meses. No primeiro caso clínico referido, a Imiglucerase foi continuada até o paciente atingir a idade adulta, sendo substituída pela Taliglucerase, posteriormente. Optou-se por essa troca da medicação (switch) ao observar a progressão da doença com

manifestações neurológicas, sem modificação da evolução clínica com o uso da Imiglucerase, ação embasada na portaria nº 37 de Setembro de 2014. (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017)(VELLODI et al., 2009)(JMOUDIAK; FUTERMAN, 2005)(ZIMRAN et al., 2015)(CONITEC, 2014)

Os dois pacientes evoluíram com DG moderada e envolvimento neurológico estável, em curso de terapia de reposição enzimática com poucas complicações em decorrência do início precoce.

## CONCLUSÃO

A DG é uma doença caracteristicamente marcada por importante variabilidade genotípica e fenotípica, podendo levar atraso no seu reconhecimento. A cada dia, surgem novas orientações clínicas, contribuindo para o diagnóstico precoce da doença com rastreamento dos familiares, ainda assintomáticos. Reforçar a discussão sobre a doença permite que novos casos sejam identificados ainda na faixa etária pediátrica, pois a maioria dos pacientes permanece muito tempo em investigação de “anemia crônica”, baixa estatura ou esplenomegalia a esclarecer, estandardamente a Doença de Gaucher incluso no repertório de investigação. Portanto, o diagnóstico precoce permite a terapia de reposição enzimática nas fases iniciais da doença, podendo mudar a perspectiva de vida desses pacientes, reduzir sequelas, além de promover os indivíduos economicamente mais ativos.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ANDRADE-CAMPOS, M. et al. Diagnosis features of pediatric Gaucher disease patients in the era of enzymatic therapy, a national-base study from the Spanish Registry of Gaucher Disease. **Orphanet Journal of Rare Diseases**, v. 12, n. 1, p. 1–9, 2017.
- BEMBI, B. et al. Bone complications in children with Gaucher disease. **British Journal of Radiology**, v. 75, n. SUPPL. 1, p. 37–43, 2002.
- CHARROW, J. et al. Enzyme replacement therapy and monitoring for children with type 1 gaucher disease: Consensus recommendations. **Journal of Pediatrics**, v. 144, n. 1, p. 112–120, 2004.
- CONITEC. Alfataliglicerase para o tratamento da Doença de Gaucher. p. 1–34, 2014.
- FERREIRA, C. S. et al. Doença de gaucher-uma desordem subdiagnosticada. **Revista Paulista de Pediatria**, v. 29, n. 1, p. 122–125, 2011.

Maria Clara da Silva Lima, Rafaela de Oliveira Barbosa, Vera Lúcia Coutinho Batista, Cleber Nunes Alexandre, Cinthia Cristina Matheus Xerez Albuquerque, Leticia Dávila Portugal– **Doença de Gaucher: Relato de Caso em Parentes de Primeiro Grau no Amazonas**

---

- FERREIRA, J. S.; FERREIRA, V. L. P. C.; FERREIRA, D. C. Estudo da doença de Gaucher em Santa Catarina. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, v. 30, n. 1, p. 5–11, 2008.
- GRABOWSKI, G. A. 00008480-200508000-00014. p. 519–524, 2005.
- HRUSKA, K. S. et al. Gaucher disease: Mutation and polymorphism spectrum in the glucocerebrosidase gene (GBA). **Human Mutation**, v. 29, n. 5, p. 567–583, 2008.
- JMOUDIAK, M.; FUTERMAN, A. H. Gaucher disease: Pathological mechanisms and modern management. **British Journal of Haematology**, v. 129, n. 2, p. 178–188, 2005.
- KAPLAN, P. et al. Revised recommendations for the management of Gaucher disease in children. **European Journal of Pediatrics**, v. 172, n. 4, p. 447–458, 2013.
- LOPEZ, G. et al. Clinical course and prognosis in patients with Gaucher disease and parkinsonism. **Neurology: Genetics**, v. 2, n. 2, 2016.
- MALEKKOU, A. et al. A novel mutation deep within intron 7 of the GBA gene causes Gaucher disease. **Molecular Genetics and Genomic Medicine**, v. 8, n. 3, p. 1–6, 2020.
- MCCLAIN, A. K. L. Abordar a criança com baço dilatado. p. 1–36, 2020.
- MEHTA, A. et al. Presenting signs and patient co-variables in Gaucher disease: outcome of the Gaucher Earlier Diagnosis Consensus (GED-C) Delphi initiative. **Internal Medicine Journal**, v. 49, n. 5, p. 578–591, 2019.
- MINISTÉRIO DA SAÚDE. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas na Doença de Gaucher. **Diário Oficial da União**, 2017.
- MUÑOZ, G. et al. Early detection of lysosomal diseases by screening of cases of idiopathic splenomegaly and/or thrombocytopenia with a next-generation sequencing gene panel. **JIMD Reports**, v. 51, n. 1, p. 53–61, 2020.
- NALYSNYK, L. et al. Gaucher disease epidemiology and natural history: a comprehensive review of the literature. **Hematology**, v. 22, n. 2, p. 65–73, 2017.
- ONCOLOGY, P. H. et al. Diagnosis and Management of Gaucher Disease in India- Consensus Guidelines of the Gaucher Disease Task Force of the Society for Indian Academy of Medical Genetics and the Indian Academy of Pediatrics RATNA DUA PURI 1 , SEEMA KAPOOR 2 , PRIYA S KISHNANI 3 ,. **Indian Pediatrics**, v. 143, 2018.
- URCINO, T. et al. Doença De Gaucher: Levantamento Epidemiológico No Distrito Federal. **The Challenge of Developing Creative Artists in a Standardized World**, v. 7, p. 172–176, 2014.
- VELLODI, A. et al. Management of neuronopathic Gaucher disease: Revised recommendations. **Journal of Inherited Metabolic Disease**, v. 32, n. 5, p. 660–664, 2009.
- WEINREB, N. J.; ZIMRAN, A. The Gaucher Registry. v. 160, 2015.
- WENGER, D. A. et al. Synthetic substrate  $\beta$ -glucosidase activity in leukocytes: A reproducible method for the identification of patients and carriers of Gaucher's disease. **Clinical Genetics**, v. 13, n. 2, p. 145–153, 1978.
- ZIMRAN, A. et al. Safety and efficacy of two dose levels of taliglucerase alfa in pediatric patients with Gaucher disease. **Blood Cells, Molecules, and Diseases**, v. 54, n. 1, p. 9–16, 2015.