

DOENÇA DE GAUCHER NO NORDESTE BRASILEIRO: CORRELAÇÃO CLÍNICO-GENÉTICA EM UMA SÉRIE DE CASOS DE UM CENTRO DE REFERÊNCIA

Bruna Valença de Alencar¹; Helena Lyra Marques¹; Luís Felipe de Siqueira Ribeiro¹, Marcela de Martino Menezes¹; Gabriel Japhet Cabral Albuquerque¹; Ana Cecília Menezes Siqueira². ;

¹ Faculdade Pernambucana de Saúde

². Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira

INTRODUÇÃO

A Doença de Gaucher (DG) é um erro inato do metabolismo, de herança autossômica recessiva, causado pela deficiência da enzima β glicocerebrosidase, resultando no acúmulo de glicosfingolipídios em células do sistema reticuloendotelial. Há mais de 700 variantes do GBA1 descritas relacionadas a DG, contudo, as variantes patogênicas mais frequentemente relatadas no mundo são a N370S e a L444P.

Com base na gravidade e na idade de início do comprometimento neurológico, a DG é classificada em três fenótipos: tipo 1 (DG1), forma crônica não neuronopática, tipo 2 (DG2), forma aguda neuronopática e tipo 3 (DG3), forma crônica neuronopática. A forma mais comum é a DG1, sendo responsável por 95% dos casos.

Apesar da existência de terapias, o diagnóstico precoce e o conhecimento do genótipo são essenciais para o manejo. No Nordeste brasileiro, há escassez de dados clínico moleculares sobre a doença, o que dificulta estratégias diagnósticas e de aconselhamento genético.

OBJETIVO

Analisar a correlação clínico-genética em pacientes com Doença de Gaucher tipo 1 acompanhados em um centro de referência no Nordeste brasileiro.

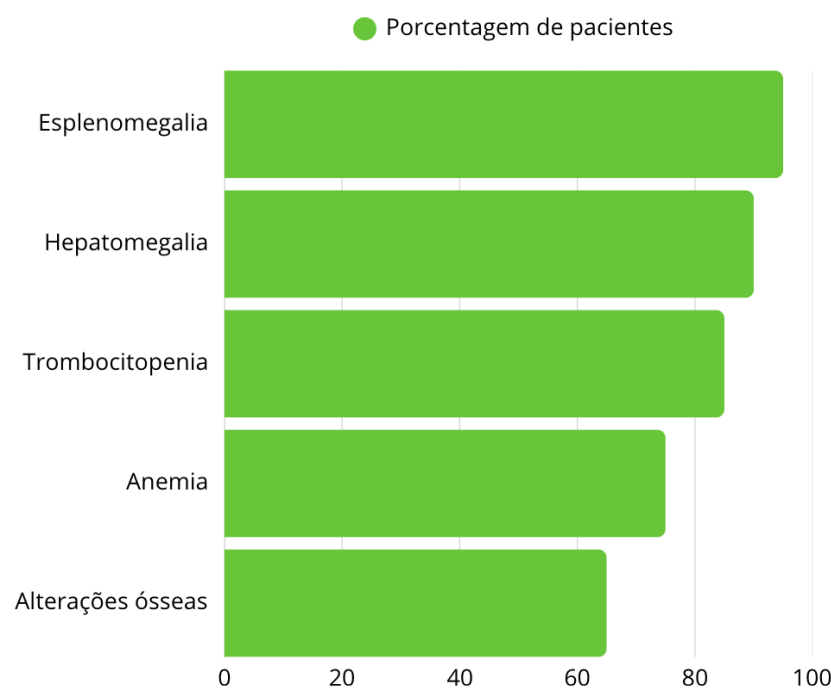
METODOLOGIA

Este estudo transversal com componente analítico descreveu a correlação clínico-genética em pacientes com DG1 acompanhados no Centro de Tratamento de Erros Inatos do Metabolismo (CETREIM/IMIP), em Pernambuco, entre janeiro de 2012 e abril de 2025. Foram incluídos 20 pacientes com diagnóstico confirmado por testes enzimáticos e moleculares. As variáveis utilizadas englobaram aspectos clínicos (idade do início dos sintomas, idade ao diagnóstico, tipo da doença de gaucher), manifestações clínicas, dados sociodemográficos, variáveis terapêuticas, laboratoriais e genéticas (variante localizada no exame molecular).

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Todos os pacientes foram classificados como portadores da Doença de Gaucher tipo 1 (DG1). As manifestações mais frequentes incluíram esplenomegalia, hepatomegalia, trombocitopenia, anemia e alterações ósseas, como dor e deformidade em “garrafa de Erlenmeyer”.

Esses achados refletem o espectro clássico da doença, mas a intensidade variável sugere que fatores individuais, como o genótipo, influenciam a gravidade clínica.



A média de idade ao início dos sintomas foi de 4,7 anos, enquanto a média ao diagnóstico foi de 8,2 anos, evidenciando um atraso diagnóstico que é esperado em doenças raras, dada a baixa prevalência e a apresentação clínica muitas vezes inespecífica.

Nesse cenário, aproximadamente 40% dos pacientes apresentavam histórico de consanguinidade ou origem parental comum em municípios do interior, o que pode explicar a maior frequência de fenótipos graves e da mutação L444P, especialmente em homozigose, associada a manifestações mais severas. Tal associação destaca a importância da fenotipagem para estratificação prognóstica.

Além disso, todos os pacientes estavam em uso de terapia de reposição enzimática (TRE) - imiglucerase, alfataglucerase ou velaglucerase - e apresentaram melhora significativa das manifestações hematológicas e viscerais. Entretanto, as alterações ósseas persistiram em alguns casos, evidenciando que, embora a TRE seja eficaz, o diagnóstico precoce continua sendo importante para prevenir complicações irreversíveis, ainda que desafiador em doenças raras.

CONCLUSÃO

Este estudo evidencia a importância do reconhecimento precoce da DG1, da caracterização genotípica e da vigilância clínica em populações com histórico de consanguinidade. Os achados reforçam o papel da genotipagem na estratificação de risco, no aconselhamento genético e no planejamento de políticas públicas regionais para doenças raras.

REFERÊNCIAS

- BEATON, B.; HUGHES, D. A. Soluble mannose receptor: A potential biomarker in Gaucher disease. *European Journal of Haematology*, v. 112, n. 5, p. 794–801, 2024. DOI: 10.1111/ajh.14171; COX, T. M.; SCHOFIELD, J. P. Gaucher's disease: clinical features and natural history. *Baillieres Clinical Haematology*, v. 10, n. 4, p. 657–689, 1997; D'AMORE, S. et al. In-depth phenotyping for clinical stratification of Gaucher disease. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, v. 16, n. 1, p. 431, 2021. DOI: 10.1186/s13023-021-02030-z; GUPTA, P.; PASTORES, G. M. Pharmacological treatment of pediatric Gaucher disease. *Expert Review of Clinical Pharmacology*, v. 11, p. 1183–1194, 2018; GRANEK, Z. et al. GBA1 gene mutations in α -Synucleinopathies—molecular mechanisms underlying pathology and their clinical significance. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 24, p. 2044, 2023. DOI: 10.3390/ijms24032044; HUGHES, D.; SIDRANSKY, E. Gaucher disease: Pathogenesis, clinical manifestations, and diagnosis. In: KAPLAN, S. L.; KREMEN, J. (ed.). *UpToDate*. Waltham, MA: UpToDate Inc., 2024. Disponível em: <https://www.uptodate.com>. Acesso em: 1 maio 2025.
- LACHMANN, R. H. et al. Twin pairs showing discordance of phenotype in adult Gaucher's disease. *QJM*, v. 97, p. 199–204, 2004.
- MISTRY, P. K. et al. Real-world effectiveness of eliglustat in treatment-naïve and switch patients enrolled in the International Collaborative Gaucher Group Gaucher Registry. *American Journal of Hematology*, v. 95, p. 1038–1046, 2020.
- REVEL-VILK, S.; FULLER, M.; ZIMRAN, A. Value of Glucosylsphingosine (Lyso-Gb1) as a biomarker in Gaucher disease: a systematic literature review. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 21, n. 19, p. 7159, 2020. DOI: 10.3390/ijms21197159.
- MISTRY, P. K. et al. Gaucher disease: Progress and ongoing challenges. *Molecular Genetics and Metabolism*, v. 120, n. 1–2, p. 8–21, jan./fev. 2017.
- PASTORES, G. M.; HUGHES, D. A. Gaucher disease. In: ADAM, M. P. et al. (ed.). *GeneReviews*®. Seattle: University of Washington, 2018. p. 1993–2020.
- REVEL-VILK, S. et al. How we manage Gaucher disease in the era of choices. *British Journal of Haematology*, v. 182, p. 467–480, 2018.
- SANOFI. Cerezyme prescribing information. 2020. Disponível em: <http://products.sanofi.us/Cerezyme/cerezyme.pdf>. Acesso em: 1 fev. 2021.
- SCHIFFMANN, R. et al. The definition of neuronopathic Gaucher disease. *Journal of Inherited Metabolic Disease*, v. 43, n. 5, p. 1056–1064, 2020. DOI: 10.1002/jimd.12231.
- SCHIFFMANN, R.; COX, T. M.; DEDIEU, J.-F. et al. Velgustat combined with imiglucerase for neurological disease in adults with Gaucher disease type 3: the LEAP trial. *Brain*, v. 146, n. 2, p. 461–474, 2023.
16. SOBRINHA, E. et al. Phenotypic and genotypic heterogeneity in Gaucher disease type 1: a comparison between Brazil and the rest-of-the-world. *Molecular Genetics and Metabolism*, v. 90, n. 1, p. 81–86, 2007. DOI: 10.1016/j.mgme.2006.08.009.