

**FACULDADE DE ADMINISTRAÇÃO E NEGÓCIOS DE
SERGIPE - FANESE
NÚCLEO DE PÓS-GRADUAÇÃO E EXTENSÃO – NPGE
CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO “LATO SENSU”
ESPECIALIZAÇÃO EM SAÚDE PÚBLICA DA FAMÍLIA X**

VANESSA RODRIGUES BIZERRA

**ASPECTOS LABORATORIAIS RELEVANTES PARA O
DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DA DOENÇA DE
GAUCHER**

**Aracaju – SE
2009**

VANESSA RODRIGUES BIZERRA

**ASPECTOS LABORATORIAIS RELEVANTES PARA O
DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DA DOENÇA DE
GAUCHER**

**Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao Núcleo de Pós-
Graduação e Extensão da FANESE,
como requisito para obtenção do título
de Especialista em Gestão em Saúde
Pública e da Família.**

Orientador: Silmeri Alves

**Aracaju – SE
2009**

VANESSA RODRIGUES BIZERRA

**ASPECTOS LABORATORIAIS RELEVANTES PARA O
DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DA DOENÇA DE
GAUCHER**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Núcleo de Pós-Graduação e Extensão – NPGE, da Faculdade de Administração de Negócios de Sergipe – FANESE, como requisito para a obtenção do título de Especialista em Gestão em Saúde Pública e da Família.

Nome completo do Avaliador

Nome completo do Coordenador de Curso

Nome completo do Aluno

Aprovado (a) com média: _____

Aracaju (SE), ____ de _____ de 2009.

RESUMO

A doença de Gaucher (DG) é enfermidade genética decorrente da deficiência da enzima beta-glicocerebrosidase ácida, ou beta-glicosidase, cuja função é digerir o glicocerebrosídeo, um tipo de gordura resultante dos resíduos das células que todos os dias morrem e são substituídas por outras novas. A deficiência da enzima é considerada um erro inato do metabolismo e faz com que substrato de elevado peso molecular, os glicocerebrosídeos, não sejam degradados e acumulem progressivamente no interior de células fagocíticas, sendo denominadas de Células de Gaucher, com isso, incham e passam a se depositar na medula óssea, a parte interna do osso, assim como no baço e no fígado, aumentando visivelmente as dimensões desses órgãos. A doença de Gaucher é uma patologia rara de evolução grave e hereditária, dura a vida toda, representando um problema de saúde sério. A doença segue progressivamente e sintomaticamente, muitas vezes com mudanças dramáticas e imprevisíveis para pior. Normalmente os sintomas são multissistêmicos pode surgir na infância ou idade adulta ou permanecer assintomática podendo chegar a ser debilitantes, incapacitantes e as vezes desfigurantes, e podendo levar à morte. Esse depósito anormal dos macrófagos, ou células de Gaucher, determina diversas consequências ao organismo, especialmente problemas ósseos, que se tornam mais fracos e mais sujeitos a fraturas, hepatoesplenomegalia, transtornos hematológicos, entre os quais a anemia e a queda acentuada no nível das plaquetas (trombocitopenia), que atuam no sistema de coagulação e, em menor número, favorecem as hemorragias. A doença de Gaucher foi classificada em três formas tendo como base a presença e a severidade do envolvimento neurológico. A mais comum é a do tipo 1 que não compromete o sistema nervoso central e estima-se que ela afete 1 em 40.000-60.000 pessoas. Os tipos 2 e 3 envolve o sistema nervoso central, o primeiro mais raramente e de modo mais severo e o segundo de maneira mais branda, mas nem por isso menos importante. Ambas as variações são raras, pan-étnicas, progressivas e potencialmente fatais. Elas afetam menos que 1 em cada 50.000 pessoas. Atualmente, a glicocerebrosidase sintética encontra-se disponível para o tratamento de reposição em doentes de Gaucher tipo I e III, que recebem administração endovenosa ou oral, com isso consegue reverter muitas manifestações da doença, minimizando ou estabilizando as complicações. Felizmente, a terapêutica de reposição enzimática tem dado grandes esperanças para os pacientes acometidos, adicionando recursos importantes e recentes às novas nuances do tratamento. Este trabalho teve como objetivo esclarecer os aspectos laboratoriais relevantes para o diagnóstico da doença de Gaucher, através de pesquisa bibliográfica e apresentar considerações tanto do conceito clínico quanto da terapêutica da Doença de Gaucher.

Palavras-chave: Doença de Gaucher. Beta- glicocerebrosidase. Doença de depósito lisossômico.

SUMÁRIO

RESUMO

1 INTRODUÇÃO	06
2 HISTÓRICO	09
3 CLASSIFICAÇÃO DAS MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS.....	10
4 DIAGNÓSTICO	12
4.1 Achados Laboratoriais.....	13
4.2 Outros Achados.....	15
5 TERAPÊUTICA	17
6 CONSIDERAÇÕES GERAIS.....	19
REFERÊNCIAS.....	20
ABSTRACT.....	22

1 INTRODUÇÃO

A Doença de Gaucher é uma anomalia genética, ou seja, erro inato do metabolismo (EIM) e a mais comum das doenças lisossômicas de depósito, decorrente da deficiência da enzima beta-glicocerebrosidase ácida, cuja função é digerir o glicocerebrosídeo, um tipo de gordura resultante dos resíduos das células que todos os dias morrem e são substituídas por outras novas.

Essa anomalia genética, crônica e rara é mais freqüente em judeus Ashkenazi de ascendência européia (leste europeu) e conseqüentemente, em pessoas com ancestrais da Europa Ocidental (MIR, 2004).

Esse defeito provoca acúmulo de glicocerebrosídeos (glicolípídeo), um dos produtos do metabolismo de gorduras nas células retículo endoteliais (ZAGO, et al, 2004; BORTELHEITO, 2003; RUBIN, et al, 1990). Esse acúmulo é dado, principalmente dentro das células fagocíticas do corpo e, como o sistema fagocítico é rico em lisossomos e participam da degradação de vários substratos, os órgãos ricos em células fagocíticas mononucleares tendem a ser os mais acometidos (ROBINS, COTRAN, KUMAR, 1996). Estas células abarrotadas pelo acúmulo de glicocerebrosídeos são conhecidas como Células "espumosa" de Gaucher tendem a serem esféricas, com citoplasma abundante, vacuolado e cheio de lipídeos, polinucleadas, núcleos hipercromáticos dispostos na periferia, com aspectos citoplasmático característico, semelhante a papel enrugado e, produz uma clínica heterogênea que acomete o baço, fígado, medula óssea, linfonodos, amídalas, timo e placas de Peyer (MOTA, 1980; ZAGO, et al, 2004; BRASILEIRO FILHO, BOGLIOLO, 1994; RUBIN, FARBER, 1990; SHERLOC, 1978). Traz prejuízo para a função dos mesmos, ocasiona ainda diminuição do número de plaquetas e pigmentação acastanhada da pele assim como manchas na córnea (MOTTA, 1980; LEMES, 2006).

O acúmulo dessas macromoléculas torna as organelas grandes interferindo na função normal da célula, originando a Doença de Depósito Lisossômico, causada por Erro Inato do Metabolismo (ARAÚJO, 2004; MARTINS, 2003).

Nos pacientes com Doença de Gaucher, o nível de atividade da enzima fica 30% abaixo do normal. A determinação da atividade enzimática é essencial para o diagnóstico da doença e, conseqüentemente, para o tratamento. Pacientes que apresentam sinais clínicos comuns à Doença de Gaucher (fígado aumentado, anemia, dor óssea) podem ter outras patologias e não se beneficiariam com as terapias específicas. Estas só devem ser administradas quando a baixa atividade da enzima β -glicosidase for comprovada em sangue ou em fibroblastos (LEMES *et al.*, 2006).

As manifestações clínicas têm expressões variáveis, caracterizadas geralmente pelo acometimento visceral, esquelético, hematológico e/ou neurológico, dependem do grau de deficiência dessa enzima e do acúmulo dos glicocerebrosídeos, variando em três tipos de manifestações clínicas conforme a presença e severidade dos sintomas neurológicos (ZOLA, 1998; DESNIK, 2001).

Devido a inúmeros sintomas, muitas vezes é diagnosticado como outra doença, adiando assim o diagnóstico final e reversível. Quando o paciente tem um quadro clínico de difícil explicação deve-se pensar em EIM, para dar um diagnóstico definitivo e haver precocidade no tratamento (MARTINS, 2006).

A enfermidade não tem cura, por ser uma lesão hereditária, mas os avanços tecnológicos permitem que o doente tenha alguma qualidade de vida. A gama de sintomas pode ser confundida com patologias parasitárias, dando como resultado, diagnósticos errôneos, devido à falta de atenção adequada dos profissionais médicos.

Um diagnóstico e tratamento precoce são fundamentais para os benefícios da terapêutica e podem assegurar o desenvolvimento normal da criança (ARAÚJO, 2004). O atraso no diagnóstico é pelas múltiplas consultas médicas e prescrição de medicamentos e tratamento impróprios ou mesmo perigosos para a saúde (ARAÚJO, 2004). A história relatada pelo paciente, o raciocínio diagnóstico e os achados laboratoriais são o caminho mais seguro para se estabelecer diagnóstico e assim, iniciar o tratamento (MIRANDA, 2005).

Este trabalho tem como objetivo fazer estudo sobre a doença de Gaucher verificando o impacto no paciente e na sociedade. Com isso poder divulgar na comunidade científica esta enfermidade através de um levantamento bibliográfico através de artigos, livros e na rede internacional de informação, de caráter descritivo

para verificar o impacto da Doença de Gaucher no paciente, destacando a importância das manifestações clínicas e principalmente da laboratorial da doença, e a partir daí, o reconhecimento da doença pelos profissionais da saúde e a sociedade, obter um diagnóstico preciso e consequentemente uma terapêutica bem conduzida.

É fundamental para o diagnóstico o conhecimento do médico, de qualquer especialidade, para suspeitar de um EIM, diante de um caso que não se explica com um conhecimento básico de patologias mais freqüentes (MARTINS, 2006).

É interessante que haja uma transversalidade de profissionais, porque é o acompanhamento clínico, laboratorial e de outras equipes que irão auxiliar no diagnóstico preciso e assim, antecipar o tratamento específico, para que complicações mais severas não venham a ocorrer.

2 HISTÓRICO

A doença de Gaucher foi diagnosticada pela primeira vez em 1882, pelo médico francês Phillipe Ernest Gaucher, estudou o material de histopatologia esplênica de uma paciente de 32 anos com hepatoesplenomegalia (PASTORESA, MEERE, 2004) e descreveu um epitelioma primitivo do baço que, posteriormente, verificou tratar-se de uma enfermidade do sistema retículo-endotelial, sendo essas informações sua tese de doutorado e, em sua homenagem, esta patologia passou a ser denominada Doença de Gaucher (MARINHO, 1984; PAULA et al, 1997).

Em 1965, o médico americano Roscoe O Brady descobriu como a doença atacava as pessoas e, após 26 anos de pesquisa, em 1991, um medicamento foi testado com sucesso. Desde 1994, esse medicamento é produzido por engenharia genética, isto é, a fabricação da enzima deficiente dentro de um grande laboratório, nos Estados Unidos.

A identificação de lipídeos nas células foi pesquisada por Epstein e Lieb em 1924 (WINTROBE, 1948). Porém, foi compreendida só em 1965 por Brady, quando houve identificação da beta-glicocerebrosidase ácida em pacientes afetados, e o mesmo desenvolveu uma terapia de recolocação da enzima deficiente para essa desordem (PASTORESA, MEER, 2004).

Em 1984 houve a clonagem do gen da beta-glicocerebrosidase ácida, pelo Ernest Beutler. Em 1991 foi indicado por Brady e Barton, a alglucerase, um produto purificado, derivado da placenta para ser seguro e eficaz na inversão das manifestações clínicas e laboratoriais da DG I, mas só em 1994, quando Grabowski, Barton, Pastores, produziram uma formulação recombinante da enzima, a imiglucerase, após experimentações (PASTORESA, MEER, 2004).

Em 2002, foi fabricada a imiglucerase, usada via oral em pacientes com DG I que por algum motivo não está apto a seguir um tratamento enzimático tradicional.

3 CLASSIFICAÇÃO DAS MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

As manifestações clínicas ou fenotípicas da DG vão depender do grau de deficiência de beta-glicosidase ácida e da acumulação de glicolípidos, que são variáveis. A doença de Gaucher foi classificada em três tipos tendo como base a presença e a severidade de envolvimento neurológico. A evolução clínica da doença depende da classificação conforme defeitos moleculares, e a forma aguda irá diferir da crônica pela rápida evolução e acometimento primário do Sistema Nervoso Central (MARINHO, 1984; ZAGO, et al, 2004; BORTELHEITO, 2003; LEMES, 2006).

A doença do Tipo 1 ou forma não neuropática afeta crianças e adultos, a idade de início dos sinais e sintomas é muito variável. Tem como apresentação clínica típica hepatomegalia, esplenomegalia levando a hiperesplenismo com progressiva anemia, trombocitopenia que leva a sangramentos, leucopenia, osteopenia, fraturas patológicas, dor óssea, osteonecrose, edema de articulações, acompanhado de um quadro clínico com fadiga, cansaço, palidez, retardo de crescimento infantil, nesse quadro não há nenhum tipo de comprometimento neurológico. A progressão do quadro é, em geral, lenta ou variável, e a sobrevida pode ser normal, dependendo da gravidade das complicações. O tipo 1 é o mais freqüente, correspondendo a 95% dos casos de DG, tendo uma incidência de 1:10000 a 1:20000. É também a que melhor responde às terapias existentes. Os pacientes não apresentam comprometimento do sistema nervoso central, sendo o quadro sobretudo visceral e hematológico. Embora esse tipo seja conhecido como a forma adulta da Doença de Gaucher, acomete pessoas de todas as idades (MOTTA, 1980).

A doença do Tipo 2 ou forma neuropática aguda manifesta-se no nascimento com deterioração rápida do sistema nervoso central. As manifestações clínicas muito precoces na infância afetando lactentes com 4-5 meses de idade, comprometendo fígado, cérebro, baço e pulmões. O quadro neurológico é grave, com múltiplas convulsões, hipertonia, apnéia, estrabismo, retroflexão de cabeça, rigidez do pescoço, desaceleração do crescimento, perda de aquisição psicomotora e progressivo atraso mental. A incidência é menor que 1:100000. A evolução é rápida, com morte nos primeiros dois anos de vida, em geral pelo envolvimento pulmonar. É

a forma mais grave, por ter rápida evolução e levando à óbito nos primeiros três anos de vida (MOTTA, 1980; MARINHO, 1984).

A doença do Tipo 3 ou forma neuropática crônica afecta crianças e adolescentes, a idade de início é variável, mas em geral no pré-escolar, forma menos grave que o tipo 2. Compromete cérebro, baço, fígado e ossos. A evolução do quadro neurológico é variável, mas menos grave que o do tipo 2. A incidência é menor que 1:100000. A sobrevida dá-se até à segunda ou terceira década de vida. Segundo MIR (2004) há três subtipos de DG III, conforme fenótipos e complicações

- Subtipo III a: ocorre comprometimento neurológico progressivo e demência;
- Subtipo III b: apresenta manifestações viscerais e esqueléticas, com manifestações neurológicas limitadas a paralisia supranuclear;
- Subtipo III c: com alterações neurológicas praticamente exclusiva a paralisia supranuclear, com opacidade coreana e calcificação de válvulas cardíacas, com pouco acometimento visceral.

Essas subdivisões da DG III não são usuais na literatura (ROZENBERG, 2006). Pacientes com DG I tendem a ter níveis reduzidos de GCase, já na DG II não há atividade enzimática mensurável, enquanto que a DG III é intermediária aos outros dois níveis (RUBIN & FARBER, 1990). Embora seja uma doença progressiva, no adulto culmina com uma longa vida.

4 DIAGNÓSTICO

A doença de Gaucher é a doença de depósito lisossomal e não tem cura representando um problema sério à saúde, mas mesmo assim as novas tecnologias surgem permitindo que o doente tenha uma melhor qualidade de vida. Essa doença é progressiva e sintomática, muitas vezes com mudanças dramáticas e imprevisíveis para pior (PASTORES, MEERE, 2004).

O principal fator para se obter um resultado mais favorável inclui um diagnóstico precoce associado a uma gama de sintomatologia (PASTORES, MEERE, 2004; MARTINS, 2006). Esses sintomas podem diminuir o bem estar e a saúde funcional dos pacientes, bem como a falta de conhecimento e a falha diagnóstico além de deixar efeitos permanentes, pode ainda levar a extração de um órgão ou até mesmo, a morte do indivíduo.

O método para diagnosticar a doença de Gaucher é estabelecido pela presença de CG, e feito uma dosagem enzimática lisossômica da atividade da beta-glicocerebrosidase ácida nos leucócitos de sangue periférico ou nos fibroblastos da pele, com resultado que geralmente expressa 30% menor que o normal (LEMES, et al, 2006). RUIZ (2003) afirma que é uma moléstia caracterizada por diversos tipos de apresentação, mas de diagnóstico simples e evidente a observação citológica da medula óssea.

Quando há incerteza em relação ao diagnóstico, pode ser indicada uma biópsia da medula óssea, ou mielograma, para identificar a presença das células de Gaucher. Entretanto, as células de Gaucher-like (GRIGNASCHI, 1991), consideradas patognósticas (MARINHO, 1984), podem ser confundidas com as células de Gaucher. As falsas células de Gaucher podem muitas vezes levar a diagnósticos errôneos, como por exemplo, leucemia mielóide crônica, leucemia mielóide aguda, mieloma múltiplo, talassemia, eritropolidissacarose, doença de Hodking e doença de Niemann-Pick (RUBIN, 1990).

A determinação da atividade enzimática é essencial para o diagnóstico da doença, e, conseqüentemente, para o tratamento. Uma baixa atividade dessa enzima indica a presença do erro inato do metabolismo. A investigação deve prosseguir com um teste molecular, também feito em sangue, em busca das

mutações mais freqüentes no DNA dos portadores, de forma a procurar esclarecer o subtipo da doença.

Pacientes que apresentam sinais clínicos comuns à Doença de Gaucher (fígado aumentado, anemia, dor óssea) podem ter outras patologias e não se beneficiariam com as terapias específicas. Estas só devem ser administradas quando a baixa atividade da enzima β -glicosidase for comprovada em sangue ou em fibroblastos (PASTORES, MEERE, 2004).

Após o diagnóstico precoce, alguns pacientes sobrevivem normais por muitos anos assintomáticos ou com terapia de suporte instituída, o prognóstico tem melhorado nos últimos anos, depende das complicações sistêmicas e infecciosas. O prognóstico pode variar de benigno a extremamente grave consoante o subtipo de apresentação.

Visto que as anormalidades hematológicas e viscerais são graves e fatais, será geralmente o acometimento ósseo que determinará a morbidade que compromete o bem estar físico e funcional dos indivíduos afetados.

4.1 Achados Laboratoriais

Para traços anátomo-patológico, é imprescindível o uso de microscopia eletrônica para melhor caracterizar as células espumosas de Gaucher que classicamente são comparadas a um papel de seda amassado, devido a disposição lamelar do glicocerebrosideo, na medula óssea e nos órgãos afetados, além de visualizar uma infiltração difusa ou nodular minúscula ou volumosa que distorcem totalmente o lisossomo (MARINHO, 1984; MIR, 2004; ROBBINS, 1973; WEINREB et al, 2004; ROBBINS, 1975). São histiócitos volumosos carregados de lipídeos, redondos ou ovais, com núcleo único e excêntrico intensamente corável, porém células menores podem ser multinucleadas (BOGLIOLO, 1969).

As hemácias fagocitadas são muitas vezes encontradas no citoplasma das CG e podem representar a fonte de glicocerebrosideos, já que esses lipídios são abundantes em seu envoltório. Formas bizarras podem ser produzidas a partir da compressão desses histiócitos que se acumulam formando uma grande massa (ROBBINS, 1996). Todavia, o exame morfológico não permite um diagnóstico preciso, o qual depende da demonstração da deficiência da atividade da beta-glicocerebrosidease ácida em leucócitos de sangue periférico ou cultura de

fibroblastos e de identificação bioquímica (LEMES et al, 2006; BRASILEIRO FILHO et al, 1993; MICHELIN et al, 2005; ZOLA, 1998;).

O exame microscópico ainda permite apresentar grandes corpos em forma de inclusões tubulares grandes dentro dessas células, que são compostas de glicocerebrosídeos, pode conter ferro pela fagocitose de eritrócitos (SHERLOC, 1978). Encontra-se ainda, monocitose e leucopenia bastante pronunciada com linfocitose relativa (BODY, 1965).

Há anemia, com trombocitopenia e neutropenia, essa anemia é menos intensa em idades superiores, e um dos sinais, que pode existir discretamente ou não existir, de regeneração do sangue é policromatofilia ou hemácias nucleadas, há também tempo de coagulação prolongado (LEMES et al, 2006). A esplenomegalia é devido a reticulopatia de sobrecarga, que vai gerar anemia e trombocitopenia (WINTROBE, 1948; ROBBINS, 1975; CHARROW et al, 2004).

São inúmeros marcadores bioquímicos secretados pelas células de Gaucher, mas nenhum oferece todos os qualitativos esperados, isto é, não são específicos para o diagnóstico (SHERLOC, 1978; ROBBINS, 1973). A quitotriosidase é o marcador bioquímico mais interessante e encontra-se intensamente aumentada na enfermidade, pode ser útil também no diagnóstico, ela é secretada por macrófagos ativados, sendo de grande valia para monitorar a evolução da enfermidade, que normalmente sobe de 100 a 500 vezes, e a resposta ao tratamento, porque seus níveis vão diminuindo rapidamente com o tratamento (FROISSART, 2006; GUFFON, 2006).

Na histoquímica é discretamente positiva a reação do PAS (Reação do Ácido Periódico de Schiff) (RUBIN, FARBER, 1990) com autoflorescência no citoplasma rico em carboidratos e excesso de ferro, que pode conter vacúolos com material filamentar com uma aparência fibrilar, finalmente estriado, visíveis a microscopia eletrônica, e sua disposição sugere uma teia de aranha, com estrias concêntricas ou entrecruzadas, além de abundância de ferro (ROBBINS, COTRAN, KIMAR, 1996; WINTROBE, 1948; BRASILEIRO FILHO et al, 1993).

Algumas enzimas plasmáticas como a fosfatase ácida sérica que é analisada através do uso de substrato de fenilfosfato na reação de PAS (MARINHO, 1984; MOTA, 1980), a ferritina e a enzima conversora de angiotensinogênio podem ser úteis no diagnóstico, porque logo são lançadas no sangue, encontrando-se em níveis elevados, porém não são específicas (LEMES et al, 2006; ROBBINS, 1969).

PORTA (1984) afirma que o acúmulo de intralissomal de glicocerebrosídeos ou de fosfato ácido tem papel imunogênico, onde há formação anormal de imunoglobulinas séricas. O acúmulo da substância de Gaucher pode ocorrer também nas células do sistema nervoso. Alterações degenerativas nos núcleos da base progridem, na forma aguda da doença, e provoca esclerose e destruição completa, neuromiofagia nos núcleos da base e no pedúnculo cerebral (MARINHO, 1984; WINTROBE, 1948).

A confirmação se dá pela pesquisa da atividade enzimática da beta-glicocerebrosidase nos leucócitos (MIR, 2004). É possível ainda estabelecer um diagnóstico pré-natal, com uma triagem de células derivadas do feto, por meio de estudos de células obtidas das vilosidades coriônicas ou com amniocentese, que possibilita prever defeitos genéticos num estágio suficientemente precoce para possibilitar a escolha de um aborto que impedirá o nascimento de pessoas afetadas (SUZUKI, 1992).

4.2 Outros Achados

Nas radiografias convencionais há hipertransparência dos órgãos, lesões líticas localizadas ou esclerótica, pela ausência de remodelagem do fêmur distal e da tíbia proximal, acometidos bilateralmente, dando formato de “frasco de Erlenmeyer”, isso porque há descalcificação que torna rarefeita a estrutura óssea (RUBIN, FARBER, 1990; BRASILEIRO FILHO et al, 1993; MENDONÇA et al, 2001).

Ao longo do tempo, há substituição da medula óssea por CG (ROZENBERG, 2006), essa infiltração progressiva da célula na medula, ocasiona alargamento da cavidade medular e adelgaçamento das trabéculas da medula, proporciona ainda osteoporose, osteólise, osteopenia, osteonecrose, esta provoca colapso seguido de destruição das cartilagens. Essa infiltração ocasiona até mesmo artrite degenerativa (PASTORES, MEERE, 2004), que culminam com fraturas patológicas, principalmente dos ossos longos, e é provavelmente o que leva à morbidade a longo prazo (MARINHO, 1984; LEMES et al, 2006; MENDONÇA et al, 2001).

A medula freqüentemente apresenta CG, porém em resultados negativos, a biópsia esplênica e hepática de aspiração deve ser levada em conta, pois as células retículo-histiocitárias hepáticas estão comprometidas (SHERLOC, 1978;

ROBBINS, 1969).

A cintilografia da medula óssea pode demonstrar as expansões anormais periféricas da atividade central da medula com áreas de infarte devido a uma hipoplasia medular (PASTORES, MEERE, 2004; BRASILEIRO FILHO et al, 1993). A Tomografia Computadorizada (TC) e a Ressonância Magnética (RNM) também é muito útil no diagnóstico diferencial, por ser capaz de demonstrar acúmulo exato das células de Gaucher (WEINREB et al, 2004; MARCELINO et al, 1994).

5 TERAPÊUTICO

O uso da Terapêutica de Reposição Enzimática surgiu em 1991, a partir da substituição de enzima-glicocerebrosidase ácida por outra enzima produzida a partir da extração de enzimas de placenta humana. Em 1994 a enzima passou a ser produzida de forma sintética através da recombinação de DNA, permitindo uma maior eficácia e segurança (PAULA, et al, 1997).

O tratamento da Doença de Gaucher é realizado com eficácia e segurança através da Terapia de Reposição Enzimática (TER), por infusão intravenosa da enzima deficiente. Atualmente, é possível fazer essa reposição em média a cada 14 dias, com a imiglucerase, obtida pela tecnologia de DNA recombinante em cultivo de tecido, cujo princípio se baseia em transferir as informações genéticas. Aumentando a possibilidade de tratar doenças genéticas (SUZUKI, 1992; LEMES, 2006).

Com a terapêutica especializada os sintomas vão desaparecendo, há a involução de hepatoesplenomegalia, o hemograma vai se estabilizando, normalização dos níveis de hemoglobina e plaquetas, diminuição das alterações ósseas, mostrando resultados impactantes na evolução do paciente (PASTORESA, MEERE, 2004).

A terapêutica de Reposição Enzimática prolonga a vida do paciente proporcionando uma melhor qualidade de vida, mostrando bons resultados com isso modificando a história natural dessa desordem de maneira progressiva (OLIVEIRA, et al, 2002).

Atualmente, existe uma nova abordagem terapêutica, denominada de terapia de redução do substrato, que é de administração oral (em vez da administração por via endovenosa da terapia de reposição enzimática). Esta terapia atua diminuindo a formação dos lipídios, prevenindo assim o acúmulo dos mesmos. A terapia de redução de substrato está sendo utilizada em alguns países como opção na manutenção de pacientes com Doença de Gaucher tipo 1, sendo que estudos clínicos estão sendo feitos para a aplicação desta terapia na doença de

Gaucher tipo 3 (PERETZ, et al 2004).

Segundo OLIVEIRA (2002) algumas complicações ósseas podem ser irreversíveis, a Terapia de Redução do Substrato (TRS), por via oral, também atua bem nas manifestações clínicas nos ossos, órgãos que não são tão bem atingidos pela reposição de enzimas.

LEMES também acredita que possa existir uma maior precocidade na deterioração óssea em pacientes que efetuaram esplenectomia anteriormente, pelo fato de que há aumento de substrato não degradado a nível do osso, essa colocação veio após um estudo de casos em que constatou que pacientes esplenectomizado havia degradação significativa do osso (LEMES et al, 2006).

Segundo PASTORESA (2004) a fisioterapia também pode resultar no ganho significativo da função e no curso do desconforto e da dor (PASTORESA, MEERE, 2004), mas há poucos dados na literatura sobre seguir o tratamento fisioterápico (BORTELHEIRO, 2003).

Na ausência da reposição enzimática, restam apenas recursos de suporte e medidas paliativas, a exemplo das transfusões de sangue para reduzir a anemia e a queda do índice de plaquetas, assim da remoção cirúrgica do baço.

Intervenções cirúrgicas também eram feitas, como a amputação para controle da doença, mas depois foram evitados quando possível, devido ao alto risco de infecção (RUBIN, FARBER, 1990).

O tratamento dos pacientes com DG bem como de outros os erros inatos do metabolismo deve ser acompanhado de uma atualização frequente sobre estas doenças pois existe um grande número de pesquisas envolvendo a qualidade e eficácia da terapêutica.

6 CONSIDERAÇÕES GERAIS

É interessante que haja uma transversalidade de profissionais, porque é o acompanhamento clínico, laboratorial e de outras equipes que irá auxiliar no diagnóstico preciso e assim, antecipar o tratamento específico, para que complicações mais severas não venham a ocorrer.

A importância do juízo clínico, a individualidade cada caso, a necessidade de um protocolo de investigação laboratorial que promova um maior conhecimento dos Erros Inato do Metabolismo e de uma equipe multidisciplinar para abordagem dos pacientes, em termos de quadro clínico, tudo pode estar presente. Quando se tem um paciente recém-nascido, criança ou adulto, que apresente um quadro clínico que não se consegue explicar pela fisiopatologia das doenças mais comuns, se tem que pensar na possibilidade de um EIM; pois estas doenças freqüentemente se manifestam como quadros "esquisitos" que, em última análise, não se entende o que está acontecendo com o paciente. Do ponto de vista científico, o aprendizado é imenso e constantemente somos impulsionados à busca do conhecimento em livros e artigos específicos.

Findar com atraso e falha no diagnóstico, falta de informação acerca da doença, falta de referências para profissionais qualificados, falta de disponibilidade de cuidados com qualidade e de benefícios sociais, fraca coordenação dos cuidados de internamento e de consulta externa, autonomia reduzida, e dificuldade na reintegração no mundo do trabalho e ambientes social e familiar.

Há impossibilidade de desenvolver uma política pública específica para a Doença de Gaucher, o que se pretende com este artigo é propor que profissionais da saúde estejam a par das manifestações clínicas e laboratoriais da doença, para se obter um diagnóstico preciso, precoce e que o sistema público dê uma cobertura adequada, pois a dificuldade está no fato de ser uma doença pouco conhecida e na maioria das vezes mal diagnosticada e conseqüentemente mal conduzida terapeuticamente.

REFERÊNCIAS

- ARAÚJO, A. P. Q. C. **Doença Metabólicas com Manifestações Psiquiátricas**. Rev. Psiq. Clín. Vol 31, nº 6, 2004. ISSN 0101-6083.
- AHARON, P. J. et al. **Mutations in the Glucocerebrosidase Gene and Parkinson's Disease in Ashkenazi Jews**. N Engl J Med 2004;351:1972-1977. PMID 15525722.
- BOGLIOLO, L. **Patologia Geral**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 3ª ed., 1969.
- BORTELHEITO, T. C. et al. **Aspectos clínicos e genéticos em adultos com Doença de Gaucher tipo 1: sete anos de experiência**. Ver. Bras. Hematol. Hemot. Vol. 25 – Suplemento 2 – Agosto 2003 – São Paulo.
- BRASILEIRO FILHO, G. et al. BOGLIOLO, L. **Bogliolo. Patologia**. 5ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1994.
- CHARROW, J. et al. **Enzyme replacement therapy and monitoring for children with type 1 Gaucher disease: consensus recommendations**. The Journal of Pediatrics. Jan, 2004.
- FROISSART, R. **Biomarqueurs actuels et futurs de la maladie de Gaucher**. La revue de médecine interne. Vol. 27, 2006, ISSN 0248-8663.
- GRIGNASCHI, V. J. **Diagnostico Citológico de las Hemopatías**. Madrid: Ed. Médica Panamericana, 1991.
- GUFFON, N. **Maladie de gaucher et Chitotriosidase**. La Revue de Médecine Interne. Vol. 27, 2006, ISSN 0248-8663.
- LEMES, A., et al. **Três casos de enfermedad de Gaucher tipo I: clínica, diagnóstico, genética molecular y tratamiento actual**. Rev. Méd. Uruguay. Vol. 22, nº 1, mar. 2006.
- MARCELINO, A. S. Z., et al. **Doença de Gaucher**. Pediatria. Vol. 16, nº 4, 1994.
- MARINHO, H. M. **Hematologia**. São Paulo: Sarvier Editora de Livros Médicos. 1984.
- MARTINS, A. M. et al. **Rev. Bras. Hematol. Hemot. Gaucher disease treatment: a brazilian consensus**. Vol. 25, nº 2, 2003.
- MARTINS, A. M., et al. **Tratamento da Doença de Gaucher: um consenso brasileiro**. Rev. Bra. Hematol. Vol 25, nº 2, Abr/Jun 2003. ISSN 1516-8484.
- MENDONÇA, V. F., et al. **Manifestações Esqueléticas da Doença de Gaucher**. Radiol. Bras. Vol. 34, nº 34, 2001.

MOTTA, P. A. **Genética Médica**. Rio de Janeiro: Koogan, 2ª ed. 1980.

OLIVEIRA, M. C. L. A. *et al.* **Jornal de Pediatria. Aspectos clínicos e nutricionais da doença de Gaucher**: estudo prospectivo de 13 crianças em um único centro. Vol. 78, nº 6, 2002.

PASTORES, G. M., MEERE, P. A. **Musculoskeletal complications associated with lysosomal storage disease and Hurler Scheie syndrome** (mucopolysaccharidosis type I). Curr. Opin. Rheumatol. Vol. 17, 2004, ISSN 1040-8411.

PAULA, M. T. M., *et al.* **Doença de Gaucher: apresentação de 34 casos em tratamento com aglucerase no HEMORIO**. Revista do Instituto Estadual de Hematologia. Vol. 14, nº ½, 1997, ISSN 0103-3263.

PORTA, G., *et al.* **Doença de Gaucher tipo adulto associada à hipergamaglobulinemia policlonal**. Relato de um caso na Infância. Pediatria. Vol. 6, nº 1, São Paulo, 1984.

ROBBINS, S., COTRAN, R.S., KUMAR, V. **Fundamentos de Robbins**: Patologia estrutural e Funcional. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2ª ed., 1996.

ROBBINS, S. L. **Patologia Básica**. 1ª ed. México: Interamericana, 1973.

ROBBINS, S. L. **Patologia estrutural e funcional**. Rio de Janeiro: Interamericana, 1975.

ROBBINS, S. L. **Patologia**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1969.

ROZENBERG, R., *et al.* **High frequency of mutation G337S in Brazilian type 3 Gaucher disease patients**. Brazilian Journal of Medical and Biological. Vol. 39, 2006, ISSN 0100-879X.

RUBIN, E., FARBER, J. L. **Patologia**. 1ª ed. Rio de Janeiro: Interlivros Edições, 1990.

SHERLOC, S. **Doenças do Fígado e do Sistema Biliar**. 5ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1978.

SUZUKI, D. T., *et al.* **Introdução à Genética**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 4ª edição. 1992.

ZAGO, M. A., FALCÃO, R. P., PASQUINI, R. **Hematologia**: fundamentos e práticas. São Paulo: Atheneu, 2004.

WEINREB, N. J., *et al.* **Gaucher Disease type 1**: revised recommendations on evaluations and monitoring for adults patients.

WINTROBE, M. **Hematologia Clínica**. México: ED. Interamericana, 1ª ed, 1948.

ZOLA, P. A. **Doença de Gaucher**. Boletim da Sociedade Brasileira de Hematologia e Hemoterapia. Vol. 20, nº 178, Mai/ago 1998, ISSN 0102-7662.

ABSTRACT

The disease of Gaucher (DG) is ailment genetic current from deficiency from enzyme beta glicocerebrosidase acid , or beta glicosidase , whose function is digest the glicocerebrosídeo , a kind of fat resulting from the residues of the cells what every day they die and substituted for another new. The deficiency from enzyme is consideredated an error innate of the metabolism and makes the substrato of elevated molecular weight , the glicocerebrosídeos , they may not be abase and accrued progressively within cells fagocíticas , being denominative of Cells of Gaucher , with that , they swell and they undergo if the deposit on bone marrow , the part internal of the bone , just as into the spleen and into the liver , adding visibly the dimensions of these organs. The disease of Gaucher that's a patologia rare of evolution serious and hereditary , takes the whole life , rendering a serious problem of health . This disease progressively and sintomatically, often with shift dramatically and unanticipatedly worsens. Normally the symptoms are multissistêmicos and can appear on infancy or adult age or remain assintomática and can be undermining incapacitantes, then turns desfigurantes and can be a cause of death. This warehouse abnormal macrófagos , or cells of Gaucher, determines diversas consequences of the organism , especially bone problems, that is if they become more inclined and more subjected to the fractures of hepatoesplenomegalia , perturbation hematológicos, and among from what the anemia and the swoop she accents into the level from the plaquetas trombocitopenia), where they act into the system of coagulation and on minor number favoring the hemorrhages. The disease of Gaucher was labeled into three forms from our eating habbits and the severity of the involvement neurological. The most common is the first type that doesn't engag the central nervous system and esteem (if it does afete 40.000-60.000 people.) The varieties two and three envelops the central nervous system, the rare occasions and in order for more severe sercomstances the second was white , but nevertheless less important. Both the variations are rare pan (ethnic , progressive and potentially fatal. They affect less than 50.000 people. Actually , the glicocerebrosidase synthetic she meets - if available for the PC treatment of reposition em patients of Gaucher type I and III , what receives administration endovenosa or oral , with that reverts many manifestations from disease , minimizing or stabilized the complications. Fortunately , the therapeutics of reposition enzimática has been giving big ones hopes about the patients , adding resources and recent new nuance of the treatment. This work I have done makes clear the guises laboratoriais relevant about to the diagnostic from disease of Gaucher , from one side to the other research bibliographic and it presents considerations as many of the concept clinical regarding from therapeutics from Disease of Gaucher.

Key words: Disease of Gaucher. Beta-glicocerebrosidase. Disease lissosômico deposit. Diagnostics. Therapeutics.