

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

CELSONILO DIDONÉ FILHO

**PREVALÊNCIA E ANÁLISE DE HEPATOPATIA CRÔNICA EM PACIENTES COM
DOENÇA DE GAUCHER TIPO I EM UM CENTRO DE TRATAMENTO**

CURITIBA

2016

CELSONILO DIDONÉ FILHO

**PREVALÊNCIA E ANÁLISE DE HEPATOPATIA CRÔNICA EM PACIENTES COM
DOENÇA DE GAUCHER TIPO I EM UM CENTRO DE TRATAMENTO**

Dissertação apresentada como requisito parcial à obtenção do grau de Mestre em Medicina Interna, Curso de Pós-Graduação em Medicina Interna, Setor de Ciências da Saúde, da Universidade Federal do Paraná.

Orientadora: Profa. Dra. Maria Lúcia Alves
Pedroso

CURITIBA

2016

Dedico este estudo a todos aqueles que participam do meu dia-a-dia, pois são eles que me trazem a alegria e o entusiasmo que sempre me fazem seguir em frente.

AGRADECIMENTOS

Aos pacientes com doença de Gaucher, primeiramente, pois sempre se mostraram solícitos com o desenvolvimento da pesquisa e aceitaram de imediato participar da mesma, sempre cordiais e na luta contra sua doença. Se não fosse por eles e para eles, todo o estudo da Medicina seria em vão.

A Deus, por permitir que este trabalho fosse possível e por me fornecer mais esta oportunidade para crescer como pessoa e profissional.

A minha orientadora, Maria Lúcia Alves Pedroso, exemplo de profissional, que aceitou de imediato meu pedido para orientação do mestrado, que sugeriu este bellissimo tema de pesquisa, que sempre foi paciente e prestativa para comigo. Meu muito obrigado pelas oportunidades, incentivo e por todos os ensinamentos que me possibilitaram expandir meus horizontes.

A Vanessa Radunz e Jéssica Giraldes, por me facilitarem muito a coleta dos dados para o trabalho, por sempre responderem imediatamente minhas dúvidas e angústias, por sempre terem sido gentis comigo e sempre estarem com seu centro de estudos de portas abertas, o meu muito obrigado.

A minha família, por sempre estar ao meu lado, sempre estar presente durante as minhas conquistas e por sempre insistirem para a melhoria contínua da minha formação.

Ao meu amor, por facilitar muito a minha jornada de vida, sempre com carinho e sorriso no rosto, me apoiando e me aguentando, e por ter ajudado muito na elaboração dos gráficos e tabelas deste projeto.

Aos docentes, funcionários, mestres e doutores do Hospital de Clínicas, por se empenharem em seus trabalhos e por fazerem possível o sonho da pós-graduação, sempre buscando o aperfeiçoamento do curso.

Você nunca sabe que resultados virão da sua ação, mas se você não fizer nada, não virão resultados.

Mahatma Gandhi

RESUMO

A doença de Gaucher tipo I é uma enfermidade autossômica recessiva, causada pela deficiência de glicocerebrosidase, levando ao acúmulo lisossomal de glicocerebrosídeos dentro do sistema reticuloendotelial, produzindo alterações hematológicas, viscerais e ósseas. No fígado, os achados mais comuns são a hepatomegalia e diferentes estágios de fibrose, com relatos isolados na literatura de casos de hepatopatia crônica, cirrose, hipertensão portal, hepatocarcinoma e algumas hepatopatias concomitantes em pacientes com doença de Gaucher. O objetivo deste estudo foi pesquisar ativamente doença hepática em pacientes com doença de Gaucher tipo I em um centro de tratamento e analisar os fatores relacionados a estes achados. Este estudo avaliou trinta e três pacientes, 67% mulheres, com idade média de 37 anos, todos em tratamento com resposta clínica. Foi utilizado um protocolo para avaliar os aspectos clínicos, laboratoriais, histológicos e de imagem focando em aspectos hepáticos. Todos os pacientes foram submetidos à ressonância nuclear magnética de abdome e ossos; aqueles com achados sugestivos de hepatopatia crônica, alterações em enzimas hepáticas, plaquetopenia persistente ou elastografia hepática com valores $>10\text{kPa}$ tiveram indicação de biopsia hepática para melhor avaliação. As mutações da glicocerebrosidase e os níveis de quitotriosidase dos pacientes foram analisados. Os resultados mostraram que sete (21%) pacientes tinham evidência de fibrose hepática avançada. O Fibroscan® de todos demonstrou valores $>10\text{kPa}$ e a biopsia hepática de todos pacientes confirmou fibrose avançada. Seis casos se apresentaram com muitas células de Gaucher, com pouca predominância de sítios de fibrose, sem células inflamatórias, siderose ou esteatose. Dois deles tinham cirrose, dois tinham varizes de esôfago e um apresentava sinais de insuficiência hepática. Histórico de esplenectomia e achados de necrose avascular em cabeça femoral estiveram relacionados com a presença de fibrose hepática avançada. Um paciente com cirrose tinha mutação para alfa-1 antitripsina, porém sem histologia hepática compatível com a doença. Outro paciente possuía fibrose hepática avançada e diagnóstico de fibrose cística. Os níveis de quitotriosidase se mantiveram persistentemente aumentados nos dois pacientes com cirrose apesar do tratamento otimizado. Em conclusão, este estudo observou uma alta prevalência de doença hepática crônica nesta população, com observação de etiologia multifatorial. Novos estudos deverão ser realizados para confirmar estes achados.

Palavras-chave: Hepatite crônica. Doença de Gaucher. Cirrose. Hepatomegalia.

ABSTRACT

Type I Gaucher's disease is an autosomal recessive lysosomal storage disease caused by glucocerebrosidase deficiency, leading to the accumulation of glucocerebroside within the reticuloendothelial system, producing hematological, visceral (spleen and liver) and skeletal disorders. In the liver, the most common findings are hepatomegaly and different stages of fibrosis, with scant reports in the literature of cases of chronic liver disease, cirrhosis, portal hypertension, hepatocellular carcinoma and some concomitant liver diseases in patients with Gaucher's disease. Our objective was to search actively for liver disease in patients with Gaucher's disease type I in a treatment center and analyze the factors related to these findings. Thirty three patients were evaluated, 67% were female, with an average age of 37 years, all under treatment with clinical response. Clinical, histological, laboratorial and imaging results were analyzed following a protocol focusing on hepatic aspects. All patients underwent abdominal and bone MRIs. Those with findings suggestive of chronic liver disease, changes in liver enzymes, thrombocytopenia or liver elastography (Fibroscan®) >10kPa had indication of liver biopsy for better evaluation. Mutations of the glucocerebrosidase and chitotriosidase levels of the patients were analyzed. The results showed that seven (21%) patients had evidence of advanced liver fibrosis. In all patients, Fibroscan® values >10kPa and their liver biopsy confirmed advanced fibrosis. Six cases were presented with many Gaucher's cells, with low prevalence of fibrosis sites, and no inflammatory cells, siderosis or steatosis. Two of them had cirrhosis, two had esophageal varices and one presented signs of liver failure. A history of splenectomy and findings of avascular necrosis in femoral head were related to the presence of advanced liver fibrosis. One patient with cirrhosis had alpha-1 antitrypsin mutation, however without hepatic histology consistent with the disease. Another patient had advanced liver fibrosis and cystic fibrosis diagnosis. Chitotriosidase levels remained persistently increased in two patients with cirrhosis despite optimal treatment. In conclusion, this study observed a high prevalence of chronic liver disease in this population, with a multifactorial etiology. New studies must be done to confirm these findings.

Keywords: Chronic hepatitis. Gaucher's disease. Cirrhosis. Hepatomegaly.

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1 –	HISTOPATOLOGIA DA MEDULA ÓSSEA COM CÉLULAS HISTIOCITÁRIAS MOSTRANDO CITOPLASMA COM ASPECTO DE “PAPEL AMASSADO” E NÚCLEO PERIFÉRICO E OVALADO, SUGESTIVOS DE CÉLULAS DE GAUCHER EM H&E (ESQUERDA) E FOSFATASE ÁCIDA (DIREITA) [MAGNIFICAÇÃO X 20]	12
FIGURA 2 –	PACIENTE DO SEXO FEMININO, 49 ANOS DE IDADE. RADIOGRAFIA ÂNTERO-POSTERIOR DOS FÊMURES MOSTRANDO DEFORMIDADE EM “FRASCO DE ERLLENMEYER”	15
FIGURA 3 –	HISTOLOGIA ESPLÊNICA MOSTRANDO CÉLULAS DE GAUCHER (DIREITA) E BAÇO AUMENTADA E CONGESTIVO (ESQUERDA) [MAGNIFICAÇÃO X 20].....	16
FIGURA 4 –	DISTRIBUIÇÃO QUANTO AO SEXO DOS PACIENTES COM DG TIPO 1, EM PERCENTUAL (%)	31
FIGURA 5 –	NÚMERO DE PACIENTES DE ACORDO COM A FAIXA ETÁRIA ATUAL (N)	32
FIGURA 6 –	NATURALIDADE DOS PACIENTES POR ESTADO E MESORREGIÕES PARANAENSES EM NÚMERO DE PACIENTES (N)	33
FIGURA 7 –	HISTÓRICO DE ESPLENECTOMIA NOS PACIENTES COM DG TIPO 1, EM PERCENTUAL (%)	34
FIGURA 8 –	TIPO DE MEDICAÇÃO UTILIZADA PELOS PACIENTES COM DG TIPO 1, EM PERCENTUAL (%)	35
FIGURA 9 –	HISTOPATOLOGIA HEPÁTICA COM NÓDULOS HEPÁTICOS COMPOSTOS DE Densa COLEÇÃO DE MACRÓFAGOS COM CITOPLASMA CLARO DELIMITADOS POR SEPTOS FIBROSOS DENSOS EM H&E [MAGNIFICAÇÃO X 100]	39
FIGURA 10 –	HISTOPATOLOGIA HEPÁTICA COM CIRROSE E NUMEROSAS CÉLULAS DE GAUCHER EM H & E [MAGNIFICAÇÃO X 100]	

,40
FIGURA 11 –	HISTOPATOLOGIA HEPÁTICA COM FIBROSE HEPÁTICA, NUMEROSAS CÉLULAS DE GAUCHER, SEM ACHADOS CLÁSSICOS DE ACOMETIMENTO POR COLANGITE ESCLEROSANTE EM H&E [MAGNIFICAÇÃO X 100]41
FIGURA 12 –	HISTOPATOLOGIA HEPÁTICA COM FIBROSE HEPÁTICA DEMONSTRADA PELA PRESENÇA DE DENSO SEPTO FIROSO EM H&E [MAGNIFICAÇÃO X 100]42
FIGURA 13 –	HISTOPATOLOGIA HEPÁTICA COM GRANDE QUANTIDADE DE CÉLULAS DE GAUCHER ENTREMADAS POR TECIDO FIBROSO E ALGUMAS CÉLULAS INFLAMATÓRIAS CRÔNICAS (LINFÓCITOS E PLASMÓCITOS) EM H&E [MAGNIFICAÇÃO X 100]43
FIGURA 14 –	HISTOPATOLOGIA HEPÁTICA COM ESBOÇO DE NÓDULOS, SEPTO FIBROSO DELGADO E RARAS CÉLULAS DE GAUCHER, APRESENTANDO HEPATÓCITOS PRESERVADOS EM H&E [MAGNIFICAÇÃO X 100]44
FIGURA 15 –	HISTOPATOLOGIA HEPÁTICA COM SEPTO FIBROSO MAIS AMPLO E RARAS CÉLULAS DE GAUCHER EM GOMORI [MAGNIFICAÇÃO X 100]44

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 – ACOMETIMENTO ÓSSEO DOS PACIENTES COM DG TIPO 1 SEGUNDO A RNM, EM NÚMERO ABSOLUTO E PORCENTAGEM (%)	34
TABELA 2 – DOSAGENS DE QUITOTRIOSIDASE DOS PACIENTES COM DG TIPO 1, EM NMOL/H/ML (%)	36
TABELA 3 – COMPROMETIMENTO HEPÁTICO DOS PACIENTES COM DG TIPO 1, EM NÚMERO ABSOLUTO E PORCENTAGEM (%).....	36
TABELA 4 – PERFIL LABORATORIAL DOS PACIENTES COM DG TIPO 1, EM NÚMERO ABSOLUTO E PORCENTAGEM (%).....	37
TABELA 5 – PERFIL DOS PACIENTES COM DG TIPO 1 E HEPATOPATIA CRÔNICA	45

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

BMB	–	Bone Marrow Burden
Dr.	–	Doutor
Dra.	–	Doutora
DG	–	doença de Gaucher
DNA	–	Ácido desoxirribonucleico
FDA	–	Food and Drug Administration
GBA	–	Glicocerebrosidase
HC	–	Hospital de Clínicas
H&E	–	Hematoxilina-eosina
HOMA	–	Índice de avaliação de homeostase
IH	–	Insuficiência hepática
INR	–	<i>“International Normalized Ratio”</i>
ISS	–	Inibição do Substrato
kPa	–	KiloPascals
MELD	–	<i>“Model for End-Stage Liver Disease”</i>
RNM	–	Ressonância Nuclear Magnética
Rx	–	Raio-X
SIDA	–	Síndrome da imunodeficiência adquirida
TC	–	Tomografia computadorizada
TER	–	Terapia de Reposição Enzimática
VR	–	Valor de Referência
UFPR	–	Universidade Federal do Paraná
US	–	Ultrassom



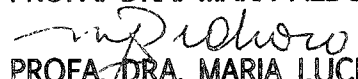
Ministério da Educação
Universidade Federal do Paraná
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA
= MESTRADO e DOUTORADO =

PARECER

Aos dois dias do mês de dezembro do ano de dois mil e dezesseis, a banca examinadora constituída pelos Professores: **DRA. VIVIAN ROTMAN** (Serviço de Hepatologia do HU-CFF/UFRJ), **DRA. MARA ALBONEI DUDEQUE PIANOVSKI** (Depto. de Pediatria - UFPR) e **ORIENTADORA DRA. MARIA LUCIA ALVES PEDROSO** (Serviço de Gastroenterologia e Hepatologia – CHC/UFPR), exarou o presente parecer sobre a dissertação elaborada por **CELSO NILO DIDONE FILHO** pós-graduando concluinte do Programa de Pós-Graduação em Medicina Interna, nível Mestrado da Universidade Federal do Paraná, intitulada: “**PREVALÊNCIA E ANÁLISE DE HEPATOPATIA CRÔNICA EM PACIENTES COM DOENÇA DE GAUCHER TIPO 1 EM UM CENTRO DE TRATAMENTO**”. A Banca examinadora considerou que o pós-graduando apresentou trabalho adequado para dissertação e o defendeu com segurança e propriedade nas arguições que lhe foram feitas de modo a merecer a sua **aprovação**, sendo recomendado à Universidade Federal do Paraná que lhe seja concedido o título de **Mestre em Medicina Interna**, após publicação de artigo em revista técnico-científica com corpo editorial depois de incorporadas as sugestões apresentadas no decurso das arguições, cumpridas outras exigências previstas em normativas da pós-graduação.


PROFA. DRA. VIVIAN ROTMAN


PROFA. DRA. MARA ALBONEI DUDEQUE PIANOVSKI


PROFA. DRA. MARIA LUCIA ALVES PEDROSO

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	11
1.1 DOENÇA DE GAUCHER	11
1.2 DOENÇA DE GAUCHER E ALTERAÇÕES HEPÁTICAS.....	18
2 OBJETIVOS DA PESQUISA	25
2.1 OBJETIVO GERAL	25
2.2 OBJETIVO ESPECÍFICO	25
3 MATERIAIS E MÉTODOS	26
3.1 MATERIAIS	26
3.1.1 Desenho do estudo	26
3.1.2 Critérios de elegibilidade	26
3.2 MÉTODOS	26
3.2.1 Questionário sobre características gerais dos pacientes (APÊNDICE 2).....	26
3.2.2 Avaliação de hepatopatia crônica nos pacientes selecionados	28
3.2.3 Análise estatística	28
3.2.4 Aspectos éticos	28
4 RESULTADOS	31
4.1 ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS E CLÍNICOS	31
4.2 COMPROMETIMENTO HEPÁTICO	36
5 DISCUSSÃO	46
6 CONCLUSÕES	51
REFERÊNCIAS	52
APÊNDICES	57

1 INTRODUÇÃO

1.1 DOENÇA DE GAUCHER

Em 1882, um médico francês chamado Philippe Gaucher descreveu o quadro de uma mulher de 32 anos com esplenomegalia maciça devido à presença de numerosas e grandes células de aparência incomum, tendo denominado estes achados de “epitelioma primário do baço”. Muitos anos depois, surgiu o epônimo “doença de Gaucher” introduzido por Nathan Brill em Nova Iorque, que sugeriu o caráter familiar da doença. Juntamente com os doutores Mandelbaum e Libman descreveram extensivamente a anatomia e histopatologia da doença. Em 1965 foi descrita a relação da doença de Gaucher (DG) com a deficiência de atividade da enzima glicocerebrosidase, (GBA) também chamada de glicosilceramidase ou beta-glicosidase ácida. (GRABOWSKI, 2012).

Em 1966, o tratamento com reposição enzimática foi proposto pela primeira vez por Roscoe Brady usando glicocerebrosidase purificada de placenta humana. (SCHIFFMAN et al., 2008). Somente em 1990, iniciou-se a produção da glicocerebrosidase com alvo em macrófagos, a alglucerase (Ceredase®), que acarretou grande impacto no tratamento e melhora do prognóstico de pacientes com DG. Em 1994, foi aprovada pelo FDA nos Estados Unidos a produção de uma enzima recombinante, imiglucerase (Cerezyme®), tendo melhorado ainda mais os resultados do tratamento. (FERREIRA; FERREIRA; FERREIRA, 2005). Desde então, outras empresas farmacêuticas desenvolveram outras formas de produção enzimática com resultados similares. Surgiram também tratamentos à base de inibição da produção do substrato: miglustate e, posteriormente, eliglustate. (ZINRAM, 2011).

Esta foi a primeira doença de depósito lisossomal descrita e tem se tornado o protótipo para a descrição clínica e variabilidade fenotípica para mais de 50 doenças desse grupo. (GRABOWSKI, 2012).

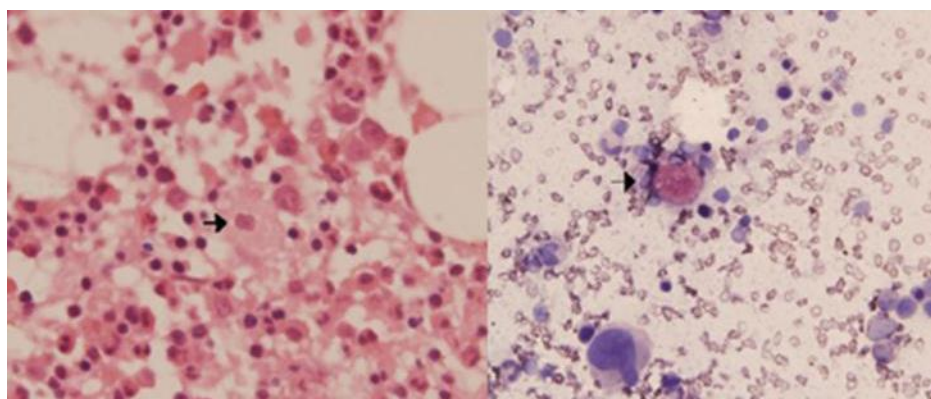
De acordo com Drelichmann et al. (2012), atualmente sabe-se que a DG tem uma prevalência de 1:40.000 a 100.000 nascidos vivos na população geral e até 1:500 a 2.000 nascidos vivos entre judeus Ashquenazi. Segundo Lee et al. (2012), a doença possui caráter autossômico recessivo, ampla variedade genotípica e

fenotípica e o gene responsável pela deficiência enzimática está localizado no cromossomo 1q21.

A deficiência da atividade enzimática, por sua vez, leva ao acúmulo de glicosilceramida (ou glicocerebrosídeo), que se encontra abundante nas membranas celulares, dentro dos lisossomos dos macrófagos de vários tecidos, em especial baço, fígado e medula óssea, pois a enzima é responsável por catalisar a hidrólise da glicosilceramida em glicose e ceramida. (ITO et al., 2013). Portanto, os macrófagos tornam-se aumentados pelo acúmulo da glicosilceramida adquirindo o aspecto microscópico característico conhecido como “células de Gaucher”. (SIDRANSKY, 2012). (FIGURA 1).

No Brasil os dados epidemiológicos sobre a DG não são precisos, mas através do estudo Registry (conduzido pela Genzyme Co.) estima-se que até maio de 2014 havia uma média de 566 pacientes com o diagnóstico da doença e em tratamento.

FIGURA 1 - HISTOPATOLOGIA DA MEDULA ÓSSEA COM CÉLULAS HISTIOCITÁRIAS MOSTRANDO CITOPLASMA COM ASPECTO DE “PAPEL AMASSADO” E NÚCLEO PERIFÉRICO E OVALADO, SUGESTIVOS DE CÉLULAS DE GAUCHER EM H & E (ESQUERDA) E FOSFATASE ÁCIDA (DIREITA) [MAGNIFICAÇÃO X 20]



FONTE: Adaptado de SINGLA et al., 2011.

Segundo Zinram (2011), a DG é pan-étnica, mas como outras doenças autossômicas recessivas, há algumas predileções. De forma importante, há alta prevalência do tipo I, especialmente com as mutações N370S e 84GG, entre judeus Ashkenazi. De acordo com Ito et al. (2013), quase 300 mutações e polimorfismos no gene da glicocerebrosidase têm sido identificados, sendo as sete mutações mais comuns: N370S, 84GG, F213I, IVS2+1, L444P, R463C e D409H. Como relatam

Hruska et al. (2008), as mutações geralmente são pontuais, mas outras características, incluindo inserções e deleções, alterações de sítios e alelos recombinantes têm sido descritas, possivelmente devido a rearranjos, duplicações ou fusões de genes da GBA, dificultando a sua detecção.

Pacientes que possuem as mesmas mutações no DNA podem se manifestar com sintomatologia, envolvimento orgânico e resposta à terapêutica de forma muito diversas. (GOKER-ALPAN et al., 2005). Por outro lado, pacientes com fenótipos similares podem ter genótipos muito diferentes. Portanto, está claro que fatores ambientais devem ter uma participação em relação ao desenvolvimento da sintomatologia. (SIDRANSKY, 2004).

A DG é dividida em três diferentes subtipos: não-neuropática, neuropática aguda e neuropática crônica. (LEE et al., 2012). O tipo I corresponde a 90% dos casos da doença e usualmente definido pela ausência de acometimento do sistema nervoso central, embora uma associação entre DG tipo I e parkinsonismo tenha sido descrita. Os tipos II e III, ambos raros, graves e com envolvimento neurológico, geralmente apresentam manifestação ocorrendo antes dos três meses de vida. (STINERMANN et al., 2012; MISTRY et al., 2011). A expressão clínica da doença é extremamente variável, desde pacientes assintomáticos (detectados apenas por análise do DNA ou deficiência enzimática) até uma forma letal em recém-nascidos com hidropsia fetal e icterícia. (ZINRAM, 2011).

De acordo com Ito et al. (2013), o tipo I tem manifestação mais tardia e progressão lenta quando comparado às formas neuropáticas. Como relatado por Zinram (2011) a identificação de novos fenótipos e a percepção de que pacientes com o fenótipo tipo I podem ter manifestações neurológicas (tardias) mostram a doença como um *continuum* de fenótipos. As manifestações neurológicas do tipo I são diferentes das relatadas nas formas neuropáticas (tipo II e III), consistindo em neuropatia periférica, parkinsonismo e alterações neurológicas secundárias às complicações ósseas.

Na América Latina, a idade média ao diagnóstico da doença é de cerca de 11 anos, mais precoce quando comparada à média mundial de 15 anos. (DRELICHMAN et al., 2012). O diagnóstico é baseado no achado de valores de atividade da GBA menores ou iguais a 30% do valor normal, sendo este o padrão-ouro para o diagnóstico da doença. (STINERMANN et al., 2012). A atividade enzimática pode ser dosada em leucócitos ou outras células nucleadas, com

razoável facilidade no sangue periférico (avaliados em papel filtro usando substratos fluorescentes), utilizados como teste de triagem ou nos fibroblastos da pele (obtida por biopsia cutânea). (GOLDIM et al., 2012).

Como relatam Beutler e Grabowski (1995), outros exames podem ser úteis e muitas vezes utilizados para o diagnóstico, uma vez que a presença de células de Gaucher em aspirados de medula óssea e biopsias hepáticas são altamente sugestivas da doença. Entretanto, muitas células semelhantes (pseudo-células de Gaucher) têm sido descritas numa variedade de doenças, inclusive na síndrome da imunodeficiência adquirida (SIDA) e nas infecções por *Mycobacterium avium*.

Em algumas situações a genotipagem pode fornecer informações sobre o prognóstico e auxiliar em casos de dúvida diagnóstica, quando a presença das mutações mais comuns (N370S e L444P) associada a um quadro compatível aponta fortemente em favor do diagnóstico da doença. Porém, um *screening* negativo para as mutações mais comuns não a excluem. (STINERMANN et al., 2012; MISTRY et al., 2011).

O espectro de apresentações clínicas da DG é grande, sendo as manifestações chaves da doença relacionadas com esplenomegalia, hepatomegalia e envolvimento ósseo. O acometimento ósseo ocorre tanto na medula amarela quanto na medula vermelha e, assim, pode acarretar diferentes alterações no tecido ósseo. Como exemplos citam-se a deformidade de Erlenmeyer (falta de remodelagem da porção distal do fêmur e proximal da tíbia, sem funilização e cilindragem adequadas destas peças ósseas, que perdem a concavidade normal e se tornam retificadas, assemelhando-se a um frasco de Erlenmeyer) (FIGURA 2), osteoporose, lesões líticas, fraturas patológicas, além de infartos ósseos e necrose avascular levando à artropatia degenerativa. (STINERMANN et al., 2012). A doença acarreta também alterações hematológicas como anemia, trombocitopenia e leucopenia. Em geral, a trombocitopenia é mais pronunciada que a anemia e está associada a hiperesplenismo e episódios frequentes de sangramento. Geralmente, a esplenomegalia (FIGURA 3) é mais acentuada que a hepatomegalia. Em muitos casos, complicações como infarto esplênico ou sangramento subcapsular após trauma ou atividade física intensa podem ocorrer. (ZINRAM; ELSTEIN; DAHL, 2007).

A doença óssea é a complicação mais séria da DG. Normalmente, pode ser prevenida através de terapia de reposição enzimática, com atenuação substancial

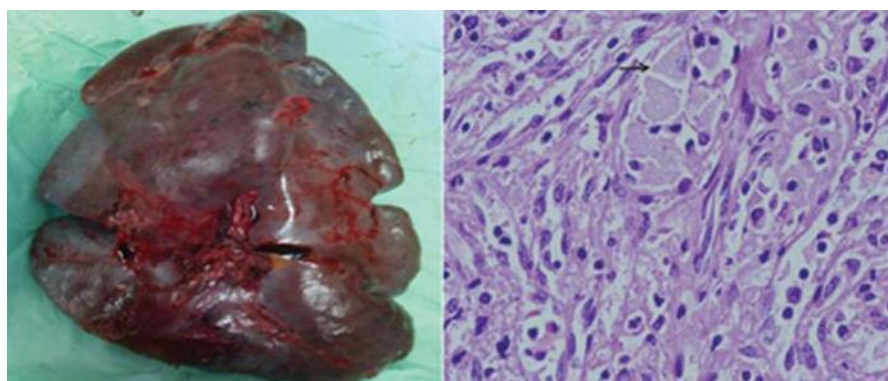
da dor óssea e da densidade mineral óssea, embora seja difícil de avaliar seu real impacto sem estudos controlados e randomizados. (STINERMANN et al., 2012).

FIGURA 2 - PACIENTE DO SEXO FEMININO, 49 ANOS DE IDADE. RADIOGRAFIA ÂNTERO-POSTERIOR DOS FÊMURES MOSTRANDO DEFORMIDADE EM “FRASCO DE ERLLENMEYER”



FONTE: Adaptado de MENDONÇA et al., 2001

FIGURA 3 - HISTOLOGIA ESPLÊNICA MOSTRANDO CÉLULAS DE GAUCHER (DIREITA) E BAÇO AUMENTADO E CONGESTIVO (ESQUERDA) [MAGNIFICAÇÃO X 20]



FONTE: Adaptado de SINGLA et al., 2011

Segundo Zinram (2011), observa-se ainda a presença de anormalidades imunológicas, aumento na prevalência de certas malignidades, (como o risco 25 vezes maior que a população normal para desenvolvimento de mieloma múltiplo), aumento de manifestações neurológicas (neuropatia periférica e parkinsonismo), calcificação de válvulas cardíacas e hipertensão pulmonar. Como relatam Mistry et al. (2011), a suscetibilidade aumentada a infecções pode ser devido à alteração das funções dos neutrófilos e neutropenia. Raramente, a pele, os olhos e os rins podem ser afetados.

Nas duas últimas décadas, a DG tem se tornado o modelo para outras doenças do armazenamento lisossomal, particularmente por causa da eficiente e segura terapia de reposição enzimática. Nos últimos anos, o tratamento tem se baseado na expressão de “uma enzima, uma doença, uma terapia”, como relatado por Zinram (2011, p. 1463). O tratamento deve ser recomendado e oferecido em especial aos pacientes com DG tipo I e, ainda, nos casos de Gaucher tipo III com manifestações neuropáticas. (LEE et al., 2012).

De acordo com Zinram (2011), há duas opções de tratamento atualmente disponíveis para a terapia específica da DG: a terapia de reposição enzimática (TRE) e a inibição do substrato (ISS). A TRE é mais antiga e específica, consistindo na administração endovenosa de formas artificiais (recombinantes) da enzima (beta glicosidase) que o paciente não produz em quantidade suficiente. A reposição da enzima possibilita a conversão do substrato da mesma (glicocerebrosídeo) em seu produto (lactosilceramida), diminuindo o acúmulo do

glicocerebrosídeo e, conseqüentemente, o desenvolvimento de toda a cascata de eventos bioquímicos que acabam por ocasionar as manifestações clínicas apresentadas pelos pacientes.

As opções terapêuticas para a reposição enzimática tornaram-se disponíveis a partir de 1991 com a alglucerase (Ceredase®). (ZINRAM, 2011). Atualmente, graças à evolução das técnicas de produção enzimática mais modernas e menos imunogênicas, foi possível a produção dos novos medicamentos, a saber, a partir de 1996, a imiglucerase (Cerezyme®), em 2010, a velaglucerase alfa (VPRIV®) e, em 2012, a taliglucerase (Elelyso®).

O mecanismo de ação dos ISS é diferente, atuando na inibição da atividade da sintetase da glicosilceramida, enzima que converte ceramida em glicocerebrosídeo. A inibição dessa enzima ocasiona a redução da síntese de glicocerebrosídeo e de todos os glicoesfingolipídeos dele derivados. Portanto, a diminuição da concentração intracelular do glicocerebrosídeo seria decorrente da inibição da sua síntese, e não da sua conversão em lactosilceramida, como ocorre na TRE. O miglustate, além de interferir na síntese de um componente importante da célula neuronal (o glicocerebrosídeo), inibe também outras enzimas (como as dissacaridases intestinais) e tem efeito chaperona (segundo estudos *in vitro*, pode aumentar a atividade de enzimas como a beta-glicocerebrosidase), de forma que o seu efeito não se restringe à rota metabólica afetada pela DG. Isso, pelo menos em parte, parece explicar os efeitos adversos associados ao uso desse medicamento. A inibição das dissacaridases intestinais explica a ocorrência de sintomas gastrointestinais, entre eles diarreia. (SCHIFFMAN et al., 2008). As opções de ISS são o miglustate (Zavesca®) utilizado a partir de 2003 e o eliglustate (Cerdelga®) utilizado a partir de 2014. (ZINRAM, 2011).

Como relatam Mistry et al. (2011), o tratamento reverte as manifestações hematológicas e viscerais da doença e retarda a progressão da osteopenia, da dor óssea, do risco de crises ósseas, melhorando a qualidade de vida como um todo. Entretanto, vários aspectos da doença óssea, como osteonecrose, osteofibrose e lesões líticas são irreversíveis, por isto o início precoce da terapia enzimática reduz o risco destas complicações. No entanto, como explicam Lee et al. (2012), a enzima recombinante não atravessa a barreira hematoencefálica, não prevenindo a deterioração neurológica em pacientes com a forma neuropática da doença. O mais

importante, no entanto, é salientar a melhora da qualidade de vida e não apenas melhora em números de parâmetros.

Está estabelecida a relação dose-resposta para a terapia enzimática. No início do tratamento a dose inicial pode variar de 60 a 120U/kg. Após a estabilização dos sintomas deve-se reduzir para dose de manutenção entre 15 a 30U/kg. A medicação é endovenosa através de infusões quinzenais. Geralmente, os efeitos colaterais são leves e transitórios. (ZINRAM, 2011).

Alguns pacientes não necessitam de tratamento por apresentarem sintomas muito discretos ou não terem manifestações da doença, devendo ser monitorados regularmente quanto ao aparecimento de sinais de progressão da doença antes que danos irreversíveis ocorram. (MISTRY et al., 2011).

A dosagem de alguns biomarcadores quantifica mudanças do curso clínico da doença, sendo a quitotriosidase um biomarcador de atividade da doença, disponível e importante no seguimento destes pacientes, pois a diminuição da sua atividade demonstra melhora no curso da doença. O aumento ou falta de mudança da atividade dessa enzima pode indicar outro diagnóstico ou necessidade de ajuste da dose utilizada na TRE. Outros biomarcadores ainda podem ser utilizados, como fosfatase ácida resistente ao tartarato, enzima conversora da angiotensina e ferritina, que geralmente se encontra elevada no pré-tratamento. (LEE et al., 2012). Outro marcador de atividade da doença que vem sendo atualmente utilizado paralelamente ou como alternativa à dosagem da quitotriosidase, é a quemoquina pulmonar (PARC/CCL 18) que também se encontra em níveis aumentados na DG, e que reduz com o tratamento, sendo uma alternativa de dosagem nos pacientes com baixos níveis de atividade da quitotriosidase. (BOOT et al., 2011).

No entanto, os biomarcadores possuem limitações quantitativas para refletir a atividade da doença. Sintomas e qualidade de vida são difíceis de serem mensurados e o desenvolvimento de um novo sistema de escore e biomarcadores, representando o curso clínico de forma mais compreensível, torna-se ainda necessário. (LEE et al., 2012).

1.2 DOENÇA DE GAUCHER E ALTERAÇÕES HEPÁTICAS

Em relação ao acometimento hepático na DG propriamente dito o mais comum é ocorrer sob a forma de hepatomegalia, visto que o fígado é um dos órgãos

que mais dispõe de macrófagos no organismo humano. Portanto, o depósito de células de Gaucher é muito encontrado. Neste órgão, no curso do tratamento há uma tendência de diminuição do seu tamanho. (ZINRAM, 2011).

Com relação ao fígado, Ali et al. (2012) relatam que o acúmulo de cerebrosídeos ocorre nas células de Kupffer. A gravidade do envolvimento hepático parece estar relacionada com a gravidade de manifestações em outros órgãos. Cirrose e hipertensão portal, no entanto, são raras.

O acúmulo de cerebrosídeos nos macrófagos é o mecanismo responsável pela instalação da fibrose e evolução para cirrose, uma vez que os macrófagos cronicamente ativados atuam liberando fatores fibrosantes. Na maioria dos pacientes a fibrose parece começar na zona acinar 3, sendo que nas regiões centrais destas zonas de fibrose não são encontradas células de Gaucher viáveis e nem hepatócitos, sugerindo que a fibrose foi em parte ocasionada por eventos de isquemia e infarto. (BANDYOPADHYAY; BANDYOPADHYAY; MAITY, 2011).

Em um estudo com animais, Lachmann et al. (2000) verificaram que a glicosilceramida injetada por via intravenosa é predominantemente armazenada no fígado. Sua meia-vida é de aproximadamente 3,5 dias com excreção predominante através da bile. Em fígados de ratos tratados com um inibidor da glicocerebrosidase, injetado com emulsão de glicosilceramida, o conteúdo de proteínas, lípidos e DNA é aumentado. Não está claro se essa retenção proteica ocorre por aumento da síntese das proteínas ou diminuição da degradação proteica.

Geralmente, na DG a hepatomegalia não é tão volumosa quanto a esplenomegalia. (LEE et al., 2012). No entanto, o volume do fígado pode chegar a duas a três vezes seu valor normal e pode ocupar todo o abdome nas formas mais graves. (BEUTLER; GRABOWSKI, 1995). Ainda, vários estudos têm demonstrado que existe associação entre pacientes com carcinoma hepatocelular e DG. Um estudo de coorte demonstrou que DG associada a esplenectomia, aumentaria o risco de hepatocarcinoma, piorando o prognóstico dos mesmos. (BOHTE et al., 2013). O risco de malignidades era aumentado nestes pacientes quando o tratamento era feito com alglucerase, cuja composição envolvia o hormônio do crescimento, que pode estar relacionado com desenvolvimento de hepatocarcinoma, uma vez que este hormônio é indutor deste tipo de neoplasia quando da sua reposição exógena. Anormalidades imunológicas como disfunção de células T ou estimulação crônica do sistema imune têm sido implicadas na fisiopatologia do

elevado risco de câncer em pacientes com DG. (ERJAVEK; HOLLAK; DE VRIES, 1999). Uma hipótese alternativa é a relação com o aumentado depósito de ferro no fígado e com a formação de espécies reativas de oxigênio causando lesão hepatocelular. Concentrações aumentadas de ferritina sérica são anormalidades laboratoriais bem conhecidas na DG e podem ser utilizadas para monitorar a resposta ao tratamento. O depósito de ferro, porém, pode ainda ser resultado de terapia de suplementação com ferro ou transfusões sanguíneas regulares em pacientes com citopenias graves. (BOHTE et al., 2013).

Outras possíveis complicações hepáticas incluem esteato-hepatite não alcoólica, amiloidoses e hepatite neonatal. Dois estudos sugeriram aumento da prevalência de colelitíase em pacientes com DG, sendo que vários fatores podem contribuir para a formação de litíase biliar, incluindo anemia, esplenectomia prévia, envolvimento hepático e aumento da excreção biliar de glicosilceramida. (ROSENBAUM; SIDRANKSY, 2002).

A hipertensão portal, por sua vez, é uma manifestação raramente vista na DG, podendo estar associada ou não à fibrose e cirrose hepática e poucos casos têm sido descritos na literatura. Pode se desenvolver devido ao aumentado fluxo sanguíneo portal, decorrente do aumento do volume do baço ou devido à obstrução intra-hepática por extensos depósitos de células de Gaucher, sendo irreversível. Em alguns casos pode ser uma combinação desses fatores. (SINGLA et al., 2011).

Como relatam Zinram, Elstein e Dahl (2007), a hepatite viral crônica, por sua vez, pode ser fator adicional para o desenvolvimento de hepatopatia em pacientes com DG, mas há pouca informação sobre estas comorbidades na literatura. Em uma tentativa de investigar o impacto mútuo da hepatite viral na DG e vice-versa, recentemente foi descoberto que pacientes com DG possuem resposta imune celular e humoral alteradas, incluindo marcado aumento do número de células periféricas *natural killer*. Com o intuito de investigar potenciais benefícios aos pacientes com DG, hipoteticamente relacionados com o aumento dos níveis intracelulares de glicocerebrosídeos, foi demonstrado que a administração de beta-glicosilceramida resultou em marcada melhora da hepatite induzida pela concavalina A em ratos. Neste modelo as células *natural killer* são mediadores chave para o dano hepático. Estas observações preliminares podem explicar, em parte, a relativa raridade da cirrose relacionada com hepatite C em pacientes com doença de Gaucher.

A hiperatividade do sistema imune na DG é também manifestada pela alta prevalência de hipergamaglobulinemia policlonal e incidência aumentada de gamopatia monoclonal. Altos títulos de autoanticorpos naturais, poliespecíficos e não-patogênicos no soro de pacientes com DG têm sido demonstrados, mas não se correlacionam com os níveis de imunoglobulina. Parece ainda haver uma impressão do aumento de doenças autoimunes na DG, como anemia hemolítica autoimune, trombocitopenia imune e tireoidite de Hashimoto, mas nenhum estudo formal tem abordado esta particularidade. Com relação ao fígado, apenas poucos pacientes possuem concomitantemente hepatite autoimune e DG com necessidade de cursos de tratamento com corticoide. Existe uma hipótese de que, se houver uma relação entre o defeito metabólico da DG e o desenvolvimento de uma doença autoimune, a redução nas células de depósito e seus produtos de secreção poderá ter um efeito benéfico. (SHOENFELD et al., 1995).

Outros tipos de lesões hepáticas em pacientes com DG são relatados, mas em pequeno número de casos. Assim, há relatos de casos de DG associados à ascite, hepatopatia crônica, cirrose, hemorragia digestiva alta por varizes de esôfago, insuficiência hepática, transplante hepático e hepatocarcinoma além de casos associados a comorbidades hepáticas como hepatite autoimune e hepatite C (STINERMANN et al., 2012; ALI et al., 2012; SINGLA et al., 2011; JAMES et al., 1982; PATEL; DAVIS; BARRANGER, 1986).

Em 1981, James et al. descreveram três pacientes com cirrose e DG, e em 1982, os autores detalharam que esses pacientes foram avaliados entre um total de 25 sujeitos com DG sem tratamento. A análise hepática histológica permitiu a realização do diagnóstico citado em três pacientes com cirrose e hipertensão portal, tendo relacionado a presença dessas alterações à gravidade da DG.

Em 1986, Patel, Davis e Barranger descreveram um caso de hepatite crônica autoimune em um paciente com DG. O tratamento com esteroides e imunossupressores resultou em pronta resolução.

Em 1992, Zinram et al. analisaram 53 pacientes com DG ainda sem tratamento e observaram que dez (19%) tinham alterações na função hepática e dois (3,7%) apresentavam cirrose e complicações devido a hipertensão portal.

Em 2000, Lachmann et al. relataram quatro casos de pacientes com DG e cirrose com hipertensão portal. Todos apresentavam doença avançada e haviam sido esplenectomizados.

Em 2002, Rosenbaum e Sidransky relataram o caso de uma jovem com diagnóstico de DG aos 9 anos de idade, quando iniciou o tratamento, com altas doses de reposição enzimática, e mesmo assim evoluiu com cirrose e insuficiência hepática, tendo ido a óbito aos 15 anos de idade, após transplante hepático.

Em 2003, Xu et al. descreveram um paciente com DG e hepatocarcinoma que foi submetido a transplante hepático com sucesso.

Em 2007, Spear et al. relataram caso de uma criança natimorta com 31 semanas de gestação, com DH, hidropsia e eritroblastose não imune, calcificação arterial, hepatite e fibrose neonatal.

Em 2012, Rajiv et al. descreveram uma paciente de 25 anos com DG, hipertensão portal e hiperesplenismo, com presença de varizes de esôfago, com histologia hepática mostrando apenas discreta hepatite e fibrose portal, sem envolvimento de outros órgãos e sem histórico de esplenectomia. Os autores sugeriram que a hipertensão portal tivesse sido decorrente do fluxo portal aumentado acarretado pela esplenomegalia, talvez associado à obstrução do fluxo portal pelo excesso de células de Gaucher intra-hepáticas.

No estudo de Zinram, Elstein e Dahl (2007), 550 pacientes foram avaliados quanto à presença de hepatite B e C, tendo encontrado vinte e oito pacientes com marcadores sorológicos positivos para hepatite B ou C (11 e 12 respectivamente) ou ambas (cinco pacientes). Três pacientes com hepatite C desenvolveram hepatite clinicamente significativa.

De acordo com Zinram (2001), testes de função hepática devem ser feitos de rotina em pacientes com DG porque achados anormais podem implicar em doença hepática subjacente. Segundo Zinram, Elstein e Dahl (2007), os testes podem ser normais em pacientes mesmo com marcada hepatomegalia. Em pacientes mais gravemente afetados, resultados anormais de transaminases, juntamente com hiperbilirrubinemia, baixa albumina sérica e prolongado tempo de protrombina podem ser detectados.

Segundo Fernandes et al. (2002), o sistema de classificação de Child-Turcotte-Pugh foi desenvolvido inicialmente para estratificar pacientes em grupos de risco antes de serem submetidos à cirurgia de decompressão portal. Atualmente, é utilizado para avaliar o prognóstico da cirrose. É um fator preditivo razoavelmente confiável de sobrevida de várias doenças hepáticas e antecipa a probabilidade de complicações importantes da cirrose, como sangramento por varizes e peritonite

bacteriana espontânea. O escore de Child-Pugh é calculado somando os pontos dos cinco fatores, e varia de 5 a 15, sendo classe A (escore de 5 a 6) com sobrevida de 100% em um ano, B (7 a 9) com sobrevida de 81% em um ano ou C (acima de 10) com sobrevida de 45% em um ano.

A escala MELD, por sua vez, ou Modelo para Doença Hepática Terminal, do inglês *Model for End-Stage Liver Disease*, é um sistema de pontuação para avaliar a gravidade da doença hepática crônica que utiliza os valores do paciente de bilirrubina sérica, creatinina sérica e INR para prever sobrevida. Este sistema também é utilizado para priorizar a alocação dos pacientes para transplantes hepáticos. Na interpretação da escala MELD, a mortalidade em três meses é de 4%, se a pontuação for menor que 10 pontos, 27% entre 10 e 19 pontos, 76% entre 20 e 29 pontos, 83% entre 30 e 39 pontos e 100% se maior que 40 pontos. (FERNANDES et al., 2002).

A elastografia hepática realizada por aparelho de Fibroscan® é um exame radiológico não-invasivo que permite avaliação do grau de rigidez hepática e classifica de acordo com a medida da elasticidade hepática realizada em KiloPascals, podendo-se fazer uma estimativa do grau de fibrose hepática em doenças específicas, como hepatite C, hepatite B e esteato hepatite não alcoólica. Apesar dos resultados deste exame ainda não terem sido validados na DG, permitem estimar o grau de fibrose ao ser comparado com os resultados validados em outras doenças, como nos pacientes com hepatite C. Assim sendo, na HCV valores em KiloPascals de 5,8; 7,1; 9,5 e 12,5 correspondem a F1, F2, F3 e F4, respectivamente. (CASTÉRA et al., 2005).

A biópsia hepática não é um procedimento usualmente utilizado para avaliar a presença de fibrose e depósito de ferro na DG, visto que os pacientes apresentam tendência aumentada a manifestações hemorrágicas. Mais recentemente, novos métodos de imagem não invasivos e quantitativos, têm se mostrado disponíveis para avaliação de diversos parâmetros hepáticos. A técnica da elastografia hepática, tanto por ultrassom quanto por ressonância magnética, pode prever a presença de cirrose e suas complicações relacionadas, como hipertensão portal, e tem se mostrado técnica importante e não invasiva para a detecção de fibrose hepática em pacientes com hepatopatia crônica, porém até o momento não foi validado para todas as doenças que cursam com hepatopatia crônica. (BOHTE et al., 2013).

A histologia hepática vista nos pacientes com grave lesão hepática na DG é caracterizada por fibrose, sendo em alguns casos fibrose pericelular. (ALI et al., 2012). O mecanismo da fibrose hepática, porém, é obscuro e deve ser multifatorial. (LACHMANN et al., 2000).

Como relatam Grabowski (2012) e Drelichmann et al. (2012), geralmente, a resposta hepática à terapia de reposição enzimática demora de um a quatro anos, com diminuição do tamanho do órgão, sendo que normalmente o tamanho hepático é normalizado após cinco anos de terapêutica. Segundo Zinram, Elstein e Dahl (2007), uma resposta às enzimas hepáticas levemente aumentadas também pode ser vista com o tratamento, com o retorno aos valores normais. Em pacientes em que não se obtém resposta à terapia deve-se procurar por um processo patológico concomitante, como fibrose hepática grave, hepatocarcinoma ou hepatite autoimune.

Recomenda-se que todos os pacientes esplenectomizados, especialmente aqueles com evidência de fibrose hepática significativa, se submetam a *screenings* regulares para diagnóstico de hepatocarcinoma, considerado, em algumas séries, como a segunda neoplasia mais comum em pacientes com DG. (BOHTE et al., 2013). Apesar de geralmente ocorrer em pacientes com doença avançada e esplenectomia prévia, também pode ocorrer em pacientes que não apresentavam cirrose prévia. (ZINRAM; ELSTEIN; DAHL, 2007).

Espera-se que na era da TRE, onde a esplenectomia não faz mais parte do manejo de pacientes com DG e a função hepática pode ser mantida em seus valores normais, não haverá novos casos de cirrose relacionados à DG. (ZINRAM; ELSTEIN e DAHL, 2007).

Segundo Ferreira, Ferreira e Ferreira (2008) e Mistry et al. (2011), o Brasil é o terceiro país mundial em número de casos da doença, o que demonstra a importância do controle da DG e de que mesmo com todos os sinais e sintomas clássicos da doença presentes, ainda é subdiagnosticada, e quando feito o diagnóstico, geralmente ocorre tardiamente.

Este estudo foi motivado pelo diagnóstico de hepatopatia crônica através de sinais ecográficos e histológicos de cirrose em dois pacientes assintomáticos em tratamento há vários anos para doença de Gaucher tipo I, em um Centro de Referência no tratamento desta doença. Devido a estes casos decidiu-se pesquisar de forma mais aprofundada esta associação em todos os pacientes deste Centro.

2 OBJETIVOS DA PESQUISA

2.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar a prevalência de hepatopatia crônica em pacientes com doença de Gaucher em determinado Centro de Referência no tratamento de doença de Gaucher.

2.2 OBJETIVO ESPECÍFICO

Analisar os fatores relacionados a presença de hepatopatia crônica em pacientes com doença de Gaucher.

3 MATERIAIS E MÉTODOS

3.1 MATERIAIS

3.1.1 Desenho do estudo

Estudo transversal, onde foram avaliados todos os pacientes em acompanhamento no Centro de Referência em Tratamento de Doença de Gaucher, do Hospital de Clínicas da UFPR, acima de 18 anos, no período de julho de 2014 a janeiro de 2016. Todos apresentavam diagnóstico de DG tipo I, comprovado por dosagem da atividade enzimática da glicocerebrosidase em leucócitos, muito abaixo do valor de referência. (APÊNDICE 1).

3.1.2 Critérios de elegibilidade

Os seguintes critérios de inclusão e exclusão foram determinados para seleção dos pacientes deste estudo:

Critérios de inclusão:

- a) Idade superior a 18 anos;
- b) Estar em tratamento medicamentoso para DG há mais de dois anos e com sinais clínicos e laboratoriais de resposta a este tratamento, de acordo com as normas do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde, 2014;
- c) Concordância em participar do estudo e de assinar o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE).

Critérios de exclusão:

- a) Não concordância em permanecer no estudo;
- b) Não comparecimento, no mínimo, a duas consultas anuais;
- c) Interrupção do tratamento por mais de três meses.

3.2 MÉTODOS

3.2.1 Questionário sobre características gerais dos pacientes (APÊNDICE 2)

Todos os casos deste estudo foram avaliados, de acordo com o questionário elaborado pelo investigador, além de análise de informações contidas no prontuário médico do paciente no HC e de entrevista direta do investigador com os pacientes.

Foram pesquisados:

- a) Aspectos epidemiológicos: sexo; idade; naturalidade; descendência judaica; consanguinidade dos pais; histórico familiar da doença (estes três últimos avaliados com variável dicotômica sim ou não); idade e data do diagnóstico.
- b) Aspectos clínicos: histórico de esplenectomia; presença de hepatomegalia e/ou esplenomegalia. Os tamanhos dos órgãos foram determinados através do exame físico. O fígado foi avaliado pela percussão do mesmo no seu eixo longitudinal, tomando como base a linha hemiclavicular direita. Foi considerado hepatomegalia quando a medida ultrapassasse 13 cm. A esplenomegalia foi determinada sempre que o baço fosse palpável e/ou o espaço de Traube ocupado. Comprometimento pulmonar, secundário a DG, ou seja, hipertensão pulmonar e/ou doença intersticial pulmonar, pesquisadas na presença de queixa de dispnéia, mediante Rx de tórax, ecocardiograma transtorácico, TC de tórax e teste de reatividade pulmonar, com orientação e acompanhamento do serviço de pneumologia do HC. Comprometimento ósseo foi pesquisado com Ressonância Magnética de fêmures e coluna lombar, realizada no ano de 2015, e avaliada por radiologista treinado na leitura de exames ósseos de pacientes com DG.
- c) Avaliação do tipo de mutação genética relacionada à DG. Esta pesquisa foi realizada em alguns casos no laboratório do Dr. João Bosco Pesquero, em Ribeirão Preto e em outros no LabCorp pelo Dr. Arhundheti Chaterjee, em Los Angeles, todos ofertados pelo laboratório Genzyme/Sanofi Co..
- d) Aspectos relacionados ao tratamento medicamentoso: data de início, tipo de medicamento, se houve mudança ou interrupção do medicamento no período de análise. Avaliação da resposta ao tratamento pela redução nos valores de um marcador enzimático indireto, quitotriosidase no plasma, no pré-tratamento e após pelo

menos dois anos de tratamento, dosadas no plasma ou no papel filtro pela técnica de fluorimetria no laboratório da Dra. Janice Coelho, em Porto Alegre, por cortesia do laboratório Genzyme/Sanofi, Co..

3.2.2 Avaliação de hepatopatia crônica nos pacientes selecionados

O comprometimento hepático foi avaliado por:

- a) História clínica: histórico de abuso alcoólico, substâncias potencialmente hepatotóxicas, ou história familiar de hepatopatia.
- b) Exames laboratoriais e radiológicos para análise da função e comprometimento hepático, com dosagem de albumina, tempo de protrombina, plaquetas, bilirrubinas, fosfatase alcalina, transaminases, gamaglutamiltransferase, RNM de abdome e elastografia.
- c) Exames laboratoriais para investigação de doença hepática concomitante: avaliação do contato com vírus C (HCV), (anti-HCV); avaliação da presença ou contato com vírus da hepatite B (HBV) (antiHbc e HbsAg); avaliação de hemocromatose (ferritina e índice de saturação da transferrina); avaliação de deficiência de alfa-1 antitripsina (alfa-1 antitripsina), avaliação de doença de Wilson (ceruloplasmina e cobre sérico), avaliação de hepatite autoimune e colangite biliar primária (anticorpo anti LKM, anticorpo anti nuclear, anticorpo anti-músculo liso, anticorpo anti-mitocôndria); avaliação da possibilidade de doença hepática gordurosa não-alcoólica (lipidograma e modelo de avaliação da homeostase - HOMA).
- d) Elastografia hepática transitória, com emprego do aparelho Fibroscan® (Echosens®, Paris, France). No presente estudo, este exame foi realizado sempre pelo mesmo examinador, com experiência na realização destes exames (tendo realizado pelo menos 50 exames prévios), utilizando sempre a sonda M, com IQR menor que 20% e pelo menos 80% das medidas válidas após 10 aferições, sendo considerados pacientes com possível fibrose avançada aqueles casos com presença de 10 kPa ou mais.

- e) Ultrassom de abdome ou RNM do abdome. Foi considerado como sugestivo de hepatopatia crônica se compatível com fígado diminuído e/ou irregularidade dos bordos hepáticos.

Os pacientes com aumento de transaminases acima do valor de referência, em duas ou mais dosagens realizadas com intervalo de 3 meses e/ou plaquetopenia persistente abaixo de $100000/\text{mm}^3$, apesar de terem os demais critérios de resposta ao tratamento da DG e/ou casos com exame de imagem e/ou elastografia sugestivos de fibrose avançada, foram convidados a submeterem-se à biopsia hepática percutânea.

A biopsia hepática foi realizada no Hospital de Clínicas, por punção transcutânea com agulha, guiada por ultrassom, sendo o material imediatamente fixado no formol em salina a 10% e encaminhado ao laboratório de anatomia patológica, sendo a amostra analisada sempre pelo mesmo patologista, através de colorações de H&E e gomori. A amostra foi considerada satisfatória quando o fragmento possuísse no mínimo 6 espaços-porta. Foi utilizada a escala de METAVIR para a quantificação de fibrose e utilizados os critérios de Kleiner para avaliação quanto a presença de esteato hepatite.

Os pacientes com diagnóstico de cirrose foram avaliados quanto a estimativa de sobrevida e gravidade da hepatopatia utilizando a classificação de Child-Pugh e MELD.

Os dados obtidos foram armazenados e analisados com o auxílio dos softwares Microsoft Word® e Microsoft Excel®, versão 2000.

3.2.3 Análise estatística

A análise estatística do estudo levou em conta as variáveis categóricas expressas em números absolutos e relativos (percentuais). Os resultados foram descritos sob a forma de média, mediana e desvios-padrões.

3.2.4 Aspectos éticos

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa em seres humanos do Hospital de Clínicas da UFPR com o número 2407.014/2011-01, tendo-

se acordado a apresentação do termo de consentimento livre e esclarecido.
(APÊNDICE 3).

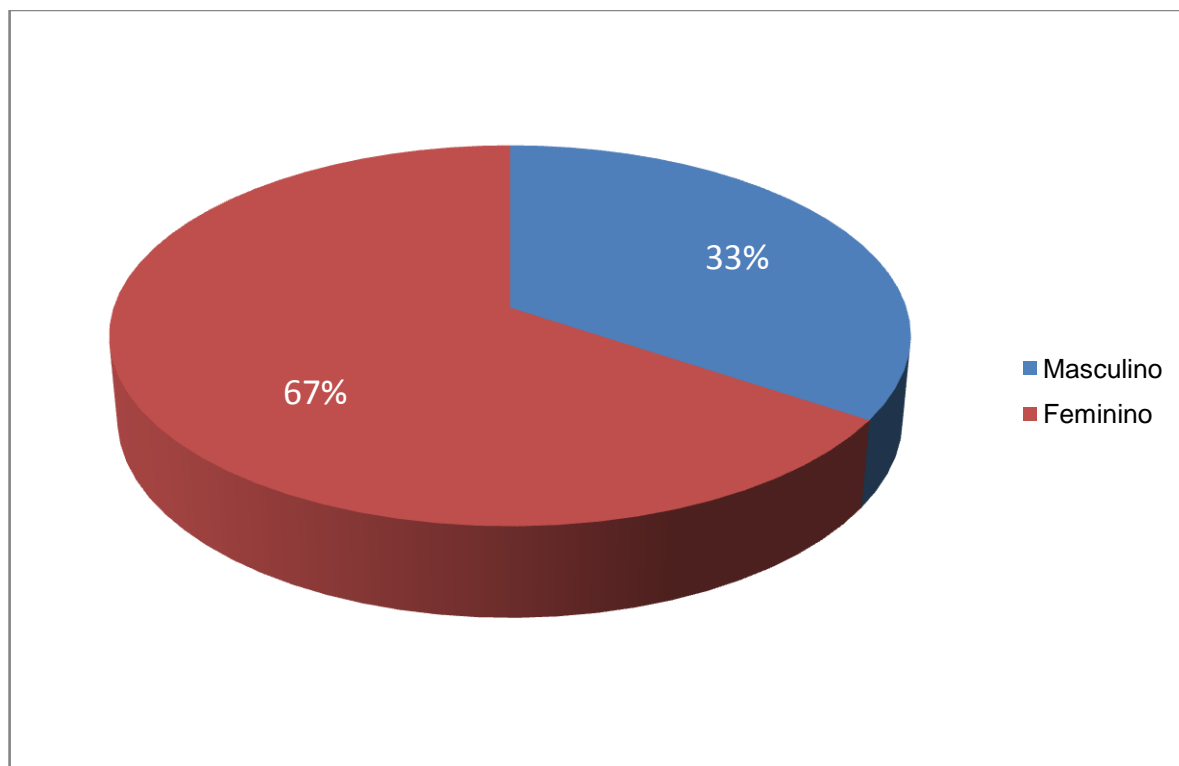
4 RESULTADOS

Do total de 34 pacientes com doença de Gaucher tipo 1, em acompanhamento no período do estudo, foram selecionados 33 casos, após aplicação dos critérios de inclusão e exclusão. Uma paciente foi excluída por não realizar as consultas periódicas necessárias. A seguir, serão apresentados os resultados.

4.1 ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS E CLÍNICOS

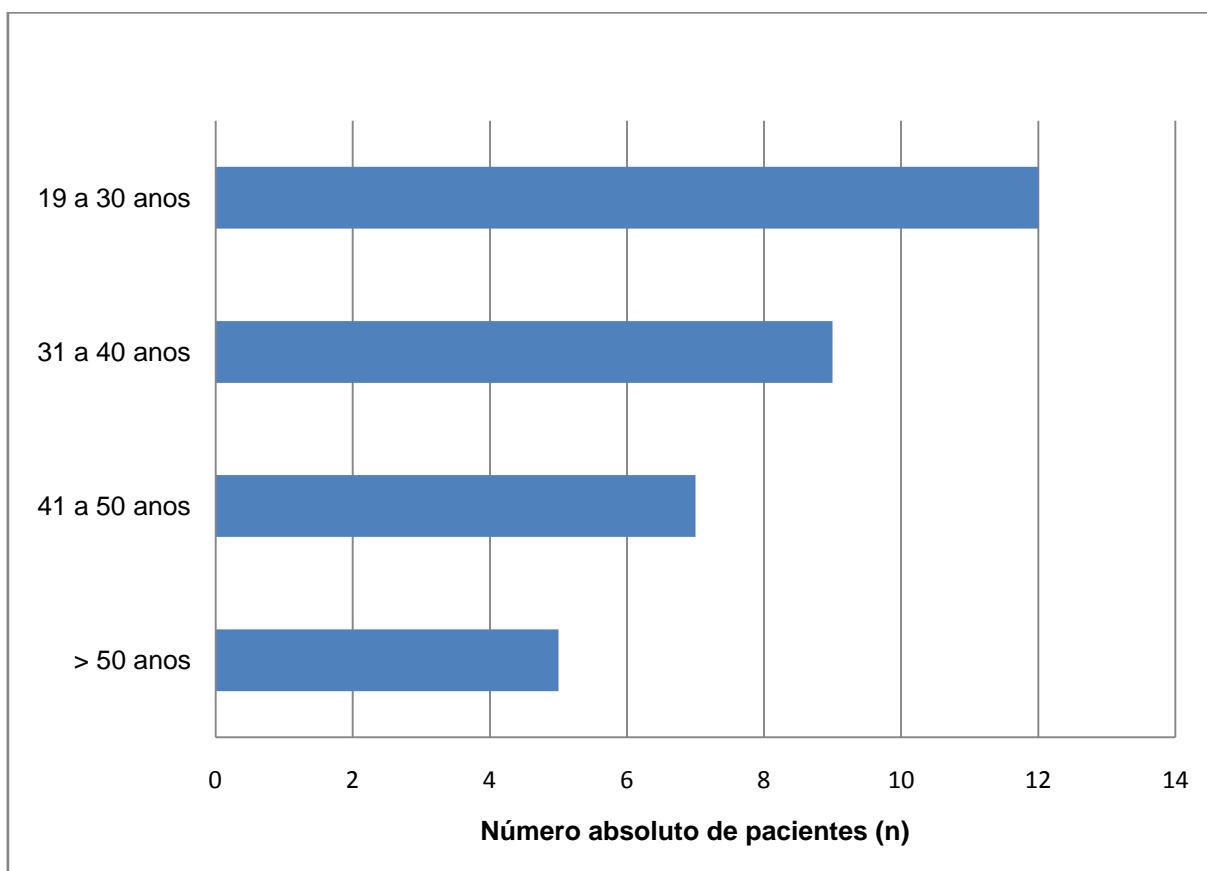
Dos 33 pacientes avaliados 11 eram do sexo masculino e 22 do sexo feminino (FIGURA 4); a idade variou de 19 a 61 anos, com mediana de 35 anos. Dividindo os pacientes em faixas etárias para melhor detalhamento dos dados houve uma homogeneidade entre os grupos, porém com predomínio de pacientes com 20 a 40 anos (FIGURA 5).

FIGURA 4 - DISTRIBUIÇÃO QUANTO AO SEXO DOS PACIENTES COM DG TIPO 1, EM PERCENTUAL (%)



Percentual calculado em relação ao total de pacientes (n=33)
FONTE: Arquivo de prontuários – Hospital de Clínicas – UFPR 2014/2016.

FIGURA 5 - NÚMERO DE PACIENTES DE ACORDO COM A FAIXA ETÁRIA ATUAL (N)

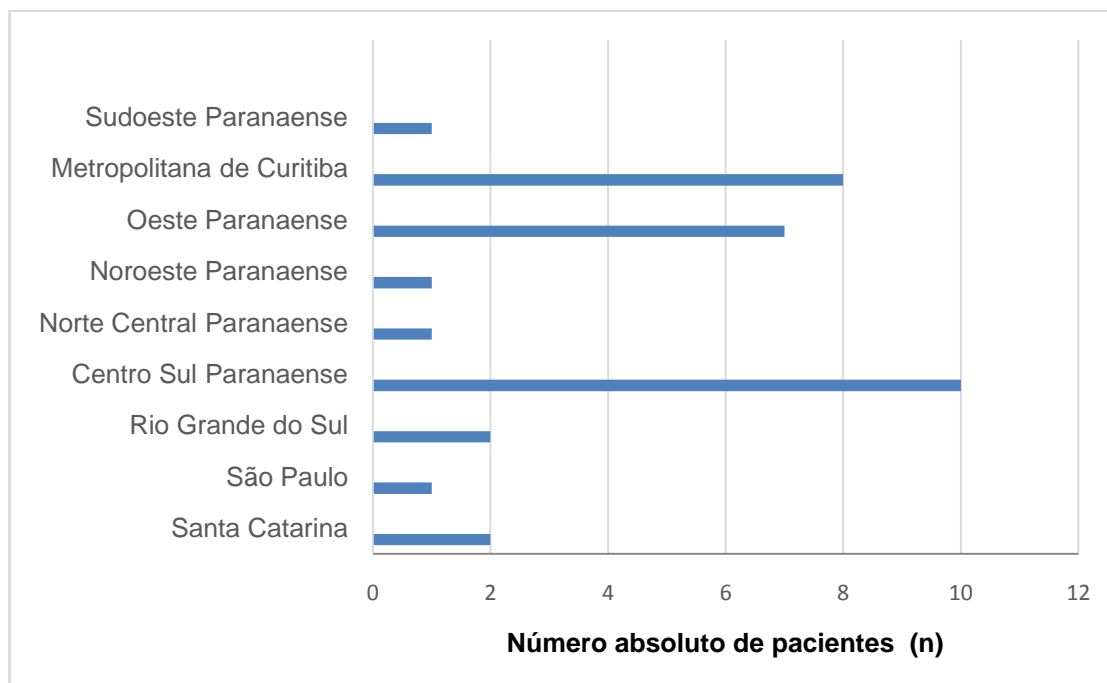


Valores calculados como número absoluto (n=33).

FONTE: Arquivo de prontuários – Hospital de Clínicas – UFPR 2014/2016.

Nenhum paciente relatou descendência judaica e apenas dois (6,06%) relataram consanguinidade entre pais. Por outro lado, 16 pacientes (48,48%) relataram história familiar da doença. Nenhum paciente relatou uso de substâncias alcoólicas ou uso de drogas hepatotóxicas. De todos os pacientes estudados 28 casos eram naturais do Estado do Paraná, dois casos do Rio Grande do Sul, outros dois de Santa Catarina e um de São Paulo. Entre os pacientes paranaenses, de acordo com a divisão por mesorregiões, a maioria é natural do centro-sul paranaense (FIGURA 6). Acrescentamos que a cidade de Manguaçu no Paraná concentra duas famílias sem relação sanguínea entre elas com nove membros portadores de DG.

FIGURA 6 - NATURALIDADE DOS PACIENTES POR ESTADO E MESORREGIÕES PARANAENSES EM NÚMERO DE PACIENTES (N)



Valores calculados como número absoluto (n=33).

FONTE: Arquivo de prontuários – Hospital de Clínicas – UFPR 2014/2016.

A idade dos pacientes no momento do diagnóstico variou entre 5 e 55 anos, com mediana de 26 anos. O tempo de seguimento clínico após o diagnóstico teve média de 11,4 anos.

Em relação aos aspectos clínicos e laboratoriais observou-se que:

- a) Dezesseis pacientes (48,48%) apresentavam esplenomegalia. Hepatomegalia foi observada em oito pacientes (24,24%). Nenhum dos pacientes avaliados tinha anemia e/ou plaquetopenia no momento da avaliação. Apenas um paciente subseqüentemente evoluiu com plaquetopenia persistente e foi submetido à biopsia hepática.
- b) Presença de acometimento ósseo foi observada na maioria dos pacientes, em vinte e cinco deles (75,75%), alguns inclusive com acometimento ósseo grave e indicações de prótese em articulação coxo-femural, conforme avaliação por ressonância magnética (TABELA 1).

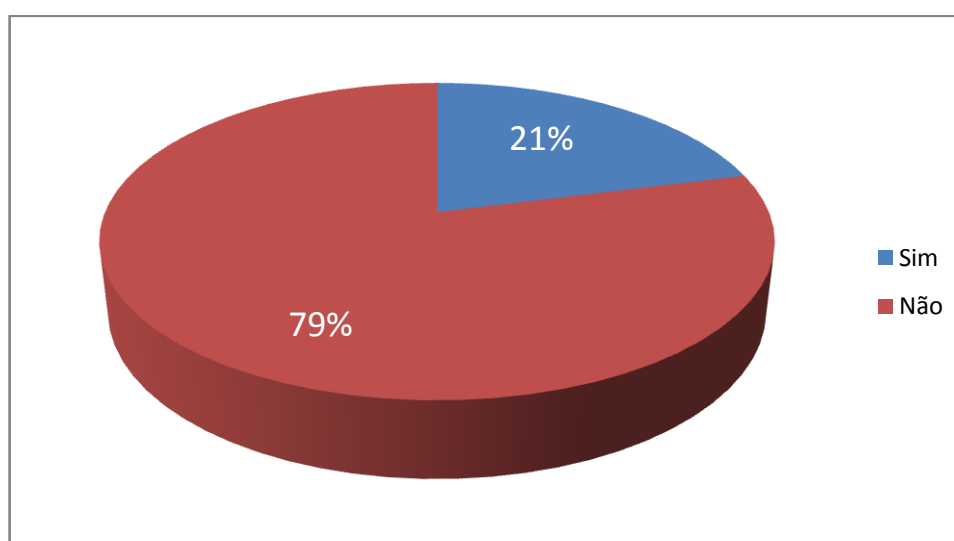
TABELA 1 – AÇOMETIMENTO ÓSSEO DOS PACIENTES COM DG TIPO 1 SEGUNDO A RNM, EM NÚMERO ABSOLUTO E PORCENTAGEM (%).

Alterações de imagem	N	%
Necrose avascular	10	30,30
Ausente	8	24,25
Lesão lítica	5	15,15
Infarto ósseo	5	15,15
Fratura	3	9,09
Frasco de Erlenmeyer	2	6,06

Percentual calculado em relação ao total de pacientes (n=33)
 FONTE: Arquivo de prontuários – Hospital de Clínicas – UFPR, 2015

- c) Histórico de esplenectomia foi observado em sete pacientes (21,21%); seis realizaram devido a esplenomegalia grave e um deles devido a trauma, sem relação com esplenomegalia (FIGURA 7).

FIGURA 7 - HISTÓRICO DE ESPLENECTOMIA NOS PACIENTES COM DG TIPO 1, EM PERCENTUAL (%)



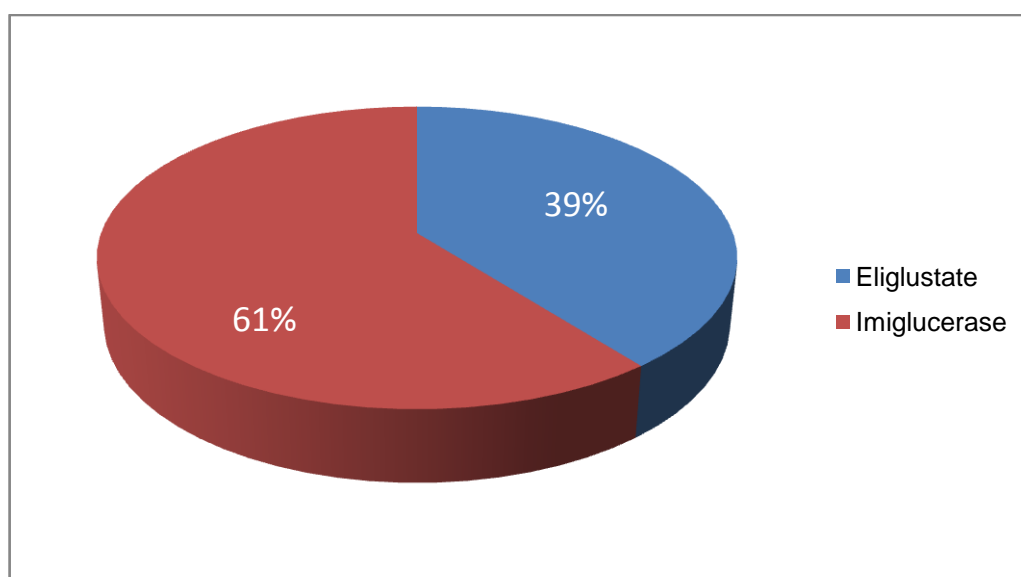
Percentual calculado em relação ao total de pacientes (n=33)
 FONTE: Arquivo de prontuários – Hospital de Clínicas – UFPR, 2015.

- d) Um paciente (3,03%) apresentou acometimento pulmonar com sinais de hipertensão pulmonar.
- e) Foi realizada genotipagem em 21 pacientes (63,63%) e encontrou-se uma grande variedade de genótipos, muitos deles com prevalência bem pequena descrita na literatura, sendo que os mais comuns foram

N409S em 13 pacientes (61,9%) em heterozigose e L483P em cinco pacientes (23,8%) em heterozigose. (APÊNDICE 4).

Todos os pacientes estavam em tratamento. A maior parte (60,6%) com terapia de reposição enzimática, com imiglucerase e os demais com terapia de substituição do substrato com eliglustate (39,4%) (FIGURA 8).

FIGURA 8 - TIPO DE MEDICAÇÃO UTILIZADA PELOS PACIENTES COM DG TIPO 1, EM PERCENTUAL (%)



Percentual calculado em relação ao total de pacientes (n=33)
FONTE: Arquivo de prontuários – Hospital de Clínicas – UFPR, 2014/2016

Somente um paciente (3,03%) trocou o tipo de tratamento durante a avaliação, deixando de utilizar imiglucerase e passando a utilizar eliglustate, uma vez que o mesmo entrou em um protocolo de pesquisa com a utilização do eliglustate.

Em quinze pacientes (45,45%) avaliados houve necessidade de diminuição da dosagem da imiglucerase e interrupção por três meses do tratamento, devido à falta da medicação no período compreendido entre março a dezembro de 2009.

Todos pacientes apresentaram resposta ao tratamento, ou seja, melhora da anemia, trombocitopenia, hepatoesplenomegalia sem evidências de piora das lesões ósseas no momento da avaliação.

As dosagens de quitotriosidase foram realizadas em 13 pacientes (39,39%) pelo menos uma vez antes do tratamento e uma após o mesmo (TABELA 2). Já a quemoquina pulmonar não foi realizada por não estar disponível em nosso serviço.

TABELA 2 – DOSAGENS DE QUITOTRIOSIDASE DOS PACIENTES COM DG TIPO 1, EM NMOL/H/ML.

Paciente	Pré-tratamento	Pós-tratamento plasma	Pós-tratamento papel filtro
A.C.	32.863 (8-132)	4978 (4-120)	---
A.F.B.	23.393 (8-132)	232 (4-120)	---
A.J.F.	4.488 (8-132)	154 (4-120)	---
D.J.S.M.	1.200 (1,7-175)	---	4,3 (0-44)
D.R.M.A.P.	8.886 (4-120)	496 (4-120)	---
J.A.A.	51.512 (8-132)	2.739 (4-120)	---
J.R.M.	718 (4-120)	226 (4-120)	---
J.S.P.	31.712 (8-132)	---	366 (0-44)
R.S.O.	39.182 (8-132)	---	364 (0-44)
S.F.S.O.	32 (8-132)	8 (4-120)	---
S.J.M.	25.067 (8-132)	---	16,5 (0-44)
V.A.S.	13.954 (78-280)	3116 (4-120)	---
V.P.F.	12.408 (8-132)	---	24 (0-44)

FONTE: Arquivo de prontuários – Hospital de Clínicas – UFPR, 2014/2016.

4.2 COMPROMETIMENTO HEPÁTICO

Quinze pacientes apresentaram evidências de alteração hepática. Oito casos apresentavam hepatomegalia e sete pacientes sinais de hepatopatia crônica (TABELA 3). Ao exame físico nenhum paciente apresentou sinais clínicos de hepatopatia crônica.

TABELA 3 – COMPROMETIMENTO HEPÁTICO DOS PACIENTES COM DG TIPO 1, EM NÚMERO ABSOLUTO E PORCENTAGEM (%).

Comprometimento hepático	N	%
Ausente	18	54,54
Hepatomegalia isolada	8	24,24
Hepatopatia crônica isolada	4	12,12
Hepatomegalia e hepatopatia crônica	3	9,09

Percentual calculado em relação ao total de pacientes (n=33)

FONTE: Arquivo de prontuários – Hospital de Clínicas – UFPR, 2015.

Quanto ao perfil laboratorial, nenhum paciente apresentou sorologia viral positiva, auto-anticorpos positivos, perfil de cobre alterado, alteração no lipidograma e HOMA anormais ou alteração do índice de saturação da transferrina. As alterações laboratoriais são evidenciadas na TABELA 4.

TABELA 4 – PERFIL LABORATORIAL DOS PACIENTES COM DG TIPO 1, EM NÚMERO ABSOLUTO E PORCENTAGEM (%).

Dosagem laboratorial	N	%
Transaminases e/ou aumento da plaquetopenia	7	21,21
Ferritina alterada	5	15,15
Teste de cloreto no suor	1	3,03
Alfa-1 antitripsina alterada	1	3,03

Percentual calculado em relação ao total de pacientes (n=33)
 FONTE: Arquivo de prontuários – Hospital de Clínicas – UFPR, 2014/2016.

Por aparelho de Fibroscan® foi realizada elastografia em 20 pacientes (60,6%), resultando em uma mediana de 6,8 kPa. Para seis dos pacientes com hepatopatia crônica a média do índice de KiloPascals foi de 11,3. (APÊNDICE 5).

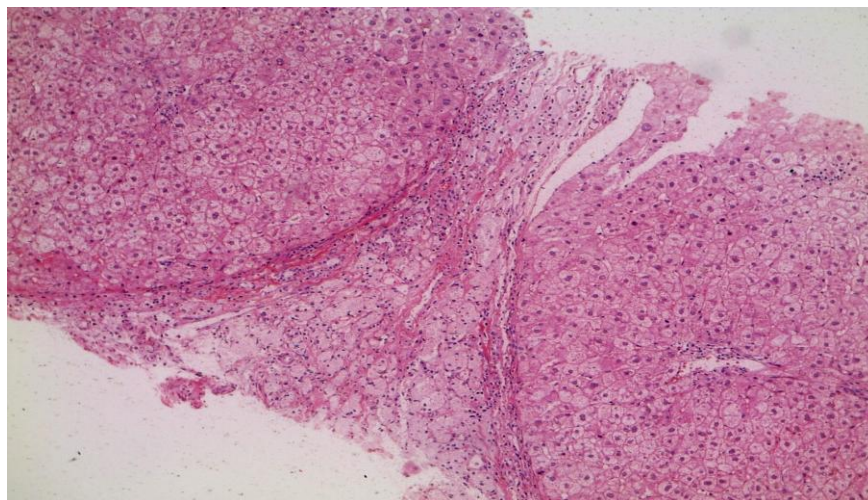
De todos os pacientes avaliados sete deles apresentaram quadro de hepatopatia crônica (TABELA 5) e suas peculiaridades são descritas abaixo.

O caso número 1, sexo masculino, 19 anos, sem histórico de consanguinidade entre os pais ou história familiar da doença, com diagnóstico de DG e início da TRE em 2009 com imiglucerase tendo evoluído com resposta ao tratamento e sem interrupção deste. Sem lesões ósseas a RNM. História familiar positiva para fibrose cística (com irmã falecida pela doença e irmão com diagnóstico de fibrose cística e comprometimento pulmonar). Durante a evolução apresentou queixas respiratórias, demandando investigação adicional, realizada em 2009 com tomografia de seios paranasais, que demonstrou pansinusopatia e sinais de hipodesenvolvimento de seios maxilares e esfenoidais e tomografia de tórax, que demonstrou áreas esparsas de aprisionamento aéreo, achados estes compatíveis com os habitualmente encontrados na fibrose cística. O diagnóstico de fibrose cística foi confirmado com estudo genético pela presença da mutação Delta F508. A suspeita de hepatopatia iniciou-se devido persistência de elevação de transaminases cerca de duas vezes o valor de referência, sendo submetido a biopsia hepática que demonstrou fibrose F3 e ausência de células de Gaucher. Apresenta RNM de abdome que demonstrou sinais de hepatopatia crônica e esplenomegalia, endoscopia digestiva alta demonstrou varizes de esôfago de fino calibre, concluindo-se então ter ocorrido um possível erro de amostragem na biopsia hepática, podendo o paciente já ser cirrótico, ou que o mesmo tenha hipertensão

portal não-cirrótica. Exame de elastografia realizado ao final de 2015 com resultado de 11,8 kPa.

O caso número 2, sexo feminino, 47 anos, histórico de consanguinidade entre os pais, sem histórico familiar de DG. Diagnóstico em 2003 e tratamento iniciado em 2004 com imiglucerase e boa evolução. Lesão óssea mais significativa em RNM foi necrose avascular em cabeça femoral. Ausência de sinais clínicos sugestivos de comprometimento pulmonar. A suspeita de hepatopatia iniciou-se em 2008 devido à persistência de elevação de transaminases cerca de três vezes o valor de referência. Exames laboratoriais demonstraram diminuição persistente das dosagens de alfa-1 antitripsina pelo método de nefelometria (valor de 75,1mg/dl e de 85,8 mg/dl) sendo a referência de 90-200 mg/dl. Demais exames de avaliação etiológica de hepatopatia crônica foram todos negativos. Realizada biopsia hepática que demonstrou cirrose e presença de histiócitos com citoplasma fibrilar compatível com células de Gaucher (FIGURA 9), ductos e vasos preservados, ausência de sinais característicos de deficiência de alfa-1 antitripsina, como presença de grânulos PAS positivos no citoplasma. Realizado teste genético e confirmada a concomitância de deficiência de alfa-1 antitripsina (presença de mutação Z no gene *Serpina 1* em heterozigose). Avaliada através de TC de tórax e espirometria que não demonstraram alterações pulmonares. Evoluiu com estabilidade clínica, até interrupção por cinco meses da TRE em 2010, tendo reiniciado dose habitual em 2011. A partir de então houve piora laboratorial progressiva da função hepática, com queda da albumina e prolongamento do tempo de protrombina e aparecimento de varizes esofágicas, sendo que em 2015 precisou ser incluída em lista para transplante hepático. Infelizmente apresentou quadro de insuficiência hepática aguda grave e evoluiu a óbito em julho de 2015. Não chegou a realizar elastografia.

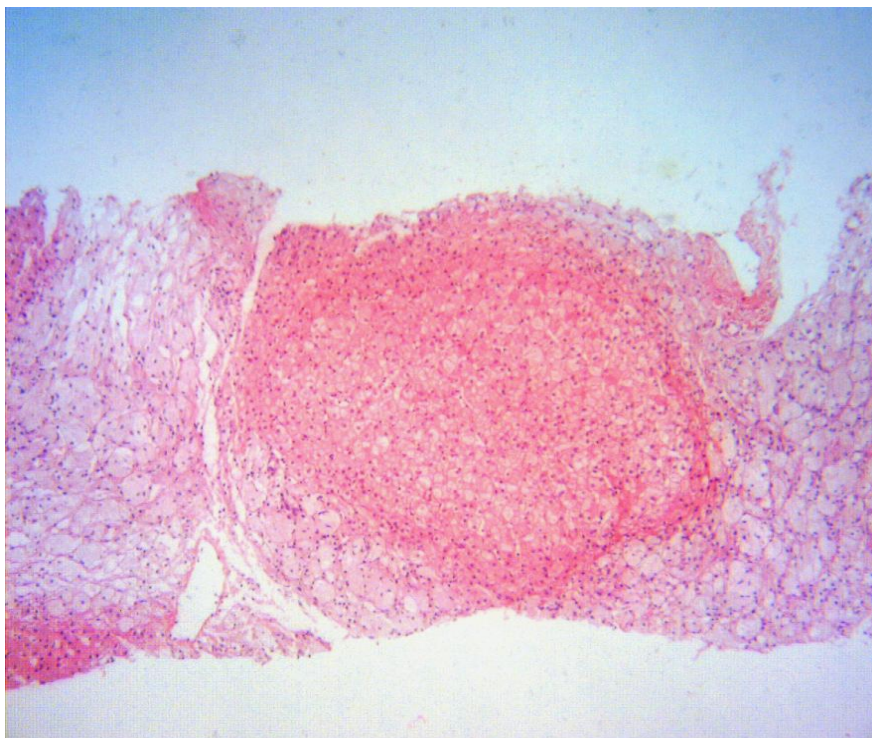
FIGURA 9 - HISTOPATOLOGIA HEPÁTICA COM NÓDULOS HEPÁTICOS COMPOSTOS DE DENSA COLEÇÃO DE MACRÓFAGOS COM CITOPLASMA CLARO DELIMITADOS POR SEPTOS FIBROSOS DENSOS EM H & E [MAGNIFICAÇÃO X 100]



Fonte: O autor.

O caso 3, sexo feminino, 37 anos, sem histórico de consanguinidade entre os pais, com história familiar da doença, diagnóstico de DG e início da TRE em 2003 com boa evolução. Esplenectomizada há 22 anos. Lesão óssea mais significativa em RNM foi necrose avascular de cabeça femoral. Evoluiu com dispneia persistente, sendo realizados ecocardiograma transtorácico e posteriormente teste de reatividade vascular pulmonar que levaram ao diagnóstico de hipertensão pulmonar moderada (Pressão sistólica da artéria pulmonar de 45 mmHg – Valor de referência de 41-55 mmHg para hipertensão pulmonar moderada). A suspeita de hepatopatia iniciou-se devido persistência de elevação de transaminases cerca de duas vezes o valor de referência, apesar de apresentar os critérios de resposta ao tratamento. Biopsia hepática realizada em 2010 demonstrou cirrose e grande quantidade de histiócitos com citoplasma fibrilar compatível com células de Gaucher. Elastografia realizada ao final de 2015 com resultado de 11,5 kPa.

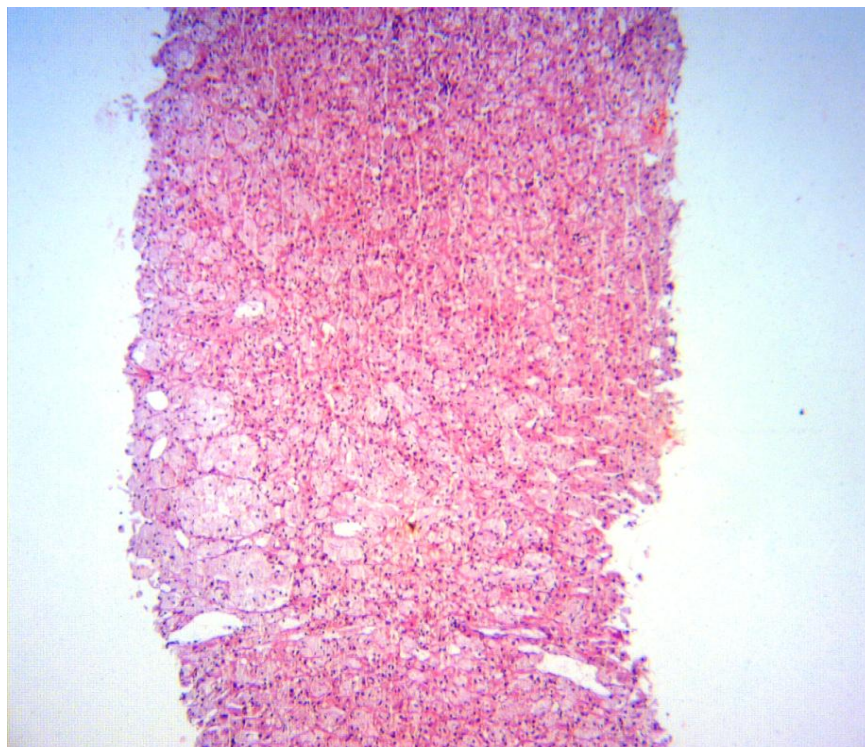
FIGURA 10 - HISTOPATOLOGIA HEPÁTICA COM CIRROSE E NUMEROSAS CÉLULAS DE GAUCHER EM H & E [MAGNIFICAÇÃO X 100]



Fonte: O autor.

O caso 4, sexo feminino, 46 anos, sem histórico de consanguinidade entre os pais ou história familiar da doença. Diagnóstico de doença aos 14 anos e início do uso de TRE em 2011. Esplenectomizada há 32 anos. Evoluiu há 2 anos com quadro persistente de aumento de enzimas colestáticas (fosfatase alcalina e Gama-GT) sendo submetida a biopsia hepática para melhor esclarecimento, que demonstrou achados de colestase, siderose grau II, fibrose F3 e acúmulo moderado de material fibrilar em macrófagos compatível com células de Gaucher, sem degeneração ou proliferação ductular, sem diagnóstico quanto ao padrão colestático. Posteriormente complementou investigação com colangioressonância magnética que mostrou discreta dilatação e irregularidade difusa de ductos biliares intra-hepáticos com estenose focal curta na origem do ducto hepático comum, não sugestiva de colangite esclerosante. Elastografia realizada ao final de 2015 com resultado de 11,8 kPa.

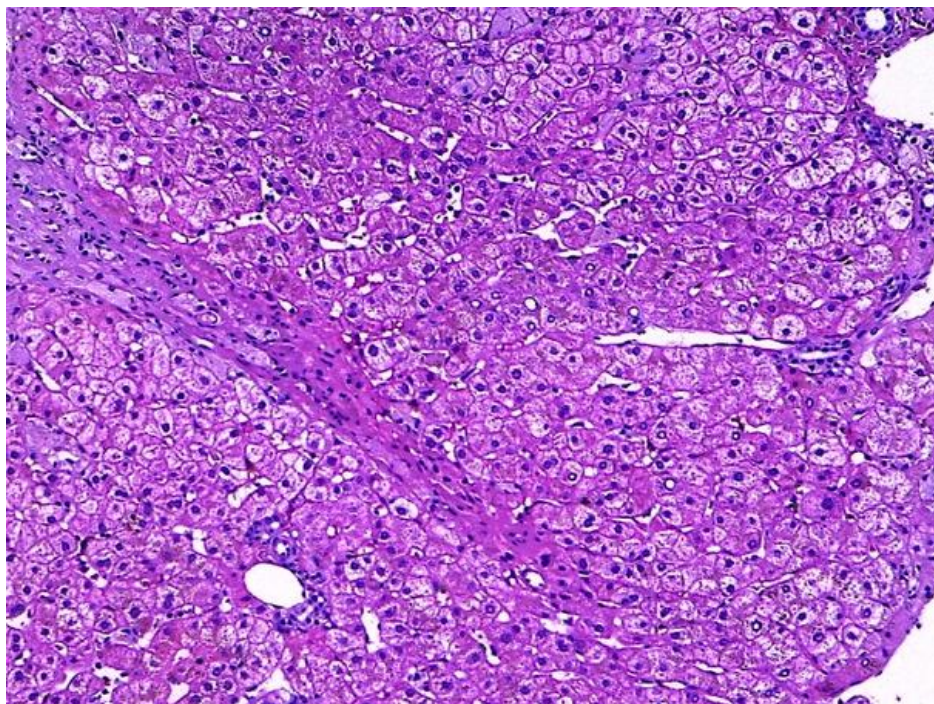
FIGURA 11 - HISTOPATOLOGIA HEPÁTICA COM FIBROSE HEPÁTICA, NUMEROSAS CÉLULAS DE GAUCHER, SEM ACHADOS CLÁSSICOS DE ACOMETIMENTO POR COLANGITE ESCLEROSANTE EM H & E [MAGNIFICAÇÃO X 100]



Fonte: O autor.

O caso 5, sexo masculino, 40 anos, sem histórico de consanguinidade entre os pais ou história familiar da doença. Diagnóstico de DG aos 26 anos e uso de TRE iniciado em 2003 com boa evolução. Esplenectomizado há 18 anos. Lesão óssea mais significativa em RNM foi necrose avascular de cabeça femoral e lesões líticas em tíbias. Evoluiu há um ano com plaquetopenia persistente apesar de sinais de resposta ao tratamento, sendo submetido à biopsia hepática com achados de fibrose F3 e acúmulo moderado de material fibrilar em macrófagos, compatível com células de Gaucher. Elastografia realizada ao final de 2015 com resultado de 11,6 kPa.

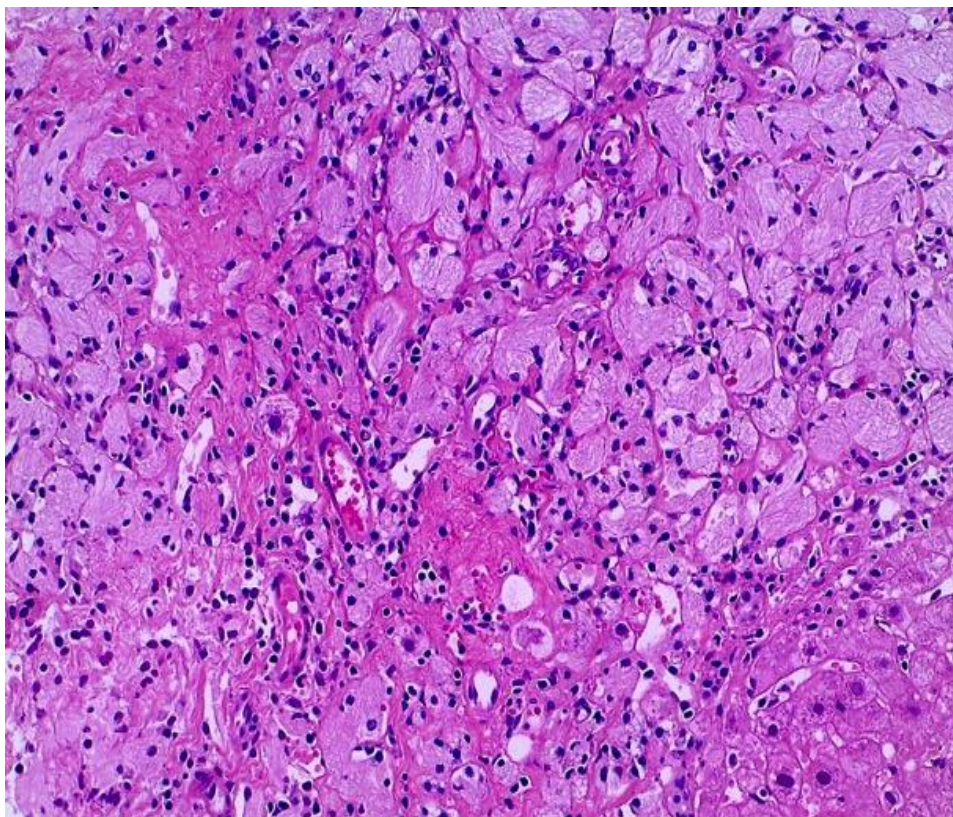
FIGURA 12 - HISTOPATOLOGIA HEPÁTICA COM FIBROSE HEPÁTICA DEMONSTRADA PELA PRESENÇA DE DENSOS SEPTOS FIBROSOS EM H & E [MAGNIFICAÇÃO X 100]



Fonte: O autor.

O caso 6, sexo feminino, 36 anos, sem histórico de consanguinidade entre os pais e sem história familiar da doença. Diagnóstico de doença aos 6 anos e início do uso de TRE em 2006. Esplenectomizada há 24 anos. Lesão óssea mais significativa em RNM foi necrose avascular de cabeça femoral. Evoluiu há 1 ano com quadro persistente de elevação de transaminases cerca de duas vezes o valor de referência, apesar de apresentar os critérios de resposta ao tratamento, sendo submetida a biopsia hepática com fibrose F3 e acúmulo moderado de material fibrilar em macrófagos, compatível com células de Gaucher. Elastografia realizada ao final de 2015 com resultado de 10,7 kPa.

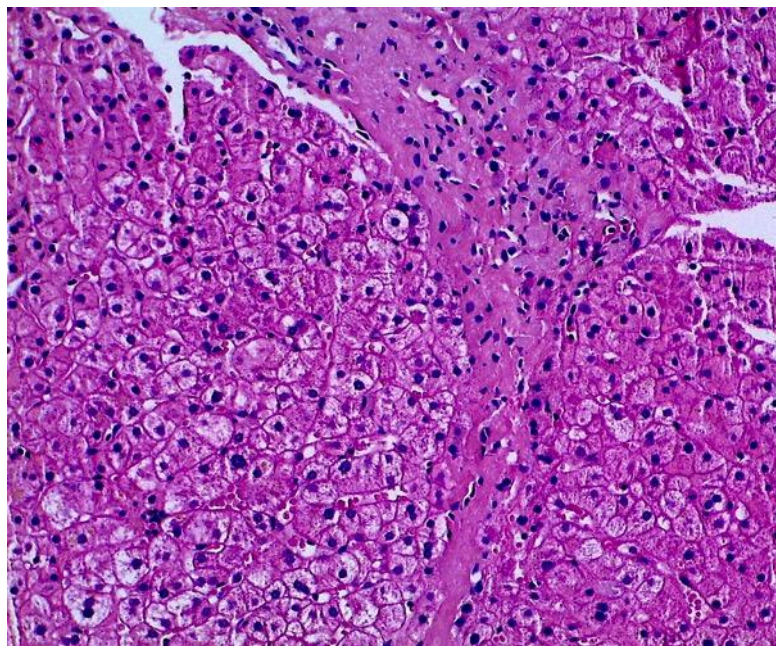
FIGURA 13 - HISTOPATOLOGIA HEPÁTICA COM GRANDE QUANTIDADE DE CÉLULAS DE GAUCHER ENTREMEADAS POR TECIDO FIBROSO E ALGUMAS CÉLULAS INFLAMATÓRIAS CRÔNICAS (LINFÓCITOS E PLASMÓCITOS) EM H & E [MAGNIFICAÇÃO X 100]



Fonte: O autor.

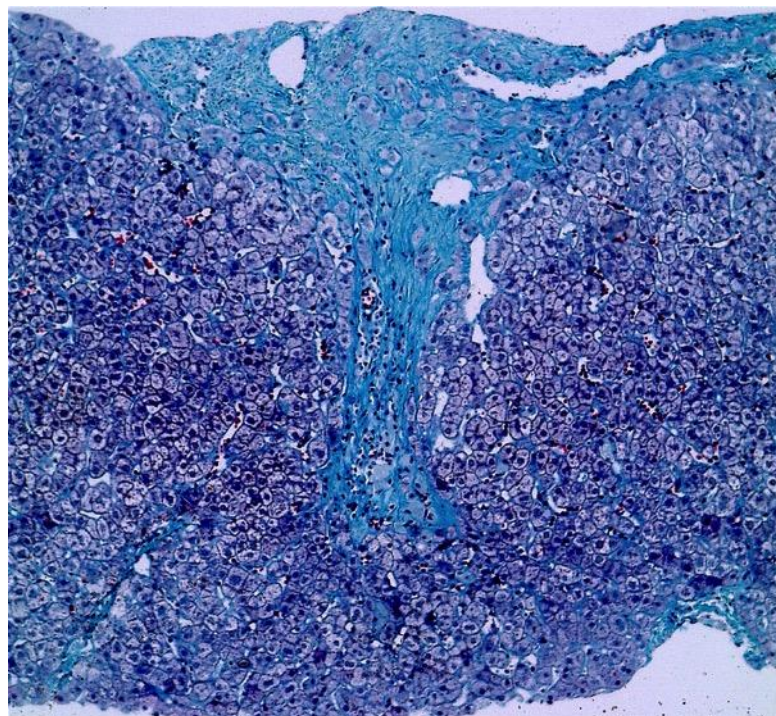
O caso 7, sexo feminino, 36 anos, sem histórico de consanguinidade entre os pais e sem história familiar da doença. Diagnóstico de doença aos 14 anos e início do uso de TRE em 2004. Sem histórico de esplenectomia. Lesão óssea mais significativa em RNM foi necrose avascular de cabeça femoral. Evoluiu há um ano com quadro persistente de elevação de transaminases cerca de duas vezes o valor de referência, apesar de apresentar os critérios de resposta ao tratamento, sendo submetida a biópsia hepática com fibrose F3 e acúmulo moderado de material fibrilar em macrófagos, compatível com células de Gaucher. Elastografia realizada ao final de 2015 com resultado de 10,2 kPa.

FIGURA 14 - HISTOPATOLOGIA HEPÁTICA COM ESBOÇO DE NÓDULOS, SEPTO FIBROSO DELGADO E RARAS CÉLULAS DE GAUCHER, APRESENTANDO HEPATÓCITOS PRESERVADOS EM H & E [MAGNIFICAÇÃO X 100]



Fonte: O autor.

FIGURA 15 - HISTOPATOLOGIA HEPÁTICA COM SEPTO FIBROSO MAIS AMPLO E RARAS CÉLULAS DE GAUCHER EM GOMORI [MAGNIFICAÇÃO X 100]



Fonte: O autor.

TABELA 5 – PERFIL DOS PACIENTES COM DG TIPO 1 E HEPATOPATIA CRÔNICA.

	1	2	3	4	5	6	7
Doença concomitante	Fibrose cística	Def. α 1-antitripsina	Não	Colestase a esclarecer	Não	Não	Não
Biopsia	F3	F4	F4	F3	F3	F3	F3
Idade atual	19 anos	Óbito (47a)	37 anos	46 anos	40 anos	36 anos	36 anos
Genotipagem	1263_1 317delS 5; D448H	N435T	N409S	1263_ 1317delS 5; D448H	475 C>T; R159W; 1226A>G; N409S	222_224 del TAC); 1448T); L483P	N409S; 54+47>A (heterozigose); c1225-34C>A (homozigose) Não
Comprometimento ósseo mais grave por RNM	Não	Necrose avascular cabeça femoral	Necrose avascular cabeça femoral	Necrose avascular cabeça femoral	Necrose avascular cabeça femoral	Necrose avascular cabeça femoral	Não
Comprometimento pulmonar	Fibrose cística	Não	Hipertensão pulmonar	Não	Não	Não	Não
Esplenectomia	Não	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Não
Tempo de tratamento	7 anos	12 anos	13 anos	5 anos	13 anos	10 anos	12 anos
Tipo de tratamento	I	I	I	I	II	I	I
Interrupção prolongada	Não	Sim	Sim	Não	Sim	Não	Sim
Resposta clínica ao tratamento	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
Varizes esôfago	Sim	Sim	Não	Não	Não	Não	Não
Elastografia (kPa)	11,8	-	11,5	11,8	11,6	10,7	10,2
Child-Pugh	6	-	8	6	5	5	5

Legenda: I = Imiglucerase ; II = Eliglustate

FONTE: Arquivo de prontuários – Hospital de Clínicas – UFPR

5 DISCUSSÃO

Houve constatação por este estudo, de elevado número de casos com DG e hepatopatia crônica concomitante, o que determinou avaliação detalhada da população estudada.

A análise geral dos 33 pacientes com DG deste estudo demonstra apresentarem características epidemiológicas que não os distinguem de outros centros com maior número de casos. Houve um predomínio de pacientes do sexo feminino (66,67%), também observado na publicação de Charrow et al. (2000), que analisou 1698 pacientes e encontrou um discreto predomínio de mulheres, de 54%. Em outro estudo nacional realizado em São Paulo por Sobreira e Bruniera (2008) também foi encontrado um maior percentual do sexo feminino de 67,8% na população estudada.

A idade ao diagnóstico é descrita como bastante variável, conforme observado neste estudo, na faixa etária de 9 e 56 anos, com média de 27,8 anos. Assim como o estudo de Charrow et al. (2000) que encontraram uma média de 17,4 a 24 anos na idade ao diagnóstico. Em outro estudo realizado na Espanha, Giraldo et al. (2000) analisaram 155 pacientes e encontraram uma média de idade de 31,5 anos ao diagnóstico. No estudo de Sobreira e Bruniera (2008) a idade ao diagnóstico variou bastante, de 1 a 55 anos, mas a média da idade ao diagnóstico foi mais baixa, ou seja, 11,8 anos. O fato da maior parte dos estudos mostrarem diagnóstico da Doença de Gaucher tipo I só na idade adulta, levanta a hipótese que muitos casos são pouco sintomáticos e/ou têm sido diagnosticados tardiamente.

Sabendo que a prevalência de doença de Gaucher tipo I na população em geral é em torno de 1:60.000 podemos estimar que o número de pacientes com DG tipo I no Paraná, (considerando-se último censo do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) de 2015, em uma população 11.163.018 habitantes) é de aproximadamente 176 indivíduos. Tendo esta pesquisa analisado 29 pacientes procedentes do Paraná, representaria uma amostra de aproximadamente 16,47%, do total de casos do Estado. No entanto, tratando-se de uma doença de origem genética, é difícil generalizar sua prevalência em diferentes grupos de indivíduos.

A amostra de pacientes com DG, estudada neste trabalho, ainda que não representativa do total dos pacientes no Paraná, possui características epidemiológicas semelhantes às descritas em outros centros. O fato de a população

estudada apresentar uma média de idade baixa indica que os casos de hepatopatia crônica observados existiram entre pacientes jovens, sem um longo período de evolução da doença.

Apesar do diagnóstico definitivo da doença de Gaucher ser realizado pela dosagem da atividade da enzima glicocerebrosidase, aferida nos leucócitos, este valor absoluto não diferencia o grau de comprometimento clínico que o paciente apresenta (GOKER-ALPAN et al., 2005). Neste estudo não se observou também valores diferentes da atividade enzimática nos pacientes com hepatopatia crônica em relação aos demais.

Observou-se que 25 pacientes (75,75%) apresentavam histórico de comprometimento ósseo. Em estudo de Ferreira, Ferreira e Ferreira (2008), em Santa Catarina, dentre as alterações ósseas mais encontradas destacou-se a necrose avascular de cabeça de fêmur, condizente com a lesão mais encontrada também na população deste estudo, de 71,4% dos pacientes diagnosticados com hepatopatia crônica. Esta associação também foi observada no estudo de Lachmann et al. (2000) onde três dos quatro (75%) pacientes com hepatopatia crônica possuíam também necrose da cabeça femoral.

A esplenectomia nos pacientes com doença de Gaucher está associada à gravidade da doença. De acordo com Rose et al. (1982), a remoção deste órgão que serve de armazenamento para a deposição progressiva dos macrófagos ingurgitados de glicolípídeos acelera o depósito das células de Gaucher em outros órgãos tais como o esqueleto (na DG tipo I) e sistema nervoso central (no tipo 3). Estudos demonstram, ainda, uma relação entre a esplenectomia e evolução para doença hepática avançada (LACHMANN et al., 2000; BOHTE et al., 2013). No estudo atual observou-se que quatro (57,1%) do total de sete pacientes com hepatopatia crônica haviam sido esplenectomizados, dados estes muito parecidos com os achados por Bohte et al. (2013) em seu estudo em que dezesseis pacientes com DG e hepatopatia crônica, sete tinham sido esplenectomizados (43,8%). Estes achados indicam que a esplenectomia possa desempenhar um papel no aparecimento de hepatopatia crônica nos pacientes com DG.

O envolvimento pulmonar, que é descrito como incomum entre os pacientes de doença de Gaucher, também foi pouco observado neste estudo que apresentou somente um caso com hipertensão pulmonar, sendo que este paciente apresentava também cirrose. Esta associação não foi descrita em outros estudos. No entanto é

descrito que estes pacientes geralmente têm histórico de esplenectomia ou evidências clínicas de doença mais grave, como no caso da paciente referida que era esplenectomizada de longa data e com importantes lesões ósseas. (STINERMANN et al., 2012).

A análise de DNA do gene da glucocerebrosidase em pacientes com DG consegue identificar diferentes mutações presentes nesta doença, algumas vezes permitindo correlacionar o genótipo com o fenótipo. (GOKER-ALPAN et al., 2005). Dados do registro do *International Collaborative Gaucher Group* para DG tipo I mostraram, em 2013, que o genótipo mais comum mundialmente é o N370S/N370S, presente em 40% da coorte, embora tenha ocorrido em apenas 7% no Brasil. Já o genótipo N370S/L444P apresentou uma prevalência mundial de 16% e de 47% no Brasil. Este último genótipo leva a uma doença mais grave que o anterior, geralmente com hepatomegalia e esplenomegalia acentuadas e doença óssea debilitante. (KRUG, 2007). No estudo de Lachmann et al. (2000), três dos quatro (75%) pacientes com hepatopatia crônica apresentavam a mutação R463C em heterozigose. No entanto, estes genótipos não foram encontrados nos pacientes do presente estudo que possuem ampla variedade genotípica, com predomínio das mutações D448H e 409S em heterozigose. Entre os pacientes com hepatopatia crônica deste estudo não se encontrou um genótipo mais prevalente entre estes casos.

Do ponto de vista histológico, a fibrose hepática nos pacientes com DG concentra-se nos locais onde existem células de Gaucher. Estas alterações foram vistas neste estudo, bem como na análise de outros casos como os descritos por Lachmann et al. (2000) e James et al. (1982). De acordo com Lachmann et al. (2000), na análise de quatro pacientes com hepatopatia crônica e DG, descreveram a distribuição macroscópica da fibrose fora do usual em dois pacientes, ou seja, a fibrose se concentraria na região mais central do fígado com aparência radiológica característica.

Em estudo de Bohte et al. (2013), os autores sugeriram que a elastografia por Fibroscan® pode ser utilizada para identificação de fibrose avançada em pacientes com doença de Gaucher e para acompanhamento desses pacientes, tendo boa correlação com a biopsia hepática, sendo que no estudo realizado por estes autores, o índice de *cut-off* para predizer fibrose avançada foi um valor de kPa >7; ressaltaram ainda que os valores de Fibroscan® são maiores em pacientes

esplenectomizados. No presente estudo, os pacientes que fizeram biópsia hepática com diagnóstico de fibrose avançada (F3 ou F4 na classificação METAVIR) tiveram $kPa > 10$ na elastografia hepática por Fibroscan®, porém a esplenectomia não esteve sempre associada com fibrose avançada identificada no Fibroscan®.

Neste estudo, dentre 33 pacientes avaliados, observaram-se sete pacientes com hepatopatia crônica, sendo dois casos com cirrose e cinco com fibrose avançada.

Nenhum paciente apresentava concomitância com infecções pelos vírus da hepatite B ou C. No entanto este estudo encontrou dois casos com DG e hepatopatia crônica que apresentavam outras duas doenças genéticas, ou seja, um com fibrose cística e outro com deficiência de alfa-1 antitripsina.

A provável etiologia da lesão hepática no paciente com deficiência de alfa 1 antitripsina, que não apresentava histologia compatível com a doença, seria um efeito epigenético pela associação das duas doenças. Este fato já foi descrito por (TOMMASO, 2003) que também observou lesão hepática, na presença de deficiência alfa-1 antitripsina e outra doença genética concomitante. A mesma explicação possivelmente tenha relação com o comprometimento hepático mais agressivo, levando a cirrose e evolução para insuficiência hepática e óbito.

Este estudo é o único que observou associação de doença de Gaucher e fibrose cística. O papel da fibrose cística na lesão hepática neste caso é indeterminada, visto que a fibrose cística raramente acomete o fígado e não acarreta lesões hepáticas patognomônicas.

O efeito do tratamento da doença de Gaucher na evolução das lesões hepáticas ainda é desconhecido. No presente estudo, observou-se que todos os pacientes com hepatomegalia apresentavam evidências de resposta clínica. No estudo de Lachmann et al. (2000), pacientes com fibrose avançada também tiveram resposta clínica, porém, como postulam os autores, parece que quando a fibrose hepática está em estágio avançado as células de Gaucher tornam-se relativamente insensíveis ao tratamento com terapia de reposição enzimática. Uma vez que o tecido fibroso não é bem vascularizado, a persistência desta população de macrófagos patológicos pode simplesmente estar relacionada à sua inacessibilidade à administração exógena da enzima. Parece, porém, que mesmo quando a fibrose hepática é avançada, a instituição da terapia de reposição enzimática pode desacelerar a progressão da doença.

Importante assinalar que o diagnóstico de hepatopatia crônica não é facilmente realizado, principalmente na fase mais inicial, quando exames são normais e na ausência de sintomas e alterações laboratoriais expressivas. Assim sendo, a suspeição clínica deve sempre ser feita, tanto para verificação da prevalência real, como para estabelecimento de medidas terapêuticas precoces.

Apesar de não ter sido possível neste estudo a realização de genotipagem, Fibroscan® e biomarcadores em todos os pacientes, bem como a realização de biomarcadores para melhor avaliação da resposta terapêutica, este estudo consegue descrever e questionar o motivo de uma elevada prevalência de casos de hepatopatia crônica em determinada população de pacientes com DG tipo I. Assim sendo, uma avaliação mais detalhada e numerosa sobre esta associação merece continuar a ser pesquisada em estudos futuros.

6 CONCLUSÕES

A prevalência de hepatopatia crônica em pacientes com doença de Gaucher tipo I no ambulatório de hepatologia do Hospital de Clínicas da UFPR é alta, de cerca de 21%.

A presença de outras comorbidades genéticas associadas, como a deficiência de alfa 1-antitripsina pode atuar de forma epigenética para a apresentação de formas mais agressivas da doença de Gaucher.

Os pacientes deste estudo possuem genótipos diferentes daqueles geralmente clássicos da doença de Gaucher tipo I, o que pode ter influenciado nas taxas de hepatopatia crônica associada, bem como no quadro clínico em geral.

A presença de necrose avascular de cabeça femoral e esplenectomia de longa data se mostraram como fatores fortemente associados com presença de hepatopatia crônica.

Elevada suspeição clínica de lesão hepática na doença de Gaucher pode auxiliar no diagnóstico.

REFERÊNCIAS

- ALI, F. et al. Rare Cause of Portal Hypertension and Cirrhosis of Liver Gaucher's Disease Type I. **Ann. Pak. Inst. Med. Sci.**, Islamabad, v. 8, n. 4, p.261-262, dez. 2012. Disponível em: <[http://www.apims.net/Volumes/Vol8-4/Rare cause of portal hypertension and cirrhosis of liver](http://www.apims.net/Volumes/Vol8-4/Rare%20cause%20of%20portal%20hypertension%20and%20cirrhosis%20of%20liver)>. Acesso em: 15 nov. 2016.
- BANDYOPADHYAY, R.; BANDYOPADHYAY, S.; MAITY, P. K. Gaucher's Disease Presenting with Portal Hypertension. **Indian Pediatrics**, New Delhi, v. 48, n. 10, p.801-802, out. 2011. Disponível em: <<http://medind.nic.in/ibv/t11/i10/ibvt11i10p801.pdf>>. Acesso em: 15 nov. 2016.
- BARTON, N. W. et al. Replacement Therapy for Inherited Enzyme Deficiency — Macrophage-Targeted Glucocerebrosidase for Gaucher's disease. **New England Journal Of Medicine**, [s.i.], v. 324, n. 21, p.1464-1470, 23 maio 1991. New England Journal of Medicine (NEJM/MMS). <http://dx.doi.org/10.1056/nejm199105233242104>.
- BEUTLER, E.; GRABOWSKI, G.A. Gaucher disease. In: SCRIVER, C.r. et al (Ed.). **The metabolic and molecular bases of inherited disease**. 7. ed. New York: McGraw Hill, 1995. p. 2641-2670.
- BINESH, F. et al. Gaucher's Disease, an Unusual Cause of Massive Splenomegaly, a Case Report. **Iran J Ped Hematol Oncol**, [s.i.], v. 3, n. 4, p.173-175, out. 2013.
- BOHTE, A. E. et al. Liver Fibrosis in Type I Gaucher Disease: Magnetic Resonance Imaging, Transient Elastography and Parameters of Iron Storage. **Plos One**, [s.i.], v. 8, n. 3, p.57507-57507, 15 mar. 2013. Public Library of Science (PLoS). <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0057507>.
- BOOT, R. G. Marked elevation of the chemokine CCL18/PARC in Gaucher disease: a novel surrogate marker for assessing therapeutic intervention. **Blood**, [s.i.], v. 103, n. 1, p.33-39, 1 jan. 2004. American Society of Hematology. <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2003-05-1612>.
- BRASIL. Portaria nº 1266, de 14 de novembro de 2014. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas de Doença de Gaucher**: Secretaria de Assistência à Saúde. Brasília, DF: Diário Oficial da União, 18 nov. 2014. Seção 1, p. 53-53.
- CASTÉRA, L. et al. Prospective comparison of transient elastography, Fibrotest, APRI, and liver biopsy for the assessme. **Gastroenterology**, [s.i.], v. 128, n. 2, p.343-350, fev. 2005. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2004.11.018>.
- CHARROW, J. et al. The Gaucher Registry. **Archives Of Internal Medicine**, [s.i.], v. 160, n. 18, p.2835-2835, 9 out. 2000. American Medical Association (AMA). <http://dx.doi.org/10.1001/archinte.160.18.2835>.
- DRELICHMAN, G. et al. Gaucher disease in Latin America. A report from the Gaucher Disease International Registry and the L. **Medicina (B Aires)**., Buenos Aires, v. 72, n. 4, p.273-282, jun. 2012.

ELSTEIN, D. et al. Effect of Low-dose Enzyme Replacement Therapy on Bones in Gaucher Disease Patients with Severe Skele. **Blood Cells, Molecules, And Diseases**, [s.i.], v. 22, n. 2, p.104-111, ago. 1996. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1006/bcmd.1996.0016>.

ERJAVEC, Z.; HOLLAK, C. E. M.; VRIES, G. E. de. Hepatocellular carcinoma in a patient with Gaucher disease on enzyme supplementation therapy. **Annals Of Oncology**, [s.i.], p.243-245, 1999.

FERREIRA, J. S.; FERREIRA, V. L. P. C.; FERREIRA, D. C.. Estudo da doença de Gaucher em Santa Catarina. **Rev. Bras. Hematol. Hemoter.**, [s.i.], v. 30, n. 1, p.5-11, fev. 2008. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1590/s1516-84842008000100005>.

FREUD, E. et al. Should repeated partial splenectomy be attempted in patients with hematological diseases? Technical. **Journal Of Pediatric Surgery**, [s.i.], v. 32, n. 9, p.1272-1276, set. 1997. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s0022-3468\(97\)90300-6](http://dx.doi.org/10.1016/s0022-3468(97)90300-6).

GIRALD, P et al. Report of the spanish Gaucher disease registry: clinical and genetic characteristics. **Haematologica**, [s.i.], v. 85, n. 8, p.792-799, 2000.

GOKER-ALPAN, O. Divergent phenotypes in Gaucher disease implicate the role of modifiers. **Journal Of Medical Genetics**, [s.i.], v. 42, n. 6, p.37-37, 1 jun. 2005. BMJ. <http://dx.doi.org/10.1136/jmg.2004.028019>.

GOLDIM, M. P. S. et al. Screening of high-risk Gaucher disease patients in Brazil using miniaturized dried blood spots and I. **Gene**, [s.i.], v. 508, n. 2, p.197-198, out. 2012. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.gene.2012.07.011>.

GRABOWSKI, G. A. Gaucher disease and other storage disorders. **Hematology: Am Soc Hematol Educ Program**, [s.i.], v. 1, p.13-18, dez. 2012.

HOLLAK, C. E. M. et al. Elevated Levels of M-CSF, sCD14 and IL8 in Type 1 Gaucher Disease. **Blood Cells, Molecules, And Diseases**, [s.i.], v. 23, n. 2, p.201-212, ago. 1997. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1006/bcmd.1997.0137>.

HRUSKA, K. S. et al. Gaucher disease: mutation and polymorphism spectrum in the glucocerebrosidase gene (GBA). **Human Mutation**, [s.i.], v. 29, n. 5, p.567-583, 12 mar. 2008. Wiley-Blackwell. <http://dx.doi.org/10.1002/humu.20676>.

IBGE. **Censo demográfico 2013**: Tabela – população residente, por situação do domicílio e sexo, segundo as grandes regiões e as unid. 2013. Disponível em: <<http://www.ibge.gov.br>>. Acesso em: 13 ago. 2015.

ITO, J. et al. A Case of Adult Type 1 Gaucher Disease Complicated by Temporal Intestinal Hemorrhage. **Case Reports In Gastroenterology**, [s.i.], v. 7, n. 2, p.340-346, 2013. S. Karger AG. <http://dx.doi.org/10.1159/000354725>.

JAMES, S. P. et al. Gaucher disease: hepatic abnormalities in 25 patients. **Prog Clin Biol Res**, [s.i.], v. 95, p.131-142, 1982.

JAMES, S. P. et al. Liver abnormalities in patients with Gaucher's disease. **Gastroenterology**, [s.i.], v. 80, n. 1, p.126-133, jan. 1981.

KRUG, B. C. **Avaliação da implementação do protocolo clínico e diretrizes terapêuticas do Ministério da Saúde par.** 2007. 115 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Medicina, Programa de Pós-graduação em Medicina: Ciências Médicas, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2007. Disponível em: <<http://hdl.handle.net/10183/12048>>. Acesso em: 13 ago. 2015.

LACHMANN, R. H. et al. Twin pairs showing discordance of phenotype in adult Gaucher's disease. **Qjm**, [s.i.], v. 97, n. 4, p.199-204, 17 mar. 2004. Oxford University Press (OUP). <http://dx.doi.org/10.1093/qjmed/hch036>.

LACHMANN, R. H. Massive hepatic fibrosis in Gaucher's disease: clinico-pathological and radiological features. **Qjm**, [s.i.], v. 93, n. 4, p.237-244, 1 abr. 2000. Oxford University Press (OUP). <http://dx.doi.org/10.1093/qjmed/93.4.237>.

MARGALIT, M. et al. Glucocerebroside treatment ameliorates ConA hepatitis by inhibition of NKT lymphocytes. **Ajp: Gastrointestinal and Liver Physiology**, [s.i.], v. 289, n. 5, p.917-925, 19 maio 2005. American Physiological Society. <http://dx.doi.org/10.1152/ajpgi.00105.2005>.

MENDONÇA, V. F. de et al. Manifestações esqueléticas da doença de Gaucher. **Radiologia Brasileira**, [s.i.], v. 34, n. 3, p.151-154, jun. 2001. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s0100-39842001000300007>.

MICHELIN, K. et al. Application of a comprehensive protocol for the identification of Gaucher disease in Brazil. **American Journal Of Medical Genetics Part A**, [s.i.], v. 136, n. 1, p.58-62, 2005. Wiley-Blackwell. <http://dx.doi.org/10.1002/ajmg.a.30787>.

MISTRY, P. K. et al. A reappraisal of Gaucher disease-diagnosis and disease management algorithms. **American Journal Of Hematology**, [s.i.], v. 86, n. 1, p.110-115, 15 nov. 2010. Wiley-Blackwell. <http://dx.doi.org/10.1002/ajh.21888>.

PASTORES, G. M.; EINHORN, T. A. Skeletal complications of Gaucher disease: pathology, evaluation and treatment. **Semin Hematol**, [s.i.], v. 32, n. 7, p.20-20, 1995.

PATEL, S. C.; DAVIS, G. L.; BARRANGER, J. A. Gaucher's disease in a patient with chronic active hepatitis. **The American Journal Of Medicine**, [s.i.], v. 80, n. 3, p.523-525, mar. 1986. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/0002-9343\(86\)90734-5](http://dx.doi.org/10.1016/0002-9343(86)90734-5).

ROSE, J. S. et al. Accelerated skeletal deterioration after splenectomy in Gaucher type 1 disease. **American Journal Of Roentgenology**, [s.i.], v. 139, n. 6, p.1202-1204, dez. 1982. American Roentgen Ray Society. <http://dx.doi.org/10.2214/ajr.139.6.1202>.

ROSENBAUM, H.; SIDRANSKY, E. Cholelithiasis in patients with Gaucher disease. **Blood Cells Mol Dis**, [s.i.], v. 28, p.21-27, 2002.

SCHIFFMANN, R. et al. Randomized, controlled trial of miglustat in Gaucher's disease type 3. **Annals Of Neurology**, [s.i.], v. 64, n. 5, p.514-522, nov. 2008. Wiley-Blackwell. <http://dx.doi.org/10.1002/ana.21491>.

SHOENFELD, Y. et al. Natural autoantibodies in sera of patients with Gaucher's disease. **J Clin Immunol.**, [s.i.], v. 15, n. 6, p.363-372, 1995.

SIDRANSKY, E. Gaucher disease: complexity in a "simple" disorder. **Molecular Genetics And Metabolism**, [s.i.], v. 83, n. 1-2, p.6-15, set. 2004. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ymgme.2004.08.015>.

SIDRANSKY, E. Gaucher Disease: Insights from a Rare Mendelian Disorder. **Discov Med.**, [s.i.], v. 14, n. 77, p.273-281, out. 2012.

SINGLA, R. et al. Gaucher's disease with portal hypertension and hypersplenism. **Trop Gastroenterol.**, [s.i.], v. 32, n. 1, p.66-68, mar. 2011.

SOBREIRA, E. A. P.; BRUNIERA, P. Avaliação de dois anos de tratamento da doença de Gaucher tipo 1 com terapia de reposição enzimática. **Rev. Bras. Hematol. Hemoter.**, [s.i.], v. 30, n. 3, p.193-201, 2008. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1590/s1516-84842008000300007>.

SPEAR, G.S.; BEUTLER, E.; HUNGS, M. Congenital Gaucher disease with non-immune hidrops/erythroblastosis, infantile arterial calcificatio. **Fetal And Pediatric Pathology**, [s.i.], v. 26, n. 3, p.153-168, jan. 2007. Informa UK Limited. <http://dx.doi.org/10.1080/15513810701563751>.

STINERMANN, J. et al. The French Gaucher's disease registry: clinical characteristics, complications and treatment of 562. **Orphanet J Rare Dis.**, [s.i.], v. 7, p.77-77, 9 out. 2012.

STOWENS, D. W. et al. Skeletal complications in Gaucher disease. **Medicine (Baltimore)**, [s.i.], v. 64, n. 5, p.310-322, set. 1985.

TOMMASO, A. M. A. de. **Deficiência de alfa-1-antitripsina**. 2013. Disponível em: <http://www.hepcentro.com.br/deficiencia_a1.htm>. Acesso em: 18 dez. 2015.

XU, Y. et al. Viable Mouse Models of Acid Beta-Glucosidase Deficiency. **The American Journal Of Pathology**, [s.i.], v. 163, n. 5, p.2093-2101, nov. 2003. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s0002-9440\(10\)63566-3](http://dx.doi.org/10.1016/s0002-9440(10)63566-3).

ZIMRAN, A. Gaucher disease. Clinical, laboratory, radiologic, and genetic features of 53 patients. **Medicine (Baltimore)**, [s.i.], v. 71, n. 6, p.337-353, nov. 1992.

ZIMRAN, A. How I treat Gaucher disease. **Blood**, [s.i.], v. 118, n. 6, p.1463-1471, 13 jun. 2011. American Society of Hematology. <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2011-04-308890>.

ZIMRAN, A.; ELSTEIN, D.; DAHL, S. Vom. Gaucher disease. In: SCHATTNER, Ami; KNOBLER, Hilla. **Metabolic Aspects of Chronic Liver Disease**. New York: Nova Science Publ., 2007. p. 225-243.

APÊNDICES

**APÊNDICE 1 – DOSAGENS DE GLICOCEREBROSIDASE EM LEUCÓCITOS (VR:
10-45nMol/h/mg)**

Dosagens de Glicocerebrosidase em (VR: 10-45nMol/h/mg)

Paciente	Dosagem	Paciente	Dosagem
A.C.	0,8	J.S.P.	0,6
A.F.B.	0,6	L.F.S.	1
A.F.S.	1,3	M.J.S.	0,2
A.J.F.	0,5	M.S.G.	3,3
A.M.	1,1	M.V.D.	6,4
A.R.D.	0,3	N.A.F.	0,1
A.S.S.	1,0	P.S.S.	0,3
D.J.S.M.	1,5	R.P.S.	0,5
D.R.M.A.P.	0	R.S.O.	1,7
E.R.	0,9	S.A.S.	0,7
F.F.	0,1	S.F.S.O.	0,8
G.P.S.	1,8	S.J.M.	1
J.A.A.	0,3	S.R.	0,5
J.C.C.	0,1	T.F.S.	1,6
J.P.R.	0,4	V.A.S.	3,7
J.R.M.	1,4	V.P.F.	0,2
L.C.B.R.	0		

APÊNDICE 2 – PROTOCOLO DE PESQUISA
ESTUDO DA DOENÇA DE GAUCHER NO HOSPITAL DE CLÍNICAS DA UFPR

Formulário 1

Data: ___/___/___

ASPECTOS CLÍNICOS

Nome ou Iniciais: _____

Sexo: F M Idade: _____

Naturalidade: _____

Consanguinidade: Sim NãoHistória familiar de DG: Sim NãoDescendência judaica: Sim NãoUso de álcool prévio: Sim Não Tipo? Tempo? Quantidade? _____Uso de drogas hepatotóxicas: Sim NãoHistória familiar de doenças hepáticas: Sim NãoEsplenectomia: Sim NãoHepatomegalia: Sim Não Esplenomegalia: Sim Não

Idade do diagnóstico: _____

Manifestações clínicas ao diagnóstico: _____

ASPECTOS LABORATORIAIS

Dosagem enzimática: _____

Acometimento hematológico: Sim Não

Hb: _____ Ht: _____ Leucócitos: _____ Plaquetas: _____

Fenotipagem: _____

Acometimento hepático: Sim Não Qual? _____**ASPECTOS RADIOLÓGICOS**Acometimento pulmonar: Sim Não Qual? _____Acometimento ósseo: Sim Não Qual? _____Acometimento hepático: Sim Não Qual? _____Acometimento esplênico: Sim Não Qual? _____

Elastografia: F0 F1 F2 F3 F4 kPa? _____

ASPECTOS DO TRATAMENTO

Idade de início do tratamento: _____

Tipo de tratamento: _____

Interrupção do tratamento: Sim Não Tempo: _____

Resposta ao tratamento: Sim Não

PARA AVALIAÇÃO DE HEPATOPATIA CRÔNICA

Comorbidade hepática: Sim Não Qual? _____

Sinais clínicos de hepatopatia crônica: Sim Não Qual? _____

Presença de varizes de esôfago: Sim Não

Biopsia: _____

Fibrose: F0 F1 F2 F3 F4

Atividade inflamatória portal: Sim Não

Atividade inflamatória periportal: Sim Não

Atividade inflamatória lobular: Sim Não

Presença de células de Gaucher: Sim Não

Esteatose: 0 1 2 3

Siderose: 0 1 2 3

Outras alterações na biopsia: Sim Não Qual? _____

APÊNDICE 3 – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Nós, Celso Nilo Didoné Filho e Maria Lúcia Alves Pedroso, pesquisadores da Universidade Federal do Paraná, estamos convidando você, paciente com doença de Gaucher tipo I cadastrado no ambulatório de Hepatologia do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná a participar de um estudo intitulado “Prevalência e análise da presença de hepatopatia crônica em pacientes com doença de Gaucher tipo I em determinado centro de tratamento”.

- a) O objetivo desta pesquisa é analisar fatores relacionados a alta prevalência de hepatopatia crônica em pacientes com doença de Gaucher tipo I no Centro de referência ao tratamento de doença de Gaucher do Hospital de Clínicas da UFPR, visando conhecer a realidade do nosso serviço em vias de aplicar medidas de melhoria de atendimento prestado aos nossos pacientes.
- b) Caso você participe da pesquisa, será necessário realizar os exames laboratoriais e de imagem inerentes a sua doença e comparecer às consultas de acompanhamento em caráter trimestral.
- c) Para tanto, você deverá comparecer ao ambulatório de Hepatologia do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná para consultas médicas de acompanhamentos por aproximadamente 1 ano, local onde também será feito o convite para a participação na pesquisa.
- d) É possível que você experimente algum desconforto, principalmente relacionado à coleta de sangue para exames laboratoriais.
- e) Alguns riscos relacionados ao estudo podem ser aqueles relacionados à coleta de exames em si.
- f) Os benefícios esperados com essa pesquisa são: entender melhor qual a nossa realidade em relação a hepatopatia crônica e doença de Gaucher para

podemos elaborar melhores estratégias de atendimento e acompanhamento dos pacientes. No entanto, nem sempre você será diretamente beneficiado com o resultado da pesquisa, mas poderá contribuir para o avanço científico.

- g) Os pesquisadores Celso Nilo Didoné Filho, médico, número de telefone (41) 3013-4687, e-mail celsokurama@hotmail.com e Maria Lúcia Alves Pedroso, médica, número de telefone 99763278, e-mail malu.ap@uol.com.br, responsáveis por este estudo, poderão ser contatados para esclarecer eventuais dúvidas que você possa ter e fornecer-lhe as informações que queira, antes, durante ou depois de encerrado o estudo.
- h) A sua participação neste estudo é voluntária e se você não quiser mais fazer parte da pesquisa poderá desistir a qualquer momento e solicitar que lhe devolvam o termo de consentimento livre e esclarecido assinado. A sua recusa não implicará na interrupção de seu atendimento e/ou tratamento, que está assegurado.
- i) As informações relacionadas ao estudo poderão ser conhecidas por pessoas autorizadas (médicos, comunidade científica). No entanto, se qualquer informação for divulgada em relatório ou publicação, isto será feito sob forma codificada, para que a **sua identidade seja preservada e mantida a confidencialidade**.
- j) As despesas necessárias para a realização da pesquisa (exames, medicamentos etc.) não são de sua responsabilidade e pela sua participação no estudo você não receberá qualquer valor em dinheiro.
- k) Quando os resultados forem publicados, não aparecerá seu nome e, sim, um código.

Eu, _____ li esse termo de consentimento e compreendi a natureza e objetivo do estudo do qual concordei em participar. A explicação que recebi menciona os riscos e benefícios. Eu entendi que sou livre para

interromper minha participação a qualquer momento sem justificar minha decisão e sem que esta decisão afete meu tratamento sem qualquer prejuízo para mim.

Eu concordo voluntariamente em participar deste estudo.

(Assinatura do participante de pesquisa ou responsável legal)

Local e data

Assinatura do Pesquisador

Assinatura do orientador

<p>Comitê de ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas da UFPR Rua General Carneiro, 181 – Alto da Glória – Curitiba-PR –CEP:80060-900 Tel (41)3360-1041</p>
--

APÊNDICE 4 – GENOTIPAGEM DOS PACIENTES COM DOENÇA DE GAUCHER

Genotipagem dos pacientes com doença de Gaucher

Paciente	Genótipo
A.C.	475 C>T (heterozigose); R159W e 1226A>G (heterozigose); N409S
A.J.F.	1226A>G (heterozigose); N409S
A.M.	1226A>G (heterozigose); N409S; 1448 T>C (heterozigose); L483P
A.S.S.	N409S
D.J.S.M.	N345T (heterozigose); D448H (heterozigose); 122-34C>A (homozigose)
D.R.M.A.P.	1226 A>G (homozigose); N409S
F.F.	1226A>G (heterozigose); N409S.1448T>C (heterozigose); L483P.1483G>G (heterozigose); 495P.1497A>G (heterozigose); V499V.RecNcil
J.A.A.	1304 A>C (homozigose); N435T
J.C.C.	N409S (heterozigose); Rec55conversão (heterozigose)
J.R.M.	1093G>A (heterozigose); E365K; 1226A>G (heterozigose); N409S; 1448T>C (heterozigose); L483P
J.S.P.	1049A>G (heterozigose); H350R; 1226A>G (heterozigose); N409S
L.C.B.R.	N409S; 54+47>A (heterozigose); c1225-34C>A (homozigose)
L.F.S.	N409S
M.J.S.	N435T
M.V.D.	1263_1317delS5; D448H
R.P.S.	1263_1317delS5; D448H
R.S.O.	1263_1317delS5; D448H
S.J.M.	1226A>G; N409S.1448T>G (heterozigose); L483P
T.F.S.	N435T; D448H (heterozigose); 1125-34C>A (homozigose)
V.A.S.	222_224 del TAC (heterozigose); 1448T (heterozigose); L483P
V.P.F.	1226A>G (homozigose); N409S

APÊNDICE 5 – ELASTOGRAFIA DOS PACIENTES COM DOENÇA DE GAUCHER**Elastografia dos pacientes com doença de Gaucher**

Paciente	KPa	Paciente	kPa
A.C.	11,6	J.P.R.	9,1
A.F.B.	5,9	L.C.B.R.	10,2
A.J.F.	7,2	L.F.S.	7,9
A.M.	6,2	M.V.D.	11,8
A.S.S.	11,5	P.S.S.	4,5
D.J.S.M.	4,9	R.S.O.	11,8
D.R.M.A.P.	6,8	S.J.M.	7,9
F.F.	6,7	T.F.S.	6,8
J.A.A.	3,5	V.A.S.	10,7
J.C.C.	5,4	V.P.F.	4,2