

ALTERAÇÕES HEMATOLÓGICAS NA DOENÇA DE GAUCHER

Thiago Domingues Silva

Especialização em hematologia clínica e laboratorial

Professores: Dr. Paulo Cesar Naoum

Dr. Flávio Naoum

Resumo

A anomalia de Gaucher é uma doença de origem metabólica, de natureza hereditária, com várias mutações no gene que produz a enzima β -glucosidase. Trata-se de uma doença de armazenamento glicolipídico. A Doença de Gaucher é hereditária e pode passar de geração para geração.

Palavras chave: doença de Gaucher, mutações de gene, hereditária.

Introdução

Esta doença foi descrita pela primeira vez em 1882 pelo Dr. Philippe Charles Ernest Gaucher, em uma paciente com baço muito maior do que o normal, não reconhecendo sua natureza sistêmica.

No início do século XX foi denominada como Doença de Gaucher em homenagem ao Dr. P. Gaucher, em crianças e adultos com baços muito grandes e com outros órgãos envolvidos, e com recorrência familiar.

A natureza metabólica foi descoberta em 1916, quando pesquisadores verificaram que o acúmulo de material no baço e outros órgãos era lipídico e o denominaram de glucosilceramíde.

Tempos depois foi descoberto que o glucosilceramíde não era hidrolisado dentro das células, pelos lisossomos, porque faltava uma enzima intracelular que foi denominada β -glucosidase.

Como a localização desta enzima é nos lisossomos, a doença de Gaucher foi então incluída como doença de depósito lisossomal.

A glucosilceramíde acumula-se nas células, produzindo as características células de Gaucher, que são grandes por acúmulo de lipídeos. Encontram-se particularmente abundantes no baço, no fígado e na medula óssea.

Sintomas e diagnóstico da doença de Gaucher

A doença de Gaucher é dividida em 3 tipos principais, de acordo com achados clínicos e envolvimento do sistema nervoso.

O tipo 1, ou adulto, é o mais comum, tem curso crônico sem envolvimento do sistema nervoso central.

O tipo 2, ou infantil, é a forma neuropática aguda, geralmente letal até os 2 anos de idade.

O tipo 3, ou juvenil, forma neuropática subaguda, também apresenta envolvimento do sistema nervoso central.

A maioria dos pacientes com doença de Gaucher são do tipo 1, forma sem comprometimento do sistema nervoso.

A doença pode se manifestar em qualquer idade e a gravidade dos sintomas está relacionada com o grau de depósito e infiltração dos órgãos envolvidos. As manifestações mais comuns ocorrem no sangue, fígado, baço e ossos.

O comprometimento neurológico inclui degeneração mental e convulsões. A esplenomegalia pode ser detectada desde os primeiros anos de vida. Em geral, o aumento é lento de forma assintomática. Em alguns casos, o aumento do baço pode levar a grande distensão abdominal e dor.

Há presença de hepatomegalia em mais da metade dos casos. Alguns pacientes demonstram evidência de doença hepática crônica com complicações como hipertensão portal, podendo ter varizes de esôfago.

O comprometimento ósseo é muito freqüente e pode ser a causa de sérias debilitações.

O diagnóstico é feito pela pesquisa da atividade da enzima β -glucosidase nos leucócitos. A fosfatase ácida elevada é muito frequente antes do tratamento. Recentemente, um novo marcador bioquímico da doença de Gaucher denominado quitotriosidase foi identificado e tem sido utilizado como monitor da evolução da doença após o início da terapia de reposição enzimática.

Os achados hematológicos principais são bicitopenia com apresentação de anemia normocítica/normocrômica e trombocitopenia. Em alguns casos pode ser apresentado pancitopenia.

Em geral, a anemia se deve a esplenomegalia, os eritrócitos tem um tempo de vida inferior a 120 dias, onde há infiltração de células de Gaucher na medula óssea. Os níveis de hemoglobina raramente diminuem para menos que 8 g/dl (anemia moderada) e geralmente não são necessárias transfusões.

Os níveis baixos de plaquetas ocorrem tanto pela infiltração medular como na esplenomegalia. As manifestações iniciais que chamam a atenção são decorrentes de sangramentos como hematomas, durante a menstruação e epistaxes (sangramento pelo nariz) sendo comuns na infância.

Todos os tipos apresentam alterações hematológicas que variam de leve a intensa. O tipo 1 que possui maior frequência e ampla idade de início e duração as alterações, variam de leve a intenso. A doença de Gaucher do Tipo 1 é a que melhor responde à terapia de reposição enzimática.

O tipo 2 é o que apresenta maior intensidade nas alterações hematológicas, com menor frequência e curta idade de início, podendo ser observada nos primeiros 24 meses de vida.

A osteonecrose acomete metade dos pacientes com doença óssea. Constitui a mais debilitante das manifestações da doença de Gaucher. A necrose asséptica da cabeça e colo do fêmur altera a estrutura do osso e, eventualmente, é seguida por deformações da cabeça e alteração secundária do acetábulo, com redução do espaço articular do quadril.

A osteonecrose geralmente é subsequente a episódios de crise óssea localizada em determinada região, provocando dor aguda ou crônica, às vezes acompanhada de febre alta e sinais inflamatórios. Pode ocorrer em qualquer idade, sendo mais frequente na infância e adolescência, mais comum em ossos longos.

O acometimento pulmonar é mais raro, assim como a doença renal. Muitos pacientes com doença de Gaucher apresentam cansaços, perda de peso e não conseguem ficar em jejum prolongado.

São frequentes o retardo de crescimento e o atraso da puberdade. As mulheres podem engravidar, mas durante a gravidez podem aparecer novamente anemia, trombocitopenia e as dores ósseas surgirem ou piorarem. Em muitas mulheres as gestações completam-se em complicações da doença.

Tratamento

Há uma terapia de reposição de enzimas disponível, que substitui a enzima deficiente. Há indícios de que os sintomas podem ser inteiramente revertidos em crianças com o Tipo 1 da doença de Gaucher.

Seria importante começar o tratamento antes de ser danificado algum órgão importante ou deformações ósseas.

A doença de Gaucher do Tipo 3 ou neuropática subaguda parece responder a doses elevadas da enzima recombinante, porém o Tipo 2 ou neuropática aguda não responde de maneira alguma.

Dados atuais sugerem fortemente que a terapia de reposição enzimática é um efetivo tratamento para a Doença de Gaucher Tipo 1 em todos os grupos de idade, com os resultados positivos ocorrendo mais rapidamente nas crianças, e num período de tempo mais longo, nos adultos.

A terapia de reposição enzimática (TRE) com enzima recombinante humana só foi possível após a determinação do gene da beta-glicosidase. Estudos revelam que a terapia gênica, dará a possibilidade da correção do gene deficiente, dando condições para que o próprio indivíduo produza a sua enzima normalmente.

Referências bibliográficas

Elisa A. P. Sobreira; Paula Bruniera, Avaliação de dois anos de tratamento da doença de Gaucher tipo 1 com terapia de reposição enzimática em pacientes do estado de São Paulo, Brasil. Disponível em: www.scielo.br/pdf/rbhh/v30n3/a07v30n3. Acesso em: 18/05/2016.

Jovino S. Ferreira; Vera Lúcia P. C. Ferreira; David C. Ferreira, Estudo da doença de Gaucher em Santa Catarina. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-84842008000100005. Acesso em: 18/05/2016.

Ana M. Martins^I; Clarisse L. Lobo^{II}; Elisa A. P. Sobreira^{III}; Eugenia R. Valadares^{IV}; Gilda Porta^V; José Semionato Filho^{VI}; Mara A. D. Pianovsky^{VII}; Marcelo S. Kerstenetzky^{VIII}; Maria F. P. Montoril^{IX}; Paulo C. Aranda^X; Ricardo F. Pires^{XI}; Ronald M. V. Mota^{XII}; Teresa C. Bortolheiro^{XIII}; Maria T. M. Paula.

Tratamento da doença de Gaucher: um consenso brasileiro. Disponível em:

http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-84842003000200004. Acesso em: 20/05/2016.

Maria Christina L.A. Oliveira¹, Benigna M. Oliveira¹, Elisa Queirós², Marcos B. Viana³, Aspectos clínicos e nutricionais da doença de Gaucher: estudo prospectivo de 13 crianças em um único centro. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/jped/v78n6/7806517.pdf>. Acesso em 20/05/2016.