

## Doença de Gaucher tipo 1: um relato de caso

### Gaucher disease type 1: a case report

DOI:10.34119/bjhrv5n3-044

Recebimento dos originais: 14/02/2022

Aceitação para publicação: 28/03/2022

#### **Isadora Oliveira Scheer**

Acadêmica do curso de medicina do Centro Universitário de Patos de Minas (UNIPAM)

Instituição: Centro Universitário de Patos de Minas (UNIPAM)

Endereço: Avenida Major Gote, 739, apartamento 401, Caiçaras, Patos de Minas/MG

E-mail: isadora1scheer@gmail.com

#### **Bethânia Helena Silva de Oliveira**

Acadêmica do curso de medicina do Centro Universitário de Patos de Minas (UNIPAM)

Instituição: Centro Universitário de Patos de Minas (UNIPAM)

Endereço: Rua Laumar Rocha Filgueira, 114, Cidade Jardim, Patos de Minas/MG

E-mail: bethanyahso@unipam.edu.br

#### **Lucas Ferreira Gonçalves**

Acadêmico do curso de medicina do Centro Universitário de Patos de Minas (UNIPAM)

Instituição: Centro Universitário de Patos de Minas (UNIPAM)

Endereço: Rua Padre Alaor, 284, apartamento 801, Lagoa Grande, Patos de Minas/MG

E-mail: doity@doity.com.br

#### **Guilherme Moreira Borges Araújo**

Residência em Clínica Médica pelo Hospital Belo Horizonte em 2006 e em Hematologia e Hemoterapia no Hospital Felício Rocho em 2008, Professor da faculdade de Medicina do Centro Universitário de Patos de Minas

Instituição: Centro Universitário de Patos de Minas (UNIPAM)

Endereço: Rua Major Gote, 2265, Caiçaras, Patos de Minas/MG

E-mail: gmbaraujo@yahoo.com.br

### **RESUMO**

A doença de Gaucher é considerada um erro inato do metabolismo, causado por um depósito lisossomal. Essa deficiência hereditária gera uma falha na enzima beta-glicosidase ácida, acumulando glicolípido em macrófagos e mastócitos de órgãos. Relatar um caso de doença de Gaucher tipo 1 não neuropática, explanando principalmente a dificuldade do seu diagnóstico. Atentar o profissional de saúde quanto a doença de Gaucher, seus sinais, sintomas e tratamento. Foi feito um relato de caso de uma paciente, acompanhada no hospital Vera Cruz, em Patos de Minas / MG. Foi realizada uma pesquisa descritiva por meio de pesquisa documental dos exames e prontuários da paciente. A paciente foi esclarecida sobre a pesquisa manifestando concordância e assinando o termo de consentimento livre e esclarecido. O trabalho está em apreciação ética pelo Comitê De Ética e Pesquisa do Centro Universitário de Patos De Minas, pelo CAAE: 52291521.9.0000.5549. Foi realizada análise dos prontuários da paciente que foi diagnosticada em 2018. Em 2016 foi o início do acompanhamento da paciente e diante dos exames feitos, a mesma apresentou trombocitopenia, plaquetopenia, esplenomegalia e dor óssea. O diagnóstico foi confirmado em 2018 diante de teste baseado no gene GBA. Iniciou

tratamento com alfataglicerase, que apresentou grande melhora em exames mais recentes. Com esse relato, amplia-se o conhecimento sobre essa patologia, as principais manifestações e alterações laboratoriais, os exames para diagnóstico, possíveis formas de tratamento, além de auxiliar no diagnóstico diferencial de doenças que também causam esplenomegalia, linfopenia e plaquetopenia.

**Palavras-chave:** deficiência de glucosidase-beta ácida, doença de gaucher, doenças do sistema nervoso, glicolípídeos.

## ABSTRACT

Gaucher disease is considered an inborn error of metabolism, caused by a lysosomal deposit. This hereditary deficiency generates a failure in the acid beta-glucosidase enzyme, accumulating glycolipid in macrophages and mast cells of organs. To report a case of non-neuropathic type 1 gaucher disease, mainly explaining the difficulty of its diagnosis. Pay attention to the health professional regarding gaucher disease, its signs, symptoms and treatment. A case report of a patient was made, followed up at the Vera Cruz hospital, in Patos de Minas / MG. A descriptive research was carried out through documental research of the patient's exams and charts. The patient was informed about the research, expressing agreement and signing the free and informed consent form. The work is under ethical consideration by the research ethics committee of the centro universitário de patos de minas, under CAAE: 52291521.9.0000.5549. Analysis of the patient's medical records was performed, who was diagnosed in 2018. In 2016, the patient's follow-up began and, in view of the tests performed, she presented thrombocytopenia, thrombocytopenia, splenomegaly and bone pain. The diagnosis was confirmed in 2018 using a test based on the gba gene. She started treatment with taglycerase alfa, which showed great improvement in more recent exams. With this report, the knowledge about this pathology, the main manifestations and laboratory alterations, the diagnostic tests, possible forms of treatment is expanded, in addition to helping in the differential diagnosis of diseases that also cause splenomegaly, lymphopenia and thrombocytopenia.

**Keywords:** acid glucosidase-beta deficiency, gaucher disease, nervous system diseases, glycolipids.

## 1 INTRODUÇÃO

“A doença de Gaucher é uma deficiência hereditária do funcionamento da enzima lisossomal glucocerebrosidase (ou beta-glicosidase), que hidrolisa o glicocerebrosídeo glucosilceramida em glicose e ceramida” (MELLO; MELLO e PESSANHA, 2015, p. 216). Assim, ocorre um acúmulo do glicolípídeo (glicocerebrosídeo) nos macrófagos, principalmente no baço, fígado, linfonodos, medula óssea e pulmão.

Existe uma herança da doença que, segundo Matos, Gurgel e Gonçalves “é uma enfermidade genética, transmitida de forma autossômica recessiva, causada por mutações localizadas no braço 1q21, responsável por codificar a enzima  $\beta$ -glicosidase ácida” (2017, p.

317), em ambos os alelos do gene GBA. Isso a torna parte do grupo de doenças lisossômicas de depósito, considerada um erro inato do metabolismo (EIM).

A doença varia de fenótipos, segundo Coradine e Pianovski (2015, p. 232):

Dependendo do grau de deficiência da enzima e da quantidade de substrato acumulado, três fenótipos distintos são descritos: tipo I ou forma não neuropática (ausência de doença primária no sistema nervoso central - SNC), tipo II ou forma neuropática aguda (comprometimento grave do SNC na infância) e tipo III ou forma neuropática crônica (comprometimento do SNC que permite sobrevida além da primeira infância).

Sobre a epidemiologia, existem poucas informações acerca da incidência e prevalência no Brasil, mas segundo o MINISTÉRIO DA SAÚDE (2018):

... 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). A incidência da doença de Gaucher na população geral é de cerca 1 em 60.000, mas pode ser de até 1 em 1000 entre os judeus Ashkenazi. A prevalência é de cerca de 1 em 100.000.

Já os sintomas variam com hepatoesplenomegalia, trombocitopenia, anemia e dores ósseas. O diagnóstico ocorre por meio da dosagem da atividade da  $\beta$ -glicosidase ácida (BGA) ou por detecção de células de Gaucher em tecidos. E o tratamento se dá por reposição enzimática específica (TRE) que diminui o acúmulo do substrato nas células e melhora a qualidade de vida, conforme Matos, Gurgel e Gonçalves (2017, p. 317).

Assim, esse relato mostra ao profissional de saúde sinais, sintomas e formas de diagnóstico da Doença de Gaucher, que é uma doença relativamente rara, facilitando e melhorando a identificação desses pacientes, os tratando precocemente. Além de trazer uma perspectiva de tratamento com alfataglicerase, remédio para doenças de erros metabólicos.

## 2 OBJETIVOS

### 2.1 OBJETIVO GERAL

Relatar um caso doença de Gaucher tipo 1 não neuropática, explanando principalmente a dificuldade do seu diagnóstico. Atentar o profissional de saúde quanto a doença, seus sinais, sintomas e tratamento com alfataglicerase, sendo essa doença relativamente rara e um componente das doenças de erro inato do metabolismo.

### 2.2 MATERIAIS E MÉTODOS

Trata-se de um estudo descritivo de caráter narrativo e reflexivo, sendo um relato de caso sobre a Doença de Gaucher tipo I, na cidade de Patos de Minas, em Minas Gerais. A coleta

de dados foi feita por meio de análise de prontuários, exames e discussões sobre o caso, sendo realizada após assinatura de autorização do (a) paciente pelo Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Anexo 1). O trabalho está em apreciação ética pelo Comitê De Ética e Pesquisa do Centro Universitário de Patos De Minas, pelo CAAE: 52291521.9.0000.5549.

Neste relato de caso, os riscos seriam de identificação e divulgação não autorizada pelo paciente, porém todos os cuidados serão tomados para que não seja exibida a identidade do mesmo e a autorização para uso de imagens será obtida por meio de TCLE. Já sobre os benefícios, o principal seria de demonstrar aos profissionais de saúde mais uma perspectiva da Doença de Gaucher, seus sintomas e tratamentos realizados sob supervisão médica.

### 3 RESULTADOS

Paciente do gênero feminino com 23 anos de idade, de Patos de Minas/MG, teve diagnóstico de Doença de Gaucher tipo I não neuropática em 2018, isso por apresentar ausência de doença primária do sistema nervoso central (SNC).

Foi atendida em abril 2016, no Hospital Vera Cruz, em Patos de Minas /MG, por causa de plaquetopenia. Se encontrava assintomática e com desenvolvimento normal. Ao exame físico não apresentava alterações significativas, porém com baço palpável 3 cm abaixo do rebordo costal esquerdo (esplenomegalia). Indagada sobre a esplenomegalia relatou que a mesma existia há 4 anos.

Na anamnese, negava patologias crônicas e cirurgias prévias; fazia o uso de anticoncepcional; negava etilismo e tabagismo; e não passou por gravidez, parto ou aborto. Em maio de 2016 retorna com exames, com os resultados: Hemácias 4,48 milhões/ $\mu\text{L}$ , Hemoglobina 13,5 g/dL, Hematócrito 30%, Leucócitos Totais 5.100 leucócitos/ $\text{mm}^3$  e Plaquetas 94.000 U/ $\text{mm}^3$ .

A propedêutica laboratorial não mostrou alterações significativas em relação a plaquetopenia e a biópsia óssea apresentou alterações de maturação sugestiva de doença de depósito. Percebe-se então que, a partir de sintomas abrangentes como plaquetopenia e esplenomegalia, chegou-se à suspeita diagnóstica de uma doença rara. Assim, as manifestações clínicas indicaram acometimento hematológico (trombocitopenia) e visceral (esplenomegalia), porém sem acometimento neurológico.

Assim, foi solicitado imunohistoquímica da biópsia de medula óssea, com os resultados sugestivos de Doença de Gaucher. Devido a necessidade de exame confirmatório, foram solicitados os exames de análise de variantes do gene GBA, em laboratório de erros inatos do metabolismo em São Paulo/SP.

Esses exames foram realizados e repetidos algumas vezes até se ter uma conclusão definitiva em abril de 2018, com a realização de dois testes, sendo encontradas duas variantes patogênicas. A paciente apresentou a variante c.1226A>G (p. N409S), no Exon 9, em heterozigose, que causa a troca do resíduo de aminoácido na posição 409 de asparagina para serina; e no exon 10, a variante c.1448T>C (p. L483P), em heterozigose, que causa a troca do resíduo de aminoácido na posição 483 de leucina para prolina. As duas variantes já foram previamente descritas e associadas à doença de Gaucher, sendo consideradas patogênicas. Iniciou-se então o tratamento com alfataglicerase, uma enzima lisossomal hidrolítica glucocerebrosidase específica no tratamento com TER, por não atravessar a barreira hematoencefálica, com posologia de 2000U a cada 15 dias por infusão intravenosa.

Com novos exames, em outubro de 2019 apresentou: Hemácias 5,19 milhões/ $\mu\text{L}$ , Hemoglobina 15,9 g/dL, Hematócrito 46,8%, Leucócitos Totais 6.790 leucócitos/ $\text{mm}^3$ , Plaquetas 174.000 U/ $\text{mm}^3$  e Ultrassom abdominal sem alterações. Assim, com hematócrito e plaquetas normais, foi mantido o tratamento com alfataglicerase, com a mesma posologia. Em abril de 2020 retorna com estabilidade e sem intercorrências, seguindo o tratamento.

#### 4 DISCUSSÃO

A doença de Gaucher tipo I é uma patologia autossômica recessiva causada pela deficiência de atividade enzimática da glicocerebrosidase, o que conseqüentemente leva ao acúmulo lisossomal de glicocerebrosídeos no interior do sistema reticuloendotelial, propiciando modificações hematológicas, viscerais e ósseas. (NILO,2016)

Há uma subdivisão em três tipos diversificados, sendo que o tipo I corresponde a maior parte dos casos e é do tipo não-neuropático, embora haja uma vinculação deste com o parksonismo. Além disso as manifestações clínicas são mais tardias e a progressão é insidiosa, sendo que a sintomatologia é diversificada, desde indivíduos assintomáticos até uma apresentação letal em recém-nascido com hidropisia fetal e ictiose. Já o tipo II e III são raros, graves e são do tipo neuropático agudo e neuropático crônico respectivamente (PEREIRA et. al, 2019).

O quadro clínico mais prevalente se pauta em esplenomegalia e hepatomegalia. Além disso ocorre dores ósseas e nas articulações, as quais de forma significativa são acompanhadas por crises álgicas que podem ser debilitantes e crônicas. Isso ocorre pois se fazem presentes certos graus de infiltração e a medula óssea é substituída pelas células de Gaucher, o que propicia em perda da trabécula óssea e redução da densidade, sendo mais habitual na epífise e metáfise dos ossos longo (BREIGEIRON, 2018). Ademais ocorre anemia e plaquetopenia e por

apresentar sintomatologia análoga a diversas patologias dificulta-se, portanto, o diagnóstico diferencial (REIS et. al, 2020). Nesse contexto, a paciente do relato procurou atendimento devido ao quadro de plaquetopenia e esplenomegalia sem mais queixas.

Anteriormente o diagnóstico era realizado mediante o exame histológico da biópsia da medula ou do fígado. Porém foi-se adotado o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas no qual o padrão ouro de detecção passou a ser pela medida da atividade da enzima betagluco cerebrosidase, por ensaio fluorométrico, em leucócitos do sangue periférico. Porém, em casos que gerem hesitações indica-se a medida da atividade da betagluco cerebrosidase em fibroblastos ou a análise do gene GBA1 (TONELOTO, 2017). Assim sendo, na paciente em questão foi realizada imunohistoquímica da biópsia óssea que demonstrou alterações de maturação. Além disso, foi realizado exames para analisar as variantes do gene GBA. Esses exames foram repetidos periodicamente e por fim encontrou-se duas variantes patogênicas (c.1226>G e c.1448T>C) que permitiu assegurar o diagnóstico de Doença de Gaucher.

A terapêutica ocorre por meio da terapia de reposição enzimática (TRE), sendo que as enzimas utilizadas de forma atual são imiglucerase, alfavelaglicerase e alfataliglicerase, sendo essa última a primeira escolha no Sistema Único de Saúde para quem possui 18 anos ou mais. Essa conduta é benéfica pois proporciona uma melhora tanto dos sintomas como também de sua progressão e conseqüentemente da qualidade de vida do paciente. Outro plano terapêutico é recomendado para indivíduos que possuem restrições a conduta supracitada e se pauta na inibição de Síntese de Substrato (ISS), no qual é utilizado o Miglustate que é responsável por inibir a atividade da sintetase de glicosilceramida, o que ocasiona, portanto no declínio da concentração lisossômica do glicocerebrosídeo (REIS et. al, 2020).

Além disso, há medidas de suporte que devem ser abordadas e auxiliadas sendo elas o aconselhamento genético, tratamento da sintomatologia e acompanhamento regular nutricional, médico e laboratorial (BRASIL, 2017). Nessa perspectiva, foi-se utilizado a alfataliglicerase na paciente do referente estudo, com dosagem de 2000U por infusão endovenosa a cada 15 dias com normatização tanto das plaquetas como também do hematócrito, permitindo assim a manutenção do tratamento.

## 5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A Doença de Gaucher é uma patologia hereditária do tipo autossômica recessiva caracterizada pela deficiência de atividade enzimática da glicocerebrosidase. Clinicamente apresenta hepatoesplenomegalia, trombocitopenia, anemia e dores ósseas. Esses são achados

importantes e foram encontrados na paciente deste relato, mostrando que a mesma evoluiu como o esperado para tal doença.

Entretanto, por ser uma doença de queixas amplas, obter o diagnóstico não foi algo fácil, principalmente por se tratar de uma doença rara. Nesse caso, o teste de imunohistoquímica da biópsia de medula óssea foi o utilizado, constatando Doença de Gaucher, empregando terapia de reposição enzimática aliada a suporte de sintomas.

Com esse relato, fica clara a dificuldade de se chegar ao diagnóstico da Doença de Gaucher. Mas espera-se que sinais, sintomas, diagnóstico e tratamento apresentados sejam base para mais estudos envolvendo essa doença rara.

## REFERÊNCIAS

BRASIL, Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas Doença de Gaucher. 2017. Disponível em: <http://portalarquivos.saude.gov.br/images/pdf/2017/junho/30/PCDT-Doen--a-de-Gaucher-22-06-2017--2-.pdf>

BREIGEIRON, M.K.; MORAES, V.C.; COELHO, J.C. Sinais e sintomas na Doença de Gaucher: diagnósticos de enfermagem prioritários. **Revista Brasileira de Enfermagem**, v. 71, n. 1, p. 104-110, 2018. Disponível em: [file:///C:/Users/isado/Downloads/Signs\\_and\\_symptoms\\_in\\_Gaucher\\_Disease\\_priority\\_nur.pdf](file:///C:/Users/isado/Downloads/Signs_and_symptoms_in_Gaucher_Disease_priority_nur.pdf)

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>

FILHO, C.N.D. Prevalência e análise de hepatopatia crônica em pacientes com Doença de Gaucher tipo I em um centro de tratamento. 2016. Disponível em: <https://acervodigital.ufpr.br/bitstream/handle/1884/47513/R%20-%20D%20-%20CELSO%20NILO%20DIDONE%20FILHO.pdf?sequence=1&isAllowed=y>

MATOS AG, GURGE VP, GONÇALVES MC. Achados Oftalmológicos na Doença de Gaucher Tipo III: caso clínico. *Revista Brasileira de Oftalmologia*. 76 (6): 316-8, 2017. Disponível em: [https://www.rbojournal.org/wp-content/uploads/articles\\_xml/0034-7280-rbof-S0034-72802017000600316/0034-7280-rbof-S0034-72802017000600316.pdf](https://www.rbojournal.org/wp-content/uploads/articles_xml/0034-7280-rbof-S0034-72802017000600316/0034-7280-rbof-S0034-72802017000600316.pdf)

MELLO RAF, MELLO MBN, PESSANHA LB. Ressonância Magnética e o Escore BMB na Avaliação do Acometimento Ósseo em Pacientes com Doença de Gaucher. *Revista Radiologia Brasileira*. 48(4):216-219, jul. /Ago., 2015. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rb/a/CCJCG5zMMgBjJZHCDGpydGb/?format=pdf&lang=pt>

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Doenças raras. Disponível em: <http://saude.gov.br/artigos/831-doencas-raras/40915-doencas-raras>. Acesso em: 06/08/2020.

PEREIRA, C.S. et al. Lipid Antigen Presentation by CD1b and CD1d in Lysosomal Storage Disease Patients. **Front Immunol**, v.4, n.10, 2019. Disponível em: <file:///C:/Users/isado/Downloads/fimmu-10-01264.pdf>

REIS, D.C.E. et al. Doença de Gaucher: relato de caso de uma doença familiar. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 3, n. 4, p. 9375-9388, 2020.

TONELOTO, C.F.S et al. Narrativas sobre a experiência com a doença de Gaucher. 2017. Disponível em: <https://periodicos.ufes.br/rbps/article/view/25231/23448>