

HOSPITAL DE CLÍNICAS
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ
DEPARTAMENTO DE CLÍNICA MÉDICA
PROGRAMA DE ESPECIALIZAÇÃO EM REUMATOLOGIA

RENÊ AUGUSTO DE MATTOS RICCA

**MANIFESTAÇÕES OSTEOARTICULARES EM PACIENTES COM DOENÇA DE
GAUCHER ATENDIDOS NO HOSPITAL DE CLÍNICAS DA UFPR**

CURITIBA - PR

2011

HOSPITAL DE CLÍNICAS
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ
DEPARTAMENTO DE CLÍNICA MÉDICA
PROGRAMA DE ESPECIALIZAÇÃO EM REUMATOLOGIA

**MANIFESTAÇÕES OSTEOARTICULARES EM PACIENTES COM DOENÇA DE
GAUCHER ATENDIDOS NO HOSPITAL DE CLÍNICAS DA UFPR**

Monografia de conclusão do curso
de especialização em
reumatologia apresentado ao
serviço de reumatologia do
Hospital de Clínicas da UFPR

Orientador: Dr. Sebastião Cesar
Radominski

CURITIBA - PR

2011

Agradeço a todos que colaboraram para realização deste trabalho. Aos meus colegas de especialização que tornaram um período de longa dedicação em algo divertido. Agradeço àqueles que sempre me apoiaram: meus tios, Evaldo e Déa e a minha noiva Isabella.

RESUMO

Doença de Gaucher é uma desordem genética rara caracterizada pela deficiência da enzima lisossomal glicocerebrosidase, levando ao aumento de glicocerebrosídeos nos macrófagos dos órgãos do sistema monocítico-fagocitário. As principais manifestações são hepatoesplenomegalia, alterações hematológicas, lesões ósseas e acometimento neurológico. O envolvimento esquelético, que muitas vezes não é devidamente reconhecido, pode ser o aspecto mais debilitante da doença. Aproximadamente 80% dos pacientes apresentam algum grau de envolvimento ósseo e mais da metade pode sofrer complicações graves, incluindo fraturas patológicas e osteonecrose. O presente estudo tem por objetivo determinar a prevalência de manifestações osteoarticulares e osteometabólicas em 15 pacientes portadores de doença de Gaucher.

Palavras chave: Doença de Gaucher, Doenças lisossomais, Alterações ósseas

ABSTRACT

Gaucher disease is a rare genetic disorder characterized by deficiency of the lysosomal enzyme glucocerebrosidase, leading to increased macrophage glucocerebrosides in the organs of the monocyte-phagocyte system. The main manifestations are hepatosplenomegaly, hematological, bone lesions and neurological impairments. The skeletal involvement, which is often not properly recognized, may be the most debilitating disease. Approximately 80% of patients experience some degree of bone involvement and more than half may suffer serious complications, including pathologic fractures and osteonecrosis. This study aims to determine the prevalence of osteoarticular manifestations and bone metabolic in 15 patients with Gaucher disease.

Key words: Gaucher disease, Lysosomal diseases, Osseous abnormalities

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	07
2. MATERIAIS E MÉTODOS.....	08
3. RESULTADOS.....	09
4. DISCUSSÃO.....	13
5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	16

1. INTRODUÇÃO

A doença de Gaucher é uma desordem genética de herança autossômica recessiva. É caracterizada pela deficiência da enzima lisossomal β -glicocerebrosidase, responsável pela degradação dos glicocerebrosídeos em glicose e ceramida. Tal deficiência resulta no acúmulo de glicocerebrosídeos dentro dos fagócitos do sistema monócito-macrófago.

Acomete órgãos como fígado, baço, linfonodos, medula óssea, podendo atingir também os pulmões e sistema nervoso central. É classificada em 3 tipos conforme a presença e gravidade do envolvimento neurológico. O tipo 1 (não neuropática), também chamada de forma crônica não-neuropática do adulto, é a mais freqüente e se manifesta por hepatoesplenomegalia, anemia, trombocitopenia e graus variados de envolvimento ósseo. O tipo 2 (neuropática aguda) ou forma infantil, é associada a alterações neurológicas precoces graves e morte, usualmente nos primeiros 2 anos de vida. O tipo 3 (neuropática subaguda) ou forma juvenil pode ocorrer em qualquer fase da infância e combina aspectos das duas formas anteriores, porém com leve disfunção neurológica.

O acometimento osteoarticular ocorre em 70-100% dos pacientes com doença de Gaucher tipo 1 ou 3 e mais da metade podem sofrer complicações graves, incluindo fraturas patológicas e osteonecrose. O envolvimento esquelético é a maior causa de morbidade nestes pacientes e, além disso, acarreta impacto negativo na qualidade de vida.

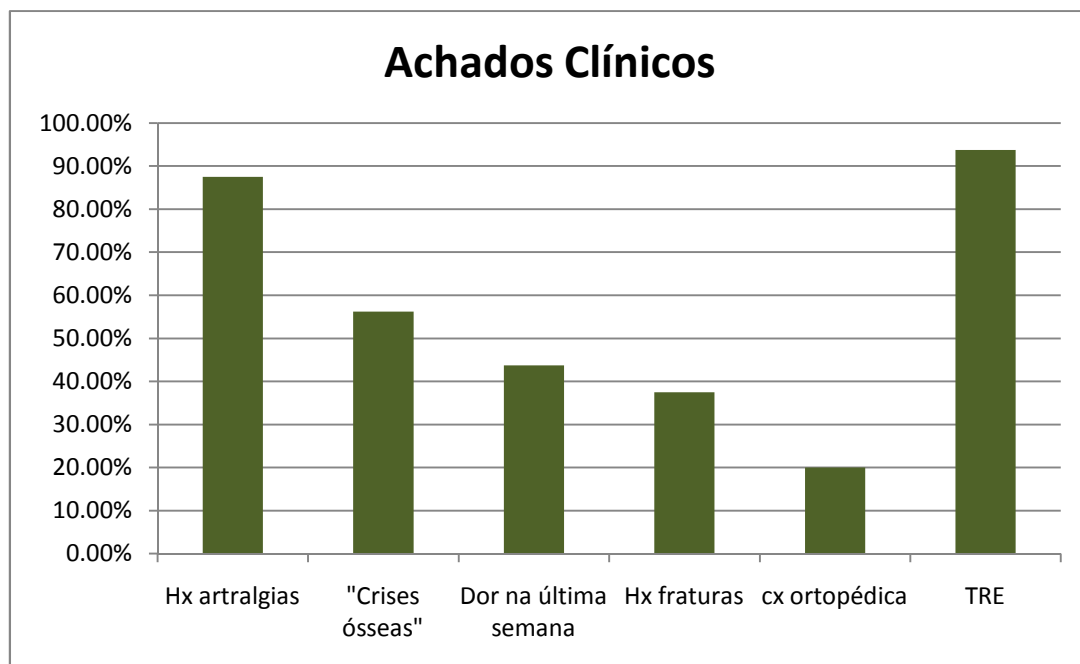
O presente estudo tem por objetivo determinar a prevalência de manifestações osteoarticulares e osteometabólicas em 15 pacientes portadores de doença de Gaucher.

2. MATERIAIS E MÉTODOS

Estudo observacional, prospectivo, com quinze pacientes adultos portadores de doença de Gaucher tipo 1 acompanhados no ambulatório de hepatologia do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná. Realizado anamnese e exame físico de todos os pacientes e aplicado questionário enfocando aspectos clínicos e epidemiológicos interessantes para o estudo das manifestações osteoarticulares e osteometabólicas. Além disso, todos os pacientes foram submetidos a radiografias simples do esqueleto axial e apendicular e realizado densitometria óssea. O diagnóstico de certeza foi firmado com base na dosagem da atividade enzimática (β - glicocerebrosidase). As variáveis categóricas foram expressas em números absolutos e percentuais. Foram atendidas as Diretrizes e Normas de Pesquisa em Seres Humanos, conforme a Resolução 196/96 do Conselho Nacional de Pesquisa, e obteve-se aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da instituição.

3. RESULTADOS

Participaram do estudo 15 pacientes, sendo 9 mulheres e 7 homens, com idade média de 35,6 anos. O tempo médio de diagnóstico da doença foi de 9.8 anos. História de artralgia foi vista em 87,5% (14 pacientes). Crises de dor óssea foram relatadas em algum momento da vida por 56,2% (9). Sete pacientes (43,7%) referiram dor de origem osteoarticular na última semana. História prévia de fratura esteve presente em 37,5% (6), sendo 3 casos em antebraço, 01 em vértebra torácica, 01 em mandíbula e 01 em fêmur. Todos de origem traumática. Osteonecrose foi vista em 31,2% (5), sendo 4 pacientes com acometimento de quadril, 01 em tornozelo e 2 em ombro. Somente um caso de osteomielite foi vista nesta série. Três pacientes foram submetidos à cirurgia ortopédica, sendo 2 para colocação prótese quadril e 01 artroscopia em tornozelo. Quatorze pacientes (93,7%) fazem terapia de reposição enzimática com imiglucerase EV a cada quinze dias.



Cinco pacientes apresentaram densidade mineral óssea (DMO) dentro do padrão para idade. DMO abaixo do padrão foi vista em 11. O gráfico 2 e as figuras 1 a 4 resumem os principais achados radiológicos encontrados no estudo. Alterações radiográficas estavam presentes em 86,6% dos pacientes (13). Deformidades em “frasco de Erlenmeyer”, descrita como achado radiológico mais característico da Doença de Gaucher, foi vista em 81,2% (Figura 1). A análise mostrou osteopenia difusa em 81,2% dos casos. Alterações articulares estavam presentes em 43,7% dos doentes e osteonecrose em 31,2% (Figura 2). Lesões líticas representaram 43,7% das alterações observadas (Figura 3).

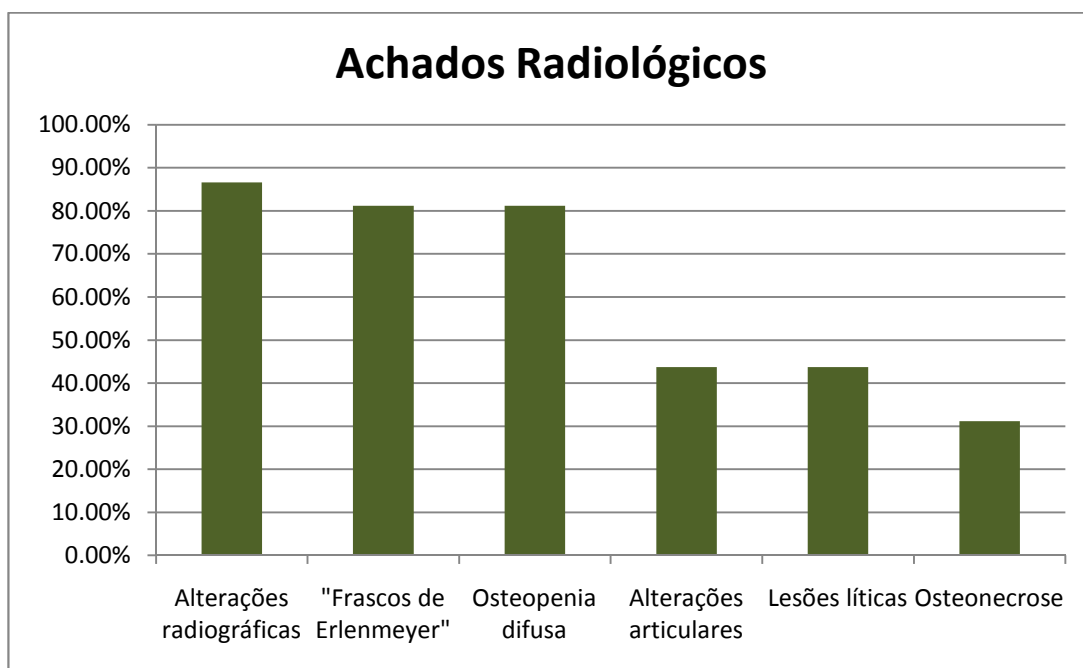




Figura 1: Frasco de Enlermeyer



Figura 2: Osteonecrose cabeça femoral e osteopenia difusa



Figura 3: Lesão lítica e deformidade fêmur



Figura 4: Artroplastia em paciente com osteonecrose cabeça femoral

4. DISCUSSÃO

A Doença de Gaucher foi a primeira doença de depósito lisossomal descrita e é a lipidose mais freqüentemente encontrada. É especialmente prevalente entre os judeus Ashkenazi com uma incidência de cerca de 1:450 indivíduos e de 1:40.000 na população geral. A doença resulta de mutações que conferem deficiência da atividade da enzima β -glicocerebrosidase (ácido β -glicosidase). Esta deficiência leva ao acúmulo de glicocerebrosídeos nos lisossomos de monócitos e macrófagos, que recebem o nome de células de Gaucher. Os sintomas da doença resultam do acúmulo das células de Gaucher em vários órgãos.

O envolvimento esquelético, que muitas vezes não é devidamente reconhecido, pode ser o aspecto mais debilitante da Doença de Gaucher. Aproximadamente 80% dos portadores de Doença de Gaucher apresentam algum grau de envolvimento ósseo, mesmo assintomático, e mais da metade pode sofrer complicações graves, incluindo fraturas patológicas e osteonecrose. A nossa casuística mostrou uma freqüência de 86% de alterações radiológicas, concordando com a literatura.

A dor óssea é uma queixa bastante comum entre pacientes com Doença de Gaucher. Esta dor varia em gravidade, pode ser aguda ou crônica e pode não se correlacionar com os achados radiológicos. Crises ósseas, definidas por episódios agudos de dor óssea de forte intensidade, associada ou não a febre e leucocitose, foi relatada por 56% em nossa casuística. Estas crises geralmente duram 1-2 semanas e está associada à isquemia óssea. É importante sempre afastar osteomielite, visto que a sintomatologia é semelhante.

Pacientes com doença de Gaucher apresentam risco aumentado de fraturas, que podem ocorrer de forma espontânea ou aos mínimos traumatismos. Essas fraturas ocorrem em áreas enfraquecidas por isquemia ou infiltração medular com lise focal. Fraturas vertebrais podem ocorrer, levando a redução da estatura por encurtamento do tronco ou hipercifose permanente.

Não é incomum compressão radicular ou do cordão medular secundário à fratura vertebral.

Os achados vistos nas radiografias do esqueleto demonstram o grau de infiltração e substituição da medula óssea pelas células de Gaucher, levando a diminuição da densidade e perda do trabeculado ósseo, principalmente na epífise e metáfise dos ossos longos. Deformidades em “frasco de Erlenmeyer” são achados característicos em pacientes com doença de Gaucher, porém não são patognomônicos. Essas deformidades foram encontradas em 81,2% dos pacientes avaliados. Resulta do comprometimento da remodelação óssea na região metafisária dos ossos tubulares levando ao afinamento da cortical e abaulamento metadiafisário. Predomina em fêmur distal e tíbia proximal.

Sinais de osteopenia difusa, vistos em 81% dos pacientes, são um achado bastante prevalente e denota o grau de substituição e infiltração da medula óssea pelas células de Gaucher. Esse achado foi concordante com os resultados das densitometrias, com exceção de dois pacientes, que tinham DMO normal, porém com sinais de osteopenia na radiografia.

Outras alterações, como osteonecrose e fratura patológica, foram percentualmente menores, porém não menos expressivas. A osteonecrose, também denominada necrose avascular, é provavelmente a manifestação mais clinicamente significativa e incapacitante na doença de Gaucher. Acredita-se ser secundária à isquemia devido ao infarto crônico, e uma vez iniciado o processo de necrose torna-se irreversível. Afeta predominantemente a cabeça do fêmur, úmero proximal e corpos vertebrais, e pode resultar em fratura e colapso articular.

As manifestações osteoarticulares são a principal causa de morbidade e incapacidade funcional nestes pacientes. Colocação de prótese articular é mais precoce do que na população geral. Além disso, necessitam de hospitalização e reabilitação, que traz grande repercussão na qualidade de vida.

Uma avaliação completa osteoarticular é importante para pacientes recém-diagnosticados, porque estes podem ter complicações ósseas na ausência de doença visceral ou sintomas esqueléticos. Estudar as

manifestações esqueléticas nestes pacientes pode ser útil na prevenção e no tratamento, diminuindo a morbidade e melhorando a qualidade de vida dos mesmos.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Cox TM, Schofield JP. Gaucher's disease: clinical features and natural history. *Baillieres Clin Haematol*. 1997;10: 657–89.
2. Ferreira JS, Ferreira VLPC, Ferreira DC. Estudo da doença de Gaucher em Santa Catarina. *Rev Bras Hematol Hemot*. 2008; 30(1): 5-11.
3. Giraldo P, Solano V, Pérez-Calvo J, Giralt M, Rúbio-Félix D. Quality of life related to type 1 Gaucher disease: Spanish experience. *Qual Life Res*. 2005; 14: 453-461.
4. Giraldo P, Pocovi, M, Pérez-Cálvo J, Rúbio-Félix D. Report of the Spanish Gaucher's disease Registry: clinical and genetic characteristics. *Haematologica*. 2000; 85:792-799.
5. Guggenbuhl P, Grosbois B, Chalès G. Gaucher disease: Review. *Joint Bone Spine*. 2008; 75: 116-124.
6. Itzchaki M, Lebel E, Dweck A, Pathas M, Hadas-Halpern I, Zimran A, Elstein D. Orthopedic considerations in Gaucher disease since the advent of enzyme replacement therapy. *Acta Orthop Scand* 2004; 75 (6): 641–653.
7. Javier RM, Hachulla É. Osteoarticular manifestations of Gaucher disease in adults: pathophysiology and treatment. *Presse Med*. 2007; 36: 1971-84.
8. Mendonça VF, Paula MTM, Fernandes C, Boasquevisque EM. Manifestacoes esqueléticas da doença de Gaucher. *Radiol Bras*. 2001; 34(3): 151-154.

9. Weinreb N, Barranger J, Packman S, Prakash-Cheng A, Rosenbloom B, Sims K, Angell J, Skrinar A, Pastores G. Imiglucerase improves quality of life in patients with skeletal manifestations of Gaucher disease. *Clinical Genetic*. 2007; 71: 576–588

10. Wenstrup RJ, Roca-Espiau M, Weinreb NJ, Bembi B. Skeletal aspects of Gaucher disease: a review. *British Journal of Radiology*. 2002; 75 (suppl.1) A2-12.