

# IMPORTÂNCIA DO DIAGNÓSTICO PRECOCE DA DOENÇA DE GAUCHER: RELATO DE CASO

## Importance of early diagnosis of Gaucher Disease: case report

Jeanna Lee de Oliveira Coutinho\*, Larissa Elizabeth Ikino\*, Amanda Kimura\*, Ilçana Sampaio\*, Edson Andrade Júnior\*, Renata Lemos\*\*

\*Residente de pediatria da Fundação de Medicina Tropical Dr. Heitor Vieira Dourado (FMT-HVD)

\*\*Hematologista pediátrica da Fundação de Hematologia e Hemoterapia do Amazonas (FHEMOAM)

### RESUMO

A Doença de Gaucher é uma lipidose sistêmica rara de herança autossômica recessiva, afetando 1:40.000 indivíduos no mundo. É caracterizada pela deficiência da enzima glucocerebrosidase, cursando com depósito lisossômico de glicolípídeos, não degradados, nas células do sistema retículo endotelial, tendo o seu prognóstico variando de acordo com o subtipo. Paciente de três anos com queixa de dor abdominal, diarreia líquida intermitente há 1 ano, história de anemia, hepatoesplenomegalia há 5 meses e epistaxe por 1 semana. Ao exame físico, apresentava mucosas hipocoradas e hepatoesplenomegalia. Hemograma evidenciando anemia hipocrômica e normocrômica, reticulocitose e plaquetopenia. Demais exames sem alterações. Pensando-se em Doença de Gaucher como diagnóstico diferencial, foi realizado mielograma que constatou infiltração medular por células de Gaucher e histopatológico da medula com presença de células em “papel amassado”, compatível com a patologia. O diagnóstico foi confirmado pela dosagem de beta-glicosidase ácida. Tratamento iniciado com a reposição de imiglucerase. O caso foi investigado no Hospital de Hematologia e Hemoterapia do Amazonas (FHEMOAM), ressaltando-se a lembrança da doença de Gaucher como diagnóstico diferencial em pacientes com anemia e visceromegalias na faixa etária pediátrica e sua dificuldade no diagnóstico.

**Palavras-Chave:** Doença de Gaucher, hepatoesplenomegalia, glucocerebrosidase, erro inato do metabolismo.

### ABSTRACT

Gaucher Disease is a rare autosomal recessive systemic lipidosis that affects 1:40,000 people worldwide. It is characterized by deficiency of the enzyme glucocerebrosidase, accompanied by with lysosomal storage glycolipids, not degraded, in the reticuloendothelial system cells, and its prognosis varies according to subtype. x Three years old patient with 1 year history of watery diarrhea and abdominal pain complaints, 5 months of anemia and hepatosplenomegaly and 1 week of epistaxis. Physical examination revealed pale mucosae and hepatosplenomegaly. CBC showing hypochromic normocytic anemia, reticulocytosis and thrombocytopenia. Other tests without changes. Considering Gaucher disease in the differential diagnosis, bone marrow examination was performed found that spinal infiltration and pathological Gaucher cells with bone marrow cells in the presence of "crumpled", compatible with pathology. The diagnosis was confirmed by measurement of acid beta-glucosidase. Treatment started with the replacement of imiglucerase. The case

was investigated in the Hospital of Hematology Amazonas (FHMOAM), highlighting the memory of Gaucher disease in the differential diagnosis in patients with anemia and visceromegaly in pediatric patients and their difficulty in diagnosis.

**Keywords:** Gaucher disease, hepatosplenomegaly, glucocerebrosidase inborn errors of metabolism.

## INTRODUÇÃO

A Doença de Gaucher é uma lipidose sistêmica rara de herança autossômica recessiva, caracterizada pela presença de alelos mutantes para o gene da beta-glicosidase ácida, localizada na região q21 do cromossomo (1). É considerada o erro inato do metabolismo mais comum no grupo das doenças de depósito lisossomal (2,3), afetando 1:40.000 indivíduos no mundo. Cursa com depósito lisossômico de glicolipídeos ou glicoserebrosídeos, não degradados, nos lisossomos das células da linhagem dos macrófagos (células de Gaucher) do sistema reticuloendotelial, devido a deficiência da enzima glucocerebrosidase.(4,5).

É classificada em três subtipos: Tipo I, o mais comum, caracterizado por hepatoesplenomegalia, anemia, anomalias do sistema esquelético e da hematopoiese; Tipo II: comprometimento neurológico grave; e, o Tipo III: forma neuropática crônica. (2,4). O seu prognóstico varia de acordo com o seu subtipo, apresentando quadros benignos a graves (3,6). O diagnóstico é realizado pela presença de células de Gaucher na medula óssea e pela dosagem de b-glicosidase ácida. O tratamento é baseado na reposição da enzima específica.(5,6).

O relato deste caso objetiva discutir as manifestações clínicas e diagnósticos diferenciais da Doença de Gaucher a fim de despertar à atenção médica para ocorrência desta rara doença, cujo prognóstico é severamente afetado pelo diagnóstico tardio.

## DESCRIÇÃO DO CASO

Pré-escolar de três anos, sexo masculino, pardo, natural de Tefé e procedente de Maraã-AM, atendido no ambulatório geral de hematologia da Fundação de Hematologia e Hemoterapia do Amazonas (FHMOAM) em novembro de 2014. Nascido de parto normal, G2P2A0, a termo, aleitamento materno até o 8º mês de vida, história vacinal completa, crescimento e desenvolvimento adequado e dentro dos padrões da normalidade. História familiar com dados não dignos de nota. Pais não consanguíneos. Irmão hígido. Mãe relata exposição do menor a inseticidas. Criança com queixa de dor abdominal, diarreia líquida sem muco ou sangue há um ano, história de anemia e hepatoesplenomegalia há 5 meses e epistaxe por uma semana (sic). Ao exame físico apresentava mucosas hipocoradas 3+/4+, abdome globoso, observando-se fígado palpável 3,5cm do rebordo costal direito, baço de 8cm do rebordo costal esquerdo, indolores à palpação superficial e profunda. Crescimento e desenvolvimento adequado para idade; exame neurológico, cardiovascular e respiratório sem alterações.

Exames laboratoriais evidenciaram anemia hipocrômica e normocrômica, reticulocitose e plaquetopenia (hemoglobina: 7,8g/dl; hematócrito: 25,8 %; VCM: 76 fl, HCM: 27pg, RDW: 18,1%, Plaquetas: 97.000/ mm<sup>3</sup>). Leucograma, eletroforese de hemoglobina, estudo das hemoglobinas, perfil do ferro, FAN, Coombs direto, pesquisa de microesferócitos, curva de fragilidade osmótica, avaliação das funções tireoidiana, hepática

e renal sem alterações. Sorologias para toxoplasmose, HIV, HTLV, hepatites, citomegalovírus e Epstein Barr negativas.

Exames de Imagem: Ultrassonografia de Abdome: Litíase renal à direita com 5mm e hepatoesplenomegalia; Tomografia de Tórax evidenciou discreta área de opacidade em “vidro fosco”, correspondendo ao aumento da densidade dos pulmões, onde é observado os contornos dos vasos e estruturas brônquicas, na região perivascular do segmento apical do lobo inferior direito, de aspecto inespecífico e linfonodos axilares proeminentes, medindo até 1,0 x 0,7cm; Tomografia de Abdômen Total com presença de hepatoesplenomegalia e microlitíase renal à direita medindo cerca de 0,3cm no grupo caliciano médio do rim direito, não obstrutivo. Em seguida, foram realizados mielograma, que constatou infiltração medular por células compatíveis com a morfologia das células de Gaucher e histopatológico da medula com presença de células em “papel amassado”, compatível com a patologia. O teste enzimático específico com a dosagem das enzimas  $\beta$ -glicosidase (10,9 nmol/h/mL) e Quitotrosidade (1175,4 nmol/h/mL), colhidos em papel filtro e analisados por fluorescência, confirmou o diagnóstico de Doença de Gaucher. A terapia de reposição enzimática foi iniciada, além de acompanhamento ambulatorial do paciente pelo serviço de hematologia pediátrica.

## DISCUSSÃO

A Doença de Gaucher é uma doença progressiva, caracterizada pela deficiência da enzima glucocerebrosidase, provocando o acúmulo de glucocerebrosídeo nos lisossomos do baço, fígado, medula óssea e Sistema Nervoso Central. É classificada em três tipos com base nas manifestações clínicas.

O tipo 1, forma não neuropática, representa a maioria dos casos com incidência de 1:50.000/hab, predominando em judeus Ashkenazi (5,7). A manifestação clínica inicial deste subtipo é a hepatoesplenomegalia, contudo, raramente é diagnosticada nesta etapa pois, dificilmente a Doença de Gaucher é aventada no conjunto dos diagnósticos diferenciais das hepatoesplenomegalias. Na evolução da doença ocorre hiperesplenismo que, associado à infiltração de células de Gaucher na medula óssea, predispõe a pancitopenia (9-11). O tratamento é realizado através da reposição enzimática por infusão intravenosa de 30U/kg a cada 15 dias (12-14,16). O tipo 2, forma neuropática aguda, apresenta incidência de 1:100.000/hab. com predomínio em lactentes cujo pico de incidência ocorre aos 5 meses. Caracteriza-se por comprometimento de órgãos do sistema reticuloendotelial e neurológico. O tipo 3, forma neuropática crônica, afeta crianças e adolescentes com menor comprometimento neurológico e com sobrevida até terceira década de vida. Sua incidência é de 1:100.000/hab. (8-10).

O paciente do caso em questão foi encaminhado ao ambulatório de Hematopediatria do Função de Hematologia e Hemoterapia do Amazonas (FHEMOAM) para investigação diagnóstica com quadro de anemia normocítica e normocrômica e hepatoesplenomegalia com cinco meses de evolução. Foram investigadas outras patologias mais frequentes, que cursam com quadro clínico similar ao do paciente: anemias hemolíticas hereditárias e adquiridas, neoplasias hematológicas e tumores sólidos, hipotireoidismo, doenças infecciosas (TORCHS, HIV e hepatites) e colagenoses. Paralelamente, foi realizado mielograma, cujo achado foi característico de Doença de Gaucher, confirmando-se o diagnóstico pela dosagem enzimática. O paciente foi classificado como Tipo 1 conforme a clínica em concordância com a literatura (9,15,16).

É importante ressaltar que devido aos sintomas inespecíficos, a Doença de Gaucher é frequentemente subdiagnosticada e, portanto, precisa ser recordada no diagnóstico diferencial das hepatoesplenomegalias (9,16). A confirmação diagnóstica ocorre pela evidência de deficiência da enzima beta-glicosidase ácida (BGA) no sangue periférico dos pacientes portadores da doença (5,11,12,16). A dosagem enzimática é realizada apenas nos Hemocentros ou em laboratórios particulares especializados, retardando a confirmação diagnóstica da doença na Amazônia Brasileira, onde as amostras dos casos suspeitos do estado do Amazonas são enviados para o Hospital de Hematologia e Hemoterapia do Amazonas (HEMOAM), localizado em Manaus, e enviados para análise em laboratórios conveniados fora do Estado.

O tratamento é realizado através da reposição enzimática, nos tipos I e III. O tipo II é não respondedor ao tratamento. A administração da enzima beta-glicosidase ácida é realizada a cada 15 dias, para o resto da vida, nos centros especializados em hematologia. A reposição da enzima visa controlar e cessar os sinais e sintomas da doença. (2-16)

Portanto, apesar da Doença de Gaucher ser pouco lembrada pelo pediatra, uma vez que, é específica da área hematológica, precisa fazer parte do diagnóstico diferencial de doenças que cursam com o quadro clínico semelhante, a fim de que seu diagnóstico seja precoce contribuindo com a melhora da sobrevida e redução da taxa de mortalidade.

#### **REFERÊNCIAS:**

1. Mazzulli JR, Ying S, Adam LK, Pamela JM, Guy AC, Ellen Set al. Gaucher disease glucocerebrosidase na a-synuclein form a bidirectional pathogenic loop in synuclein pathientes. Elsevier. 2011;146:37-52.
2. Urcino TS, Cunha MAA, Lins JP, Oliveira MS. Doença de Gaucher: Levantamento epidemiológico no Distrito Federal. XIII Internacional Conference on Engineering and Technology Education; 2014; Guimarães, Portugal. 2014. p. 172-176.
3. Chaves RG. Rastreamento populacional para a doença de Gaucher em Tabuleiro do Norte-CE. [Dissertação]. Natal: Universidade Federal do Rio Grande do Norte; 2011.
4. Kliegman RM, Jenson HB, Behrman RE. Nelson Tratado de Pediatria. 19.ed. Philadelphia: Elsevier; 2014.
5. Ferreira CS, Silva LR, Araújo MJB, Tannús RK, Aoquei WI. Doença de Gaucher – uma desordem subdiagnosticada. Rev. Paul Pediatr. 2011; 29(1): 122-125.
6. Oi SSP, Nicolau DI, Santos SKA, Silva MACN, Viana GMC, Nascimento MDSB. Gaucher disease in a Family from Maranhão. Rev. Bras. Hematol Hemoter. 2014; 36(5): 373-378.
7. Hruska KS, La Marca ME, Scott CR, Sidransky E. Gaucher disease: mutation and polymorphism spectrum in the glucocerebrosidase gene (GBA). Hum Mutat. 2008; 29(5):567-83.

8. Mistry PK, Sadan S, Yang R, Yee J, Yang M. Consequences of diagnostic delays in type 1 Gaucher disease: the need for greater awareness among hematologists-oncologists and an opportunity for early diagnosis and intervention. *Am J Hematol.* 2007;82(8):697-701.
9. Kaplan P, Andersson HC, Kacena KA, Yee JD. The clinical and demographic characteristics of Non- neuronopathic Gaucher disease in 887 children at diagnosis. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2006;160(6):603-608.
10. Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, Childs B, Kinzler KW. The metabolic and molecular bases of inherited disease. 8.ed. New York: McGraw-Hill; 2001.
11. Cox TM. Gaucher disease: understanding the molecular pathogenesis of sphingolipidoses. *J Inherit Metab Dis.* 2001; 24(2):106-121.
12. Biegstraaten M, Van Schaik IN, Aerts JMFG, Hollak CEM. 'Non-neuronopathic' Gaucher disease reconsidered. Prevalence of neurological manifestations in a Dutch cohort of type I Gaucher disease patients and a systematic review of the literature. *J Inherit Metab Dis.* 2008;31(3):337-349.
13. Sobreira E, Pires RF, Cizmarik M, Grabowski GA. Phenotypic and genotypic heterogeneity in Gaucher disease type 1: a comparison between Brazil and the rest of the world. *Mol Genet Metab.* 2007;90(1):81-86.
14. Charrow J, Andersson HC, Kaplan P, Kolodny EH, Mistry P, Pastores G et al. Enzyme replacement therapy and monitoring for children with type 1 Gaucher disease: consensus recommendations. *J Pediatr.* 2004;144(1):112-120.
15. Dahl SV, Poll L, Rocco MD, Ciana G, Denes C, Mariani G et al. Evidence-based recommendations for monitoring bone disease and the response to enzyme replacement therapy in Gaucher patients. *Curr Med Res Opin.* 2006;22(6):1045-1064.
16. Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas – Doença de Gaucher. Portaria SAS/MS nº 1.266, de 14 de novembro de 2014.[Internet]. Brasília; 2014. [acesso em 2015Set 27]. Disponível em: <http://portalsaude.saude.gov.br/images/pdf/2014/dezembro/15/Doenca-de-Gaucher.pdf>