



LISBOA

UNIVERSIDADE
DE LISBOA



FACULDADE DE
MEDICINA
LISBOA

TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Instituto de Anatomia Patológica

Doença de Gaucher e os seus achados anatomopatológicos: A propósito de um caso clínico

Beatriz Angelin Roxo Correia da Silva

Orientado por:

Prof.^ª Doutora Isabel Fonseca

Co-Orientado por:

Dra. Rita Mendes Luís

Maio'2024

Resumo

As doenças lisossomais de sobrecarga são um grupo de doenças hereditárias heterogêneas, nas quais existe um defeito lisossomal que leva à acumulação de macromoléculas, com conseqüente disfunção celular.

No âmbito destas doenças raras, a doença de Gaucher é a mais comum. É caracterizada por um déficit da enzima lisossomal glucocerebrosidase, que resulta na acumulação de glucosilceramida em células histiocitárias. Caracteriza-se por hepatoesplenomegália e citopenias, mas o fenótipo é variável, com sintomatologia inespecífica, que pode tornar o diagnóstico demorado e implicar uma extensa investigação etiológica.

O diagnóstico definitivo é estabelecido através de testes enzimáticos em leucócitos do sangue periférico e/ou fibroblastos cutâneos. Contudo, a avaliação histopatológica de amostras de medula óssea, fígado ou baço, por vezes realizada no contexto do estudo das principais manifestações, pode revelar achados muito sugestivos desta entidade, permitindo orientar o diagnóstico e a terapêutica.

Apresentamos o caso de um doente do sexo masculino, 63 anos de idade, referenciado às consultas de Hematologia e, posteriormente, Gastroenterologia, por trombocitopenia e esplenomegália. O doente foi submetido a extensa investigação clínica e laboratorial, que culminou na realização de uma biópsia hepática transjugular, que revelou achados característicos de doença de Gaucher.

O diagnóstico anatomopatológico permitiu a orientação do doente para a consulta de doenças hereditárias do metabolismo e subsequente realização da análise enzimática que confirmou tratar-se de doença de Gaucher tipo 1. O doente foi então proposto para terapêutica enzimática de substituição.

Palavras-chave

Doenças de armazenamento lisossomal; doença de Gaucher; hepatoesplenomegália; citopenias; glucocerebrosidase; glucosilceramida.

Abstract

Lysosomal storage diseases are a group of heterogeneous hereditary diseases arising from a lysosomal defect that results in the accumulation of macromolecules and subsequent cellular dysfunction.

Among these rare conditions, Gaucher's disease is the most common. It is characterized by a deficiency in the lysosomal enzyme glucocerebrosidase, leading to the accumulation of glucosylceramide in histiocytic cells. The disease presents with hepatosplenomegaly and cytopenias, but the phenotype is variable, with nonspecific symptoms that may result in a delayed diagnosis and extensive etiological investigation.

The definitive diagnosis is confirmed by specific enzymatic tests in peripheral leukocytes and/or skin fibroblasts. However, the histopathological evaluation of bone marrow, liver or spleen samples, sometimes performed for the targeted study of presenting features, may reveal findings highly suggestive of this condition, guiding the diagnosis and management.

We present the case of a 63-year-old male who was referred to the Hematology and, later, Gastroenterology departments due to thrombocytopenia and splenomegaly. The patient underwent extensive clinical and laboratory investigation, leading to transjugular liver biopsy, which revealed characteristic findings of Gaucher's disease.

The pathological diagnosis led the patient to the inherited metabolic diseases clinic; subsequent enzyme analysis was performed, confirming the diagnosis of Gaucher's disease type 1. The patient was then offered definitive enzyme replacement therapy.

Keywords:

Lysosomal storage diseases; Gaucher's disease; hepatosplenomegaly; cytopenias; glucocerebrosidase; glucosylceramide.

O Trabalho Final é da exclusiva responsabilidade do seu autor, não cabendo qualquer responsabilidade à FMUL pelos conteúdos nele apresentados.

Índice

Resumo	2
Abstract	3
Lista de abreviaturas e siglas	5
Introdução	6
Breves considerações sobre as doenças de armazenamento lisossomal	6
Caso clínico	7
Doença de Gaucher	16
Nosologia e epidemiologia	16
Fisiopatologia	18
Apresentação clínica	21
Diagnóstico	26
Achados anatomopatológicos e principais diagnósticos diferenciais histológicos	30
Tratamento e monitorização	38
Complicações e prognóstico	43
Discussão	45
Conclusão	47
Nota histórica	48
Bibliografia	50

Lista de abreviaturas e siglas

BMB - *Bone Marrow Burden Score*

CCTDLS - Comissão Coordenadora do Tratamento das Doenças Lisossomais de Sobrecarga

DAL - Doenças de armazenamento lisossomal

DBS - *Dried blood spots*

DG - Doença de Gaucher

DP - Doença de Parkinson

GBA - Glucosilceramidase Beta 1

GPVH - Gradiente de pressão venosa hepática

H&E - Hematoxilina-eosina

kPA - Quilopascal

LSM - *Liver stiffness measure*

PROMS - *Patient Reported Outcomes Measures*

RM - Ressonância magnética

SNC - Sistema nervoso central

TC - Tomografia computadorizada

TPS - Terapêutica de privação de substrato

TRAcP - Fosfatase ácida tartrato-resistente

TSE - Terapêutica de substituição enzimática

PAS - *Periodic Acid-Schiff*

PSAP - Prosaposina

VIH - Vírus da imunodeficiência humana

Introdução

Breves considerações sobre as doenças de armazenamento lisossomal

Os lisossomas são organelos intracelulares que permitem o processamento e degradação de macromoléculas através de hidrólises seletivas. As doenças de armazenamento lisossomal (DAL) constituem um grupo de doenças metabólicas hereditárias provocadas por défices enzimáticos específicos, que resultam na acumulação de substratos anormais nos lisossomas que, em circunstâncias normais, seriam degradados. (Kasper et al., 2018)

As DAL subclassificam-se consoante a natureza da substância acumulada. Entre os grupos moleculares mais comuns encontram-se os esfingolípidos, glicosaminoglicanos e gangliosídeos. De modo geral, a distribuição da substância acumulada e dos órgãos afetados depende da distribuição da primeira em condições fisiológicas, bem como do local onde a sua degradação ocorre. Atendendo ao mecanismo fisiopatológico, as DAL apresentam uma evolução progressiva, cujos sintomas e prognóstico variam de acordo com o défice enzimático específico. Deste modo, a apresentação clínica e achados ao exame objetivo destes doentes são diversificados e frequentemente inespecíficos. (Kumar et al., 2020; Kasper et al., 2018)

Esta dissertação foca-se na doença de Gaucher (DG), uma DAL provocada por uma mutação no gene *GBA*, que codifica a glucocerebrosidase, a enzima lisossómica necessária para o metabolismo do glicosilceramida.

Caso clínico

O.V.C.L., sexo masculino, 63 anos de idade, leucodérmico, reformado (previamente agente da Guarda Nacional Republicana) e independente nas atividades de vida diárias.

Apresentava, como antecedentes pessoais: diabetes mellitus tipo II, não insulino-tratada; hipertensão arterial, sem aparente lesão de órgão-alvo; dislipidemia mista e litíase vesicular. Realizava como terapêutica habitual pantoprazol 10 mg q.d., bisoprolol 5 mg q.d., ácido fólico e cianocobalamina q.d., sitagliptina 100 mg q.d., lisinopril 5 mg, ezetimiba 10 mg q.d. e ertuglifozina 15 mg q.d. Adicionalmente, o doente referia intolerância à pravastatina, sem outras alergias medicamentosas conhecidas.

Negava hábitos alcoólicos, tabágicos ou toxicofílicos, presentes ou passados. Adicionalmente, o doente negava ainda viagens recentes ou contacto com animais. Não foram reportadas doenças heredo-familiares ou antecedentes familiares relevantes.

O doente foi referenciado à consulta de Hematologia do Hospital de Santa Maria em julho de 2021, pelo seu médico de família (USF Marés, Peniche), para investigação de esplenomegália e trombocitopenia, conhecidas desde 2019. Nas primeiras análises laboratoriais registadas (data desconhecida) objetivou-se uma marcada trombocitopenia ($42 \times 10^9/L$ plaquetas; valor de referência: 150 a $450 \times 10^9/L$), confirmada por esfregaço de sangue periférico, sem outras alterações laboratoriais relevantes. Apresentava, à data da referenciação hospitalar, bom estado geral e encontrava-se assintomático, à exceção de perda ponderal de 4 kg (com um peso prévio de 85 kg) durante o mês anterior, coincidente com a alteração da terapêutica antidiabética. Negava outros sintomas B, nomeadamente, febre e suores noturnos, ou sintomas de doença autoimune, tais como dor articular, fotossensibilidade, *rash* malar ou outras alterações cutâneas.

O estudo realizado pelo médico de família incluía também ecografia e TC abdominais, realizadas em 2019 e 2020 respectivamente. A ecografia descrevia hepatomegália com 17 cm de maior eixo, com contornos regulares e aumento de ecogenicidade; esteatose hepática moderada, sem lesões focais; vias biliares intra e extra-hepáticas não dilatadas; vesícula biliar com extensa litíase endoluminal; ausência de lesões na cabeça do pâncreas; esplenomegália de 18 cm, homogênea; ausência de ascite. A TC confirmou estes achados, à exceção da hepatomegália, que não se objetivou neste exame.

Perante este exames, na consulta de Hematologia, colocou-se como hipótese diagnóstica principal uma trombocitopénia por hiperesplenismo, em contexto de esplenomegália de etiologia não identificada, e excluiu-se a hipótese de uma trombocitopénia autoimune atendendo ao volume da esplenomegália do doente.

Foi feito estudo analítico alargado e o doente foi reavaliado um mês depois, em agosto de 2021, mantendo-se assintomático e com bom estado geral. Apresentava trombocitopénia estável ($44 \times 10^9/L$ plaquetas) e do restante estudo analítico sublinham-se provas hepáticas normais e serologias infecciosas negativas, incluindo VIH e vírus hepatotrópicos.

Em outubro de 2021 mantinha trombocitopénia estável ($59 \times 10^9/L$ plaquetas), sem outras citopénias. Foram realizadas hemoculturas (Bactec®) que foram negativas. Em dezembro de 2021 o doente realizou elastografia hepática (*fibroscan*), que aferiu um LSM de 21,8 kPa (valor de referência 2 a 7 kPa) , sugestivo de cirrose hepática. Foi equacionada a realização de biópsia de medula óssea, para exclusão de causas medulares de trombocitopénia, que não foi realizada atendendo aos achados hepáticos, que adicionalmente motivaram alta da consulta de Hematologia e referenciação à consulta de Hepatologia (subespecialidade de Gastrenterologia).

Durante o mês de janeiro de 2022, iniciou nova investigação, dirigida ao esclarecimento da etiologia da cirrose (que subseqüentemente não se confirmou). Colocaram-se então como principais hipóteses esteatose hepática não alcoólica e

hepatite autoimune, assumindo-se que a trombocitopénia do doente se deveria a hiperesplenismo secundário a hipertensão portal. À observação, o doente apresentava-se assintomático, sem encefalopatia, anictérico, sem edema periférico e com hepatomegália palpável 3 cm abaixo do rebordo costal. Propôs-se a realização de endoscopia digestiva alta (para pesquisa de varizes esofágicas), estudo hemodinâmico hepático e biópsia hepática transjugular para estudo anatomopatológico.

Em março de 2022, foi realizada nova ecografia abdominal, cujos achados foram sobreponíveis à ecografia previamente realizada, mantendo-se hepatoesplenomegália sem ascite ou lesões focais. Foi também realizado nova avaliação laboratorial, da qual se destaca IgG aumentada (1638 mg/dL; valor de referência 700 a 1600 mg/dL) e ANA positivo (título de 1/80, com padrão nuclear homogéneo).

Em Julho de 2022, o doente foi submetido a internamento eletivo para a realização da biópsia hepática transjugular, que decorreu sem intercorrências. O estudo hemodinâmico da circulação portal realizado durante o procedimento excluiu hipertensão portal como etiologia da esplenomegália (GPVH 4 mmHg; valor de referência <5 mmHg), sendo classificada como não clinicamente significativa. A endoscopia digestiva alta, realizada em outubro desse ano, excluiu a existência de varizes esófago-gástricas.

A biópsia hepática transjugular revelou parênquima hepático sem fibrose, com desarranjo lobular conferido por irregularidade na espessura e orientação de trabéculas. Observavam-se numerosas células histiocitárias com citoplasma vasto e pálido, dispostas em agregados de tamanho variado nos espaços-porta e no lóbulo, predominantemente em topografia centrolobular/ perivenular; estas células tinham imunorreatividade para CD68 e TRAcP e, no estudo histoquímico, aspeto em "papel de seda amachucado" (PAS/D, tricrómio de Masson) e grânulos de ferro, focais (Perls), dispostas em agregados de tamanho variado nos espaços-porta e no lóbulo, predominantemente em topografia centrolobular/ perivenular; foi reportado ligeiro infiltrado inflamatório linfocitário concomitante. Nas figuras 1, 2,3, 4 e 5 encontram-se fotografias da biópsia hepática do doente, no qual se pode observar o estudo

histoquímico e imunohistoquímico realizado. Estes achados histopatológicos foram interpretados como sugestivos de doença de Gaucher (DG).

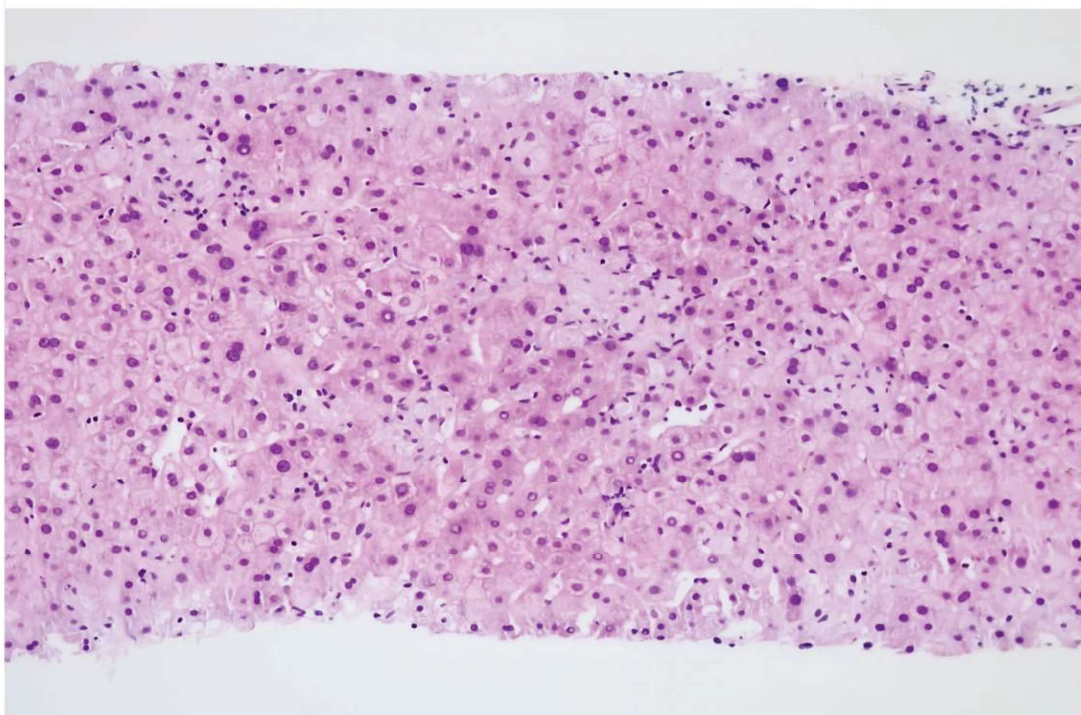
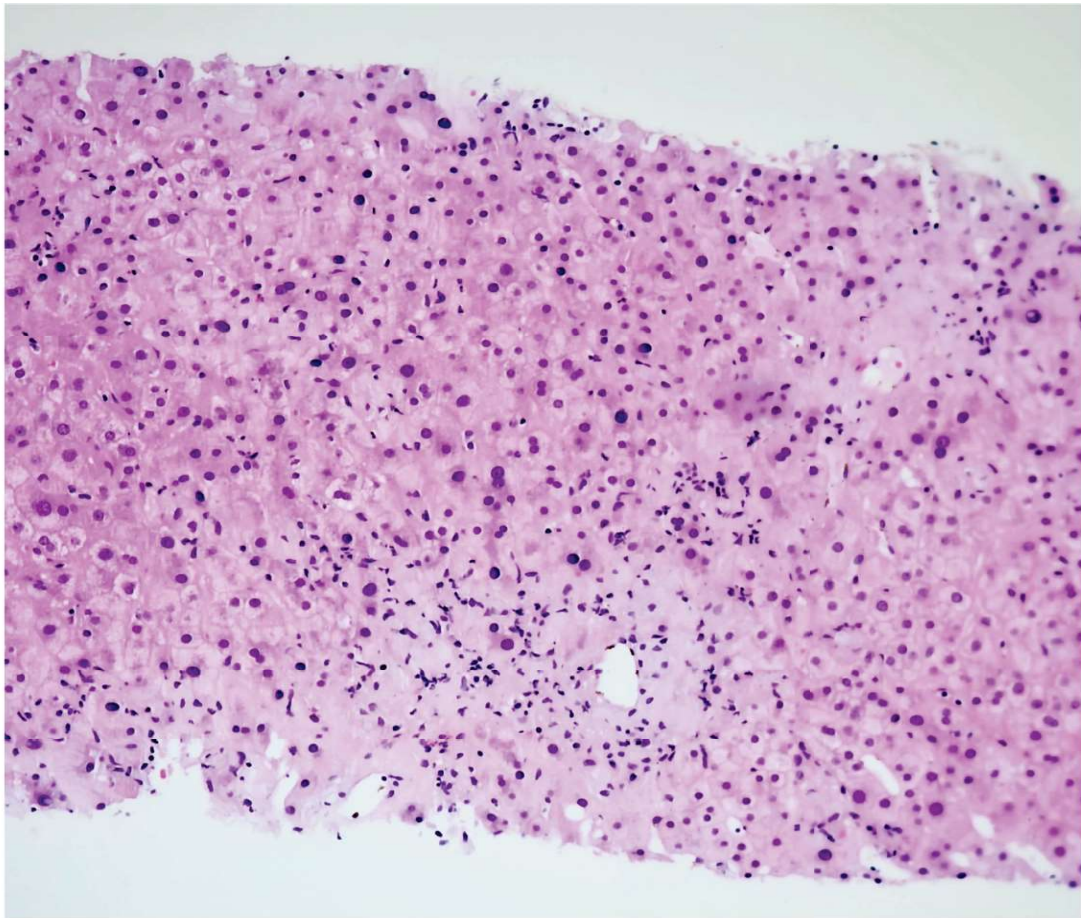


Figura 1 (H&E, 100x) - Parênquima hepático sem fibrose, com agregados de células com citoplasma amplo e pálido, e ligeiro infiltrado inflamatório linfocitário.

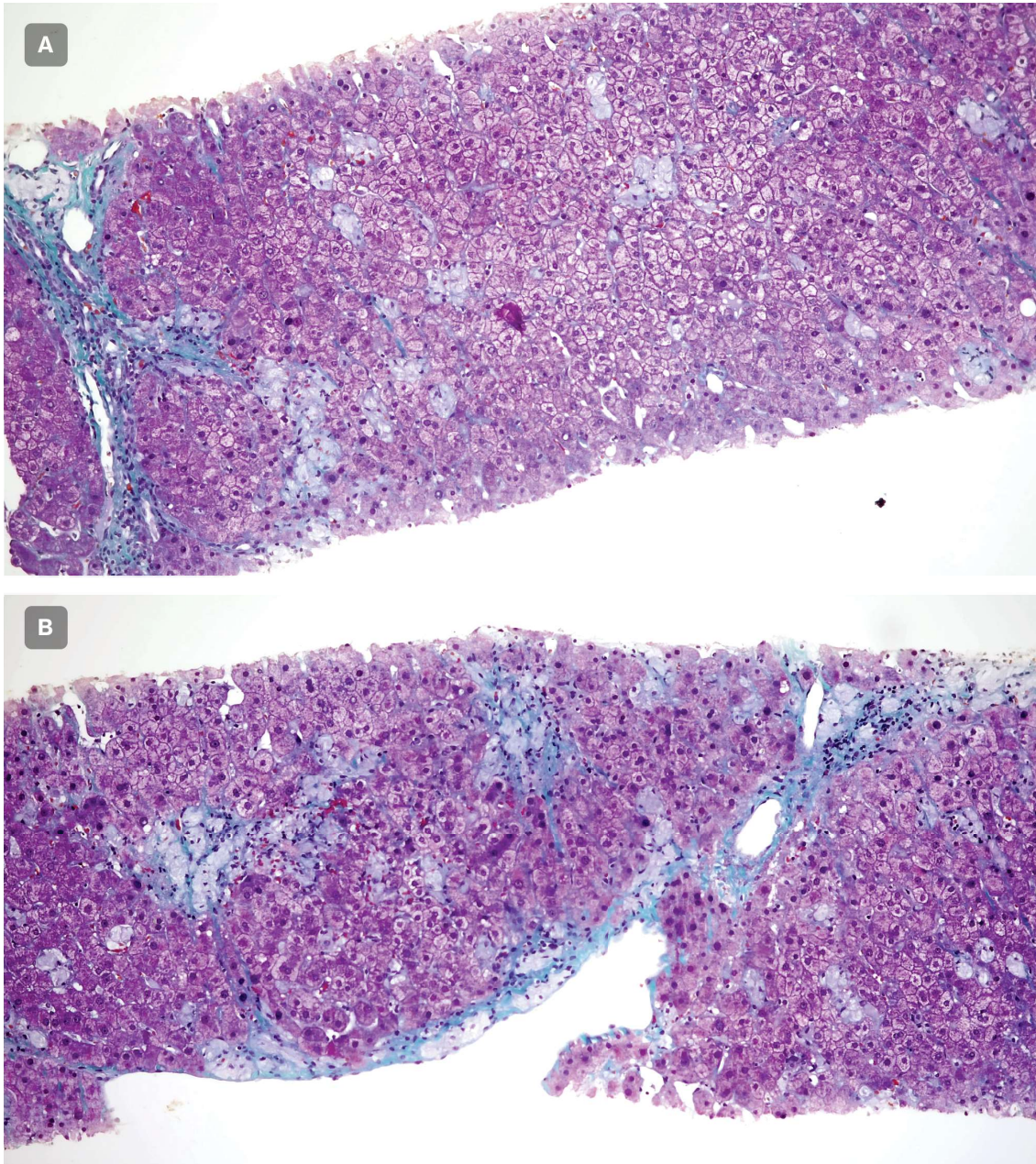


Figura 2 (tricroímio de Masson, 100x) - O estudo histoquímico demonstra múltiplos agregados de células de citoplasma vasto e clarificado com distribuição portal (2A) e lobular (2A e 2B), designadamente em topografia perivenular (2B).

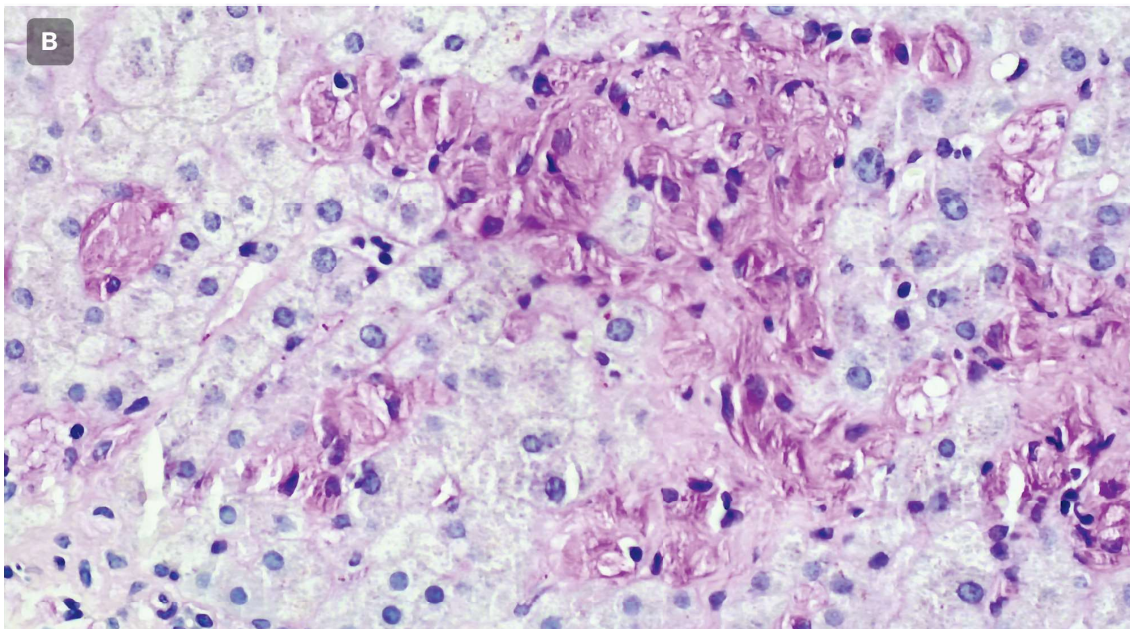
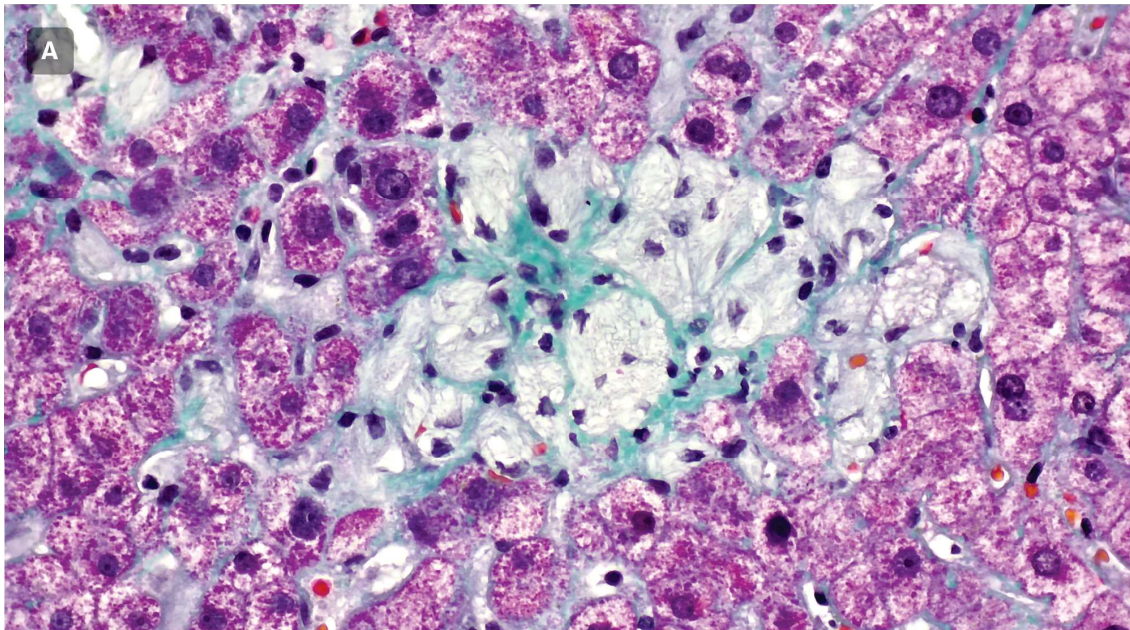


Figura 3 (400x) - O aspeto em “papel de seda amachucado” é particularmente evidenciado no estudo complementar com as colorações de tricrómio de Masson (3A) e PAS/D (3B).

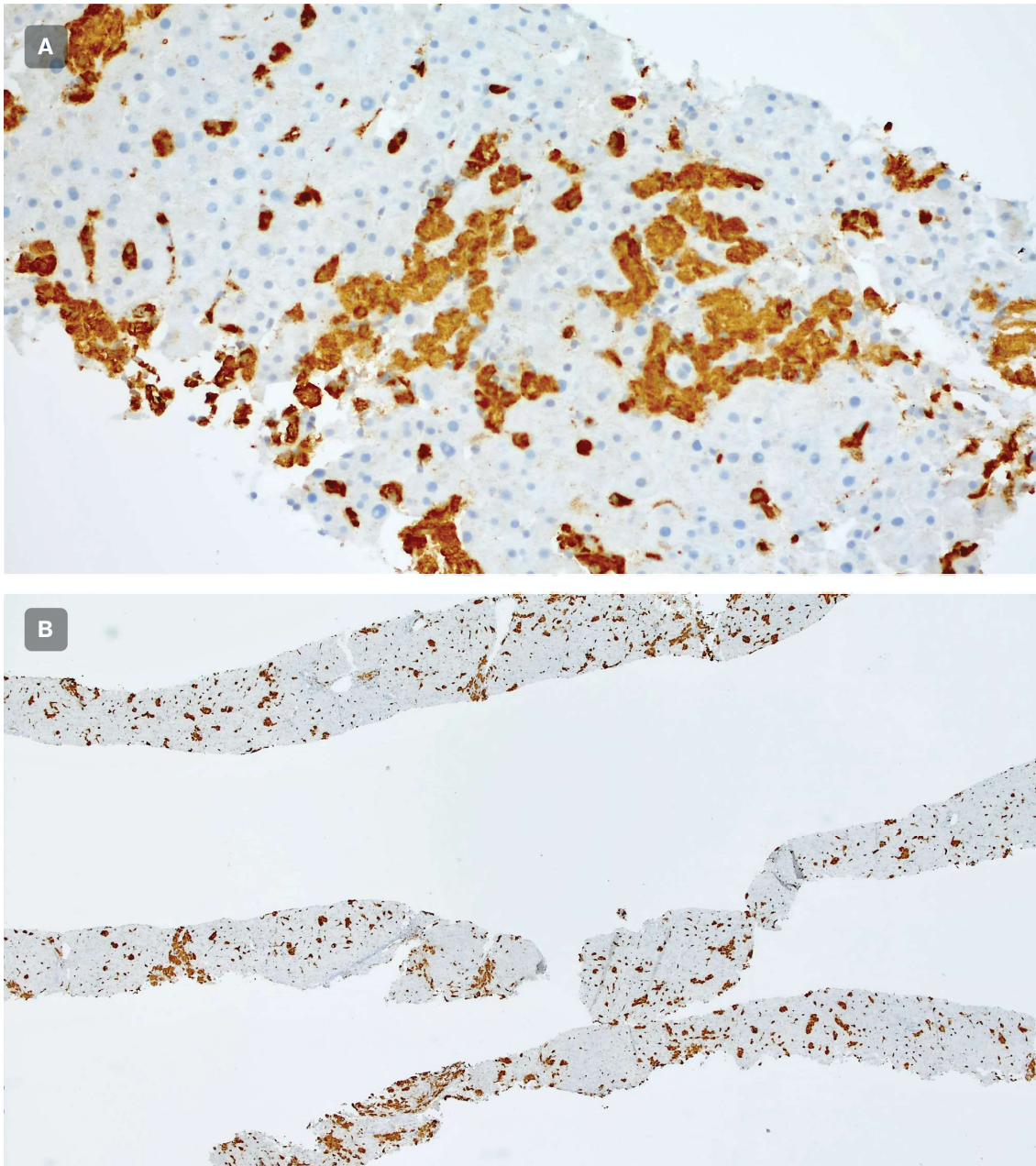


Figura 4 (CD68) - O estudo imunohistoquímico com CD68 comprova a origem histiocitária das células de Gaucher (4A, 200x) e demonstra a distribuição multifocal dos agregados nos vários fragmentos de biópsia (4B, 25x).

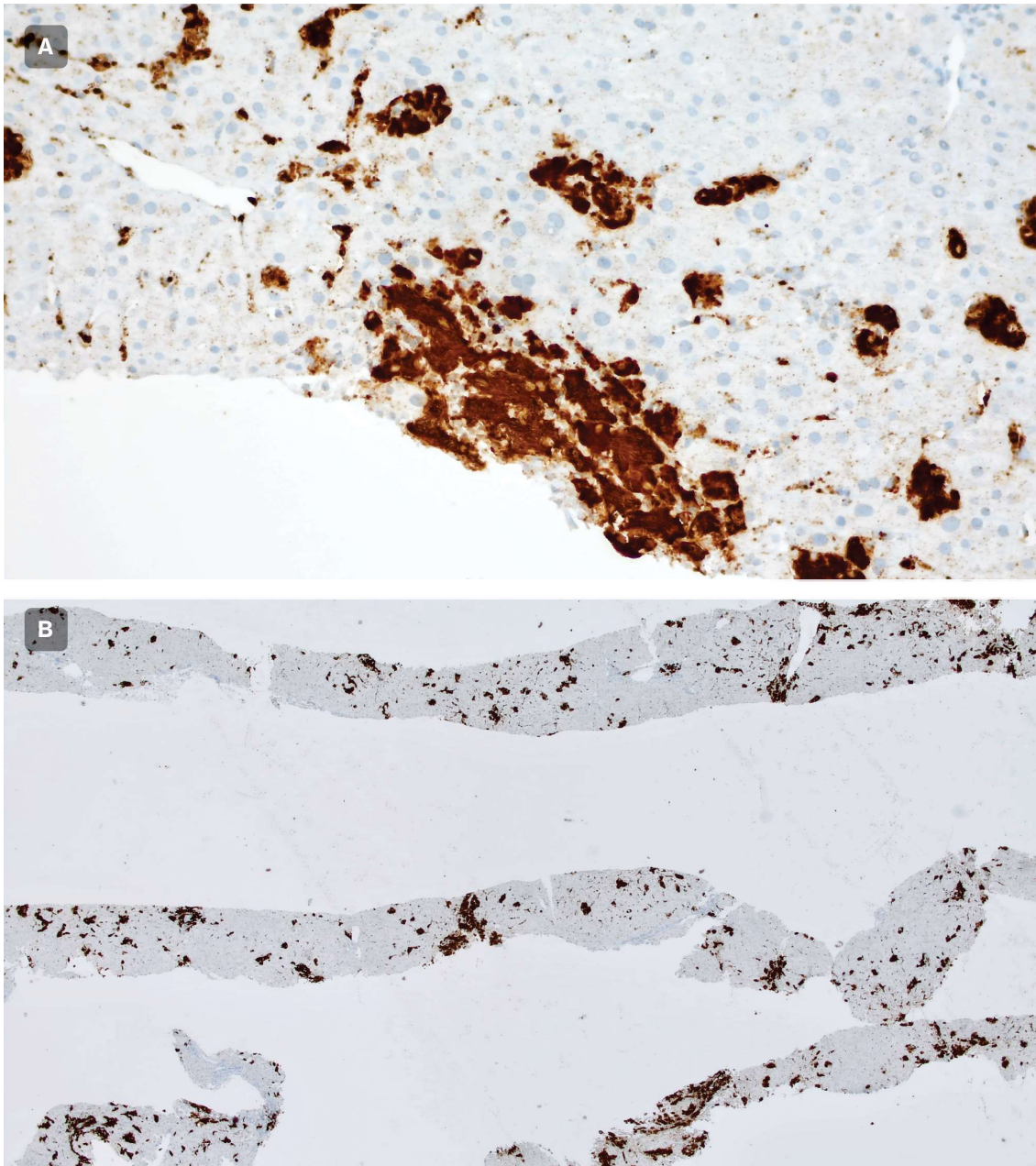


Figura 5 (TRAcP) - A fosfatase ácida tartrato-resistente é um marcador imunohistoquímico com relativa especificidade para as células de Gaucher (5A, 200x), com uma marcação sobreponível à do CD68 (5B, 25x).

O diagnóstico histológico permitiu encaminhar o doente para a consulta de doenças metabólicas, onde foi feito o rastreio bioquímico da doença. Confirmou-se défice de atividade enzimática da glucocerebrosidase em leucócitos totais, com um resultado documentado de 1 nmol/h/mg proteína (intervalo de referência 2,8 a 19 nmol/h/mg proteína), estabelecendo-se definitivamente o diagnóstico em fevereiro de

2023. Observou-se ainda aumento da atividade enzimática da quitotriosidase plasmática, com um valor aferido de 4650 nmol/h/mL plasma (intervalo de referência: 10 a 85 nmol/h/mL plasma) e da glucosilesfingosina plasmática, quantificada em 178 nmol/L (intervalo de referência: 0 a 3,5 nmol/L).

O diagnóstico laboratorial do doente foi suplementado por estudo mutacional do gene *GBA*, no qual se identificaram as mutações c.1226A>G(p.N409S) e c.1488T>C(p.L483p) em heterozigotia.

O doente realizou exames para avaliar a repercussão da doença noutros órgãos, incluindo ressonância magnética (RM) aos fêmures e à coluna vertebral, densitometria e espirometria. A RM dos membros inferiores e a RM da coluna revelaram alterações ósseas associadas à DG, com uma pontuação BMB (*bone marrow burden score*) – que quantifica a extensão do envolvimento medular na doença de Gaucher tipo 1 numa escala de 1 a 16 pontos –, de 8 pontos. A densitometria óssea encontrava-se normal para a faixa etária do doente. A espirometria também não apresentava alterações.

De acordo com formulário da Comissão Coordenadora do Tratamento das Doenças Lisossomais de Sobrecarga (CCTDLS), e por cumprir critérios para início de tratamento, o doente foi proposto para terapêutica de substituição enzimática com velaglucerase alfa. À data da elaboração deste trabalho o doente continua a cumprir a terapêutica, administrada quinzenalmente em hospital de dia de Medicina Interna.

Doença de Gaucher

Nosologia e epidemiologia

Dentro das doenças de armazenamento lisossomal (DAL), a doença de Gaucher (DG) destaca-se como a esfingolipidose mais comum. Classicamente, é classificada em três subtipos, consoante o fenótipo neuropático ou não-neuropático. A DG tipo 1 é considerada a forma não-neuropática da doença, sendo o subtipo mais comum, responsável por 94% dos casos diagnosticados no Ocidente. Os subtipos 2 e 3 da doença são menos frequentes e caracterizam-se pela presença de manifestações neurológicas, embora outras manifestações sistémicas possam estar presentes. Todos os fenótipos se caracterizam por uma ampla heterogeneidade fenotípica e genotípica. Devido à rápida e progressiva deterioração neurológica nos indivíduos com DG tipo 2, a sua prevalência é inferior à da DG tipo 3, que é considerada a forma neuropática crónica da doença.

Contudo, é importante reconhecer que esta distinção em subtipos não é absoluta e cada vez mais a DG é reconhecida como sendo uma única entidade com um fenótipo contínuo e manifestações sobreponíveis. (Nalysnyk et al., 2017; Rosenbloom & Weinreb, 2013; Stirnemann et al., 2017; Biegstraaten et al., 2018)

Na figura 6 observa-se um resumo das principais manifestações clínicas e dados epidemiológicos da DG.

As DAL representam um grupo de mais de 70 doenças metabólicas hereditárias. Apesar de individualmente constituírem doenças raras, coletivamente a sua incidência é de aproximadamente 1 em cada 5000 nascimentos. (Castillon et al., 2022)

Em relação à DG, a sua incidência e prevalência varia significativamente entre países, regiões geográficas e populações. No panorama europeu, a incidência estimada é de 2,0 a 7,82 casos por 100.000 nascimentos para todos os casos de DG. Já a prevalência estimada desta patologia é de 0,2 a 1,1 casos em cada 100.000 indivíduos, sendo esta ligeiramente superior em Portugal, com 1,4 casos em cada 100.000 indivíduos. (Castillon et al., 2022; Pinto et al., 2003).

Existem também subpopulações específicas com uma incidência de doença muito superior, como os judeus Ashkenazi, em que o número de indivíduos afetados pode alcançar até 1 a cada 8000 nascimentos. Nesta subpopulação existe um número estimado de 6% de portadores de DG, comparativamente a 0,8% nas restantes populações. (Nalysnyk et al., 2016; Stirnemann et al., 2017)

Gaucher disease: Clinical types			
Clinical Features	Type I-Chronic, non-neuronopathic	Type II-Acute, neuronopathic	Type III-Subacute, neuronopathic
Age at presentation	Childhood/Adulthood	Infancy	Childhood/Adulthood
Splenomegaly	+ → +++	++	+ → +++
Hepatomegaly	+ → +++	++	+ → +++
Skeletal Disease	- → +++	-	++ → +++
Primary CNS Disease	Absent	+++	+ → +++
Lifespan (typically)	6–80+ years	<2 years	2–60 years
Ethnicity	Panethnic; Ashkenazi Jews	Panethnic	Panethnic; Norbottnian Swedes
Frequency	1/450–1/1000 Ashkenazi Jewish 1/40000 – 1/2000000 General Population	<1/100000	<1/50000

Figura 6 - Tabela retirada de “Lysosomal storage diseases”, Ferreira, 2007. Resumo dos principais dados epidemiológicos dos três subtipos da doença de Gaucher, bem como as suas principais manifestações.

Fisiopatologia

A doença de Gaucher (DG) é uma doença autossômica recessiva, provocada por mutação no gene *GBA*. Atendendo ao mecanismo de hereditariedade, torna-se necessária a existência de mutações em ambos os alelos para a doença se manifestar, quer seja em homozigotia ou por mutações bialélicas no gene *GBA*. Já foram identificadas mais de 300 variantes patogênicas associadas à doença de Gaucher; contudo, não existe uma correlação estreita de genótipo-fenótipo: doentes com mutações idênticas apresentam fenótipos diferentes, enquanto que genótipos diferentes podem apresentar manifestações clínicas semelhantes entre si. Já foram estabelecidas associações entre alguns genótipos específicos e particularidades da doença, como o subtipo de DG, manifestações fenotípicas específicas, gravidade e progressão, fornecendo informações úteis para o aconselhamento genético e pré-natal. (Stirnemann et al., 2017; Riboldi & Di Fonzo, 2019; Kartha et al., 2020; Daykin et al., 2021; Nalysnyk et al., 2016)

O gene *GBA* codifica a enzima lisossômica glucocerebrosidase, também denominada de β -glucosidase ácida ou glucosilceramidase. Mutações deste gene diminuem a atividade enzimática da glucocerebrosidase, limitando a hidrolização da glucosilceramida em ceramida e glicose, levando à sua acumulação lisossomal. O mecanismo de hidrolização da glucosilceramida é exemplificado na figura 7.

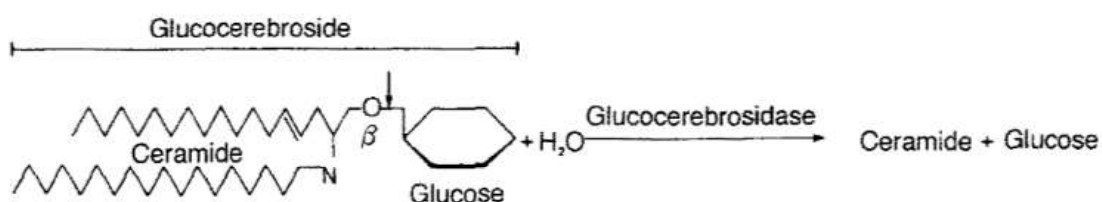


Figura 7 - Retirada de "Gaucher's disease: Past, present and future", Brady R, 1997. Hidrolização do glucosilceramida em ceramida e glicose pela enzima glucocerebrosidase, a nível lisossomal. A seta vertical representa o local de clivagem.

Mais raramente, a DG pode ser provocada por um defeito na proteína ativadora da glucocerebrosidase, a Sapocina C. (Stirnemann et al., 2017; Sidransky, 2004)

A glucocerebrosidase também constitui uma via metabólica alternativa para outros substratos, como a glucosilesfingosina, cuja acumulação intracelular contribui também para a disfunção orgânica observada. Por este motivo, a glucosilesfingosina encontra-se significativamente aumentada na DG e pode ser utilizada como um biomarcador de doença. (Stirnemann et al., 2017; Furderer et al., 2022)

A acumulação de glucosilceramida ocorre predominantemente nos macrófagos do sistema retículo-endotelial devido à sua função fagocítica de outros leucócitos e eritrócitos, que contêm na sua membrana elevadas quantidades de esfingolípido. Os lisossomas no citoplasma destes macrófagos ficam ingurgitados pela acumulação de glicolípido, conferindo-lhes uma aparência microscópica distinta que será descrita pormenorizadamente adiante neste trabalho, na página 30. (Sidransky, 2004; Stirnemann et al., 2017; Rosenbloom, 2013)

Existe uma distribuição assimétrica de macrófagos no organismo, sendo estas células mais prevalentes no baço, fígado e medula óssea. Logo, é nestes órgãos em que ocorre a maior acumulação de células de Gaucher, o que os torna os principais denominadores da doença. Postula-se que as células de Gaucher provocam lesão tecidual através da ativação dos macrófagos e da subsequente secreção de mediadores inflamatórios, como as interleucinas 6 e 8, levando a um processo crónico de inflamação, cicatrização, e conseqüentemente, fibrose. (Rosenbloom & Weinreb, 2013)

A nível ósseo, a infiltração medular por células de Gaucher e a resposta inflamatória secundária resultam em osteosclerose, fibrose e osteopénia, e frequentemente não se atinge o pico de densidade óssea nestes doentes. A secreção de citocinas inflamatórias contribui também para a formação de lesões ósseas líticas nesta população. (Rosenbloom & Weinreb, 2013; Kumar et al., 2020)

Os mecanismos de lesão neurológica na DG não se encontram completamente elucidados. A acumulação de glucosilceramida nos neurónios só é significativa quando a atividade residual da glucocerebrosidase se encontra marcadamente reduzida, dado

o baixo *turnover* celular destas células. Suspeita-se que a acumulação lipídica ocorra predominantemente nas células fagocíticas dos vasos que circundam os neurónios do sistema nervoso central (SNC) e que a secreção de citocinas inflamatórias por essas células seja o mecanismo responsável pela lesão neuronal. Esta hipótese é sustentada pela observação histológica dos neurónios, que não apresentam tipicamente acumulação lipídica intracelular. (Stirnemann et al., 2017; Kumar et al., 2020)

Apresentação clínica

A DG, atendendo à sua variabilidade fenotípica, pode subdividir-se em 3 subtipos. Todos os subtipos estão associados a envolvimento multiorgânico, pelo que a apresentação se sobrepõe parcialmente.

Os principais sintomas de DG tipo 1 incluem hepatomegália, esplenomegália, anemia, trombocitopenia (com ou sem manifestações hemorrágicas), osteopenia, fraturas, dor óssea, crises ósseas e atrasos de crescimento.

A DG tipo 2 caracteriza-se por apresentar, para além dos sintomas típicos da DG tipo 1, envolvimento do sistema nervoso central (SNC). Os doentes podem apresentar, entre outros, atraso do desenvolvimento psicomotor, hidrúpsia fetal, ictiose congénita, estrabismo, paralisia supranuclear, parésias, hipotonia, rigidez, opistótonos, disfagia e convulsões.

Finalmente, a DG tipo 3 pode-se manifestar por atrasos do desenvolvimento, estrabismo, paralisia supranuclear, demência progressiva, mioclonias e opacificação da córnea. Variantes genéticas específicas encontram-se associadas a algumas manifestações distintas, como calcificação cardiovascular e deformidade cifótica.

Apesar de esta subdivisão ainda ser utilizada cada vez mais pensa-se na DG como sendo uma entidade única, com um fenótipo contínuo e parcialmente sobreposto, como se encontra representado na figura 8. (Rosenbloom & Weinreb, 2013; Sidransky, 2004)

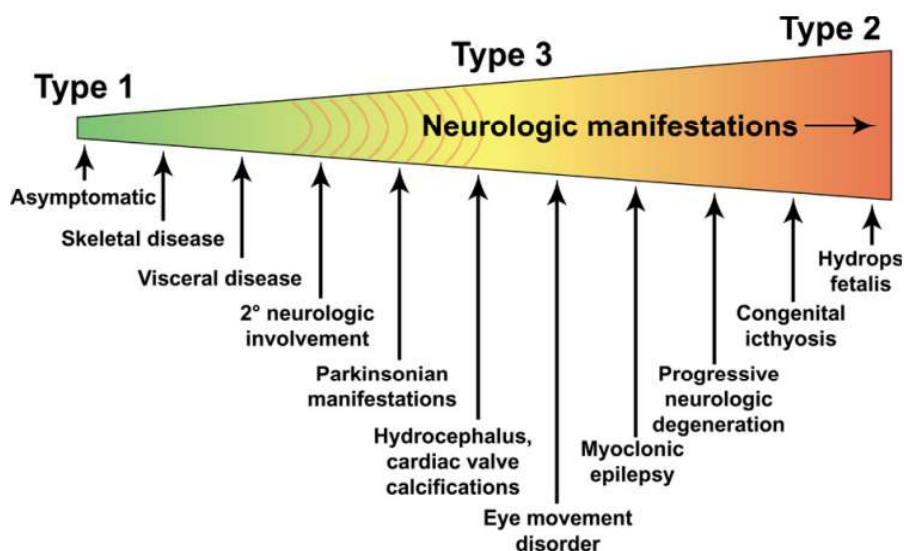


Figura 8 - Imagem retirada de “Gaucher disease: Complexity in a “simple” disorder”, Sidransky, 2004. Espectro fenotípico das principais manifestações da DG.

Doença de Gaucher tipo 1

O curso clínico de DG tipo 1 é variável: os doentes podem permanecer assintomáticos toda a sua vida ou apresentar manifestações da doença desde a infância. Observou-se que uma idade precoce de início de sintomas se associa a maior gravidade de doença. Contudo, apesar da DG se associar a um grau considerável de morbidade, raramente apresenta manifestações ou complicações fatais para os doentes. (Rosenbloom & Weinreb, 2013; Stirnemann et al., 2017)

A hepatoesplenomegália é uma das manifestações clínicas mais frequentes da DG, e a sua prevalência aumenta com a idade. A esplenomegália encontra-se presente em cerca de 90% dos doentes, podendo ser maciça e alcançar até 75 vezes o volume esplênico normal. A esplenomegália volumosa condiciona distensão e dor abdominal, e pode complicar-se de enfarte esplênico ou ruptura esplênica, apesar da última ser uma ocorrência rara. A hepatomegália, presente em 60% a 80% dos doentes, tende a ser menos pronunciada comparativamente à esplenomegália. Pode existir progressão, com fibrose hepática; contudo, cirrose, hipertensão portal e falência hepática são raras sem a coexistência de outras patologias. Os enfartes hepáticos também podem ocorrer e apresentar-se como abdómen agudo. (Rosenbloom & Weinreb, 2013; Stirnemann et al., 2017)

Em relação às manifestações hematológicas, é frequente os doentes permanecerem assintomáticos apesar de apresentarem sinais analíticos de doença, principalmente trombocitopénia e anemia. A trombocitopénia condiciona um grau variável de diátese hemorrágica, que quando presente se manifesta por hemorragia mucocutânea ligeira, incluindo epistáxis, gengivorragia e menorragia. De facto, estes sintomas são frequentemente a primeira manifestação da doença. A anemia, tendencialmente ligeira, encontra-se presente em 20 a 50% dos doentes. Já as

leucopénias ligeiras são frequentes, sendo rara a ocorrência de complicações infecciosas graves. (Rosenbloom & Weinreb, 2013; Stirnemann et al., 2017)

As manifestações de doença óssea na DG são variadas e uma fonte de elevada morbidade nos doentes. Crises dolorosas secundárias a enfartes ósseos ou necrose avascular por crises vaso-oclusivas são frequentes, e afetam predominantemente a pélvis e os membros inferiores. Para além do quadro algico, cursam com sinais inflamatórios locais, febre, leucocitose e aumento dos parâmetros inflamatórios. A necrose avascular, que ocorre principalmente a nível da anca, joelho e ombro, pode complicar-se de osteoartrite. Ocorre ainda osteopénia em idades mais jovens e de modo mais marcado na DG comparativamente a indivíduos saudáveis, uma vez que o pico normal de densidade óssea pode não ser alcançado. Lesões osteolíticas com depósitos focais de células de Gaucher, denominados de “Gaucheromas”, também são manifestações frequentes da doença, e podem complicar-se de fraturas patológicas ou compressão medular. Estas lesões serão ilustradas adiante, na página 31 desta dissertação. As manifestações ósseas da doença, à semelhança da hepatoesplenomegália, são mais prevalentes na população de idade mais avançada. (Rosenbloom & Weinreb, 2013; Stirnemann et al., 2017; Ferreira & Gahl, 2017)

A fadiga, atrasos do crescimento e atrasos pubertários são alguns dos sintomas mais comuns na população pediátrica. A gravidade do atraso do crescimento correlaciona-se com maior envolvimento visceral da doença e determina um curso clínico mais sintomático no futuro. (Rosenbloom & Weinreb, 2013)

As manifestações pulmonares são raras. A DG pode condicionar doença intersticial com fibrose e um quadro funcional restritivo que, infrequentemente, pode cursar com hipertensão pulmonar. Mecanismos secundários de lesão pulmonar incluem lesão e oclusão da vasculatura por células de Gaucher e consequente resposta inflamatória. Algumas das manifestações respiratórias, como o síndrome hepatopulmonar e a hipertensão pulmonar, são mais frequentes em doentes esplenectomizados.

Outras manifestações raras reportadas incluem envolvimento renal, cutâneo, ocular, cardiovascular e endocrinológico, e podem encontrar-se associadas a genótipos específicos. (Rosenbloom & Weinreb, 2013; Stirnemann et al., 2017)

É importante salientar que apesar de classicamente a DG tipo 1 ser descrita como não neuropática, manifestações neurológicas, que incluem polineuropatia e a doença de Parkinson (DP), têm sido gradualmente identificadas em doentes com idades avançadas. A associação entre mutações do gene *GBA* e a DP tem permitido compreender a importância da disfunção lisossomal na patogénese da doença de Parkinson. De facto, a presença de heterozigotia em indivíduos saudáveis (com apenas um alelo do gene *GBA* mutado) aumenta significativamente o risco de doenças neurodegenerativas, fenómeno que já foi também identificado em várias outras DAL. Contudo, é importante salientar que a maior parte dos indivíduos com DG tipo 1 nunca desenvolvem sinais ou sintomas sugestivos de parkinsonismo, o que indica a existência de um mecanismo complexo de interação entre estas duas entidades. (Rosenbloom & Weinreb, 2013; Stirnemann et al., 2017; Sidransky, 2021; Sidransky, 2004; Furderer et al., 2022)

Doença de Gaucher tipo 2

A DG tipo 2 é caracterizada por envolvimento neurológico precoce, grave e rapidamente progressivo, que resulta em morte nos primeiros três anos de vida. A tríade de opistótonos, sinais bulbares (em particular disfagia) e paralisia oculomotora é característica deste subtipo de doença. Outras manifestações neurológicas frequentes da DG tipo 2 incluem trismos, hipertonia e rigidez, apneia secundária a espasmos laríngeos, epilepsia mioclónica resistente à terapêutica e alterações do desenvolvimento psicomotor. (Stirnemann et al., 2017; Roshan Lal & Sidransky, 2017)

Dentro das manifestações não-neurológicas, esplenomegália, trombocitopénia, atrasos do crescimento e caquexia estão entre as mais comuns. Ao contrário da DG tipo 1, as manifestações pulmonares são frequentes e não existe envolvimento ósseo da doença. (Stirnemann et al., 2017)

Raramente a DG tipo 2 apresenta-se na sua forma fetal, com hidropsia fetal, hepatoesplenomegália, ictiose, dismorfias e trombocitopénia. Este fenótipo condiciona morte fetal ou no período periparto. (Stirnemann et al., 2017)

Doença de Gaucher tipo 3

A DG tipo 3 apresenta-se com manifestações viscerais e neuropáticas. Enquanto que alguns doentes apresentam envolvimento visceral e ósseo marcado, com pouca sintomatologia neurológica, outros doentes podem ter um quadro neurológico exuberante. O fenótipo neurológico por sua vez é muito variável, sendo que mais frequentemente ocorre envolvimento oculomotor, designadamente oftalmoplegia horizontal, que pode ser a única manifestação neurológica; são também frequentes epilepsia mioclónica, ataxia cerebral, espasticidade e demência. (Sidransky, 2012; Stirnemann et al., 2017; Furderer et al., 2022)

O início dos sintomas ocorre habitualmente durante a infância, e cerca de metade dos doentes apresenta manifestações neurológicas antes dos 2 anos de idade que, contudo, podem ser precedidas pelas manifestações viscerais. (Sidransky, 2012; Stirnemann et al., 2017)

Diagnóstico

O diagnóstico de DG é feito através de análise enzimática e suplementado por análise genética mutacional.

A avaliação da atividade enzimática da glucocerebrosidase é feita com recurso a leucócitos circulantes ou, menos frequentemente, em fibroblastos de cultura. Diferentes linhagens de leucócitos apresentam níveis variáveis de atividade enzimática, sendo os monócitos os que apresentam maior atividade enzimática. Na DG tipo 1, a atividade enzimática é aproximadamente 10 a 15% do valor de referência, sendo tendencialmente mais baixa nos subtipos 2 e 3 da doença. Os portadores da doença apresentam um intervalo alargado de valores, que se sobrepõe parcialmente ao de indivíduos saudáveis, dificultando a sua identificação por este meio. (Stirnemann et al., 2017; Rosenbloom & Weinreb, 2013; Ferreira & Gahl, 2017).

O défice de Saposina C deve ser testado nos raros casos em que os níveis de glucocerebrosidase se encontrem normais, apesar da suspeita clínica de DG. Nestes doentes o diagnóstico é feito através da sequenciação do gene *PSAP*, que codifica a proteína Sapocina C. (Stirnemann et al., 2017)

É possível estabelecer um diagnóstico pré-natal da DG através da biópsia de vilosidades coriônicas ou de amniocentese. Contudo estes métodos são apenas comuns em populações de risco elevado, como os judeus Ashkenazi. Em Portugal, a DG não se encontra contemplada no painel de doenças genéticas do rastreio neonatal. Nos casais com um elemento com DG deve pesquisar-se se o/a companheiro(a) é portador(a) de uma variante patogénica do *GBA*, de modo a implementar eventual aconselhamento genético. (Rosenbloom & Weinreb, 2013; Daykin et al., 2021; Vilarinho et al., 2022; Giraldo et al., 2022)

Recentemente foi desenvolvido um teste em gotas de sangue secas, denominado de *Dried blood spots* (DBS), que pode ser facilmente aplicado perante uma suspeita clínica de DG. O DBS avalia, à semelhança da análise convencional, a atividade enzimática da glucocerebrosidase. Apresenta algumas vantagens, como maior facilidade de colheita e necessidade de um menor volume de sangue, tendo por

isso particular utilidade na população pediátrica. Contudo, este método apresenta algumas limitações, como resultados falsos positivos e a necessidade de confirmação mutacional. A sua aplicação requer também a existência de suspeição clínica de DG, o que é frequentemente um fator limitante deste diagnóstico. (Miyamoto et al., 2021)

A avaliação histopatológica, especificamente de biópsias de medula óssea e/ou hepática, não são necessários para confirmar o diagnóstico de DG mas podem ter um papel central na investigação etiológica.

A DG apresenta manifestações inespecíficas, mais frequentemente explicadas por outras patologias, nomeadamente doenças hemato-oncológicas. Este facto, associado à raridade da doença, ao espectro largo de manifestações e à falta de familiaridade dos médicos clínicos com as DAL, tornam a DG um desafio diagnóstico. Atendendo a esta problemática, Mistry et al. desenvolveu dois algoritmos distintos para auxiliar os clínicos no diagnóstico da doença de Gaucher tipo 1, tendo em conta a variabilidade do risco genético entre populações: um para judeus Ashkenazi e outro para indivíduos das restantes origens genéticas. O algoritmo para indivíduos não-judeus Ashkenazi preconiza a realização de uma biópsia óssea inicial, para exclusão de neoplasias hematológicas - epidemiologicamente mais frequentes -, bem como pesquisar ativamente células de Gaucher na amostra. Os algoritmos propostos para o diagnóstico de DG em indivíduos não-judeus Ashkenazi e indivíduos judeus Ashkenazi encontram-se na figura 9 e 10, respetivamente. (Mistry et al., 2011)

Apesar da utilidade dos exames anatomopatológicos, estes apresentam algumas limitações, como um número variável de células de Gaucher na amostra, dado a sua distribuição não uniforme, e a dificuldade em distingui-las das células de “pseudo-Gaucher”, que vão ser descritas adiante nesta dissertação, na página 33. (Rosenbloom & Weinreb, 2013; Stirnemann et al., 2017)

Diagnosis in individuals of non-Ashkenazi Jewish origin

Gaucher disease ~1: 40,000-100,000; Hematologic malignancies ~40:100,000

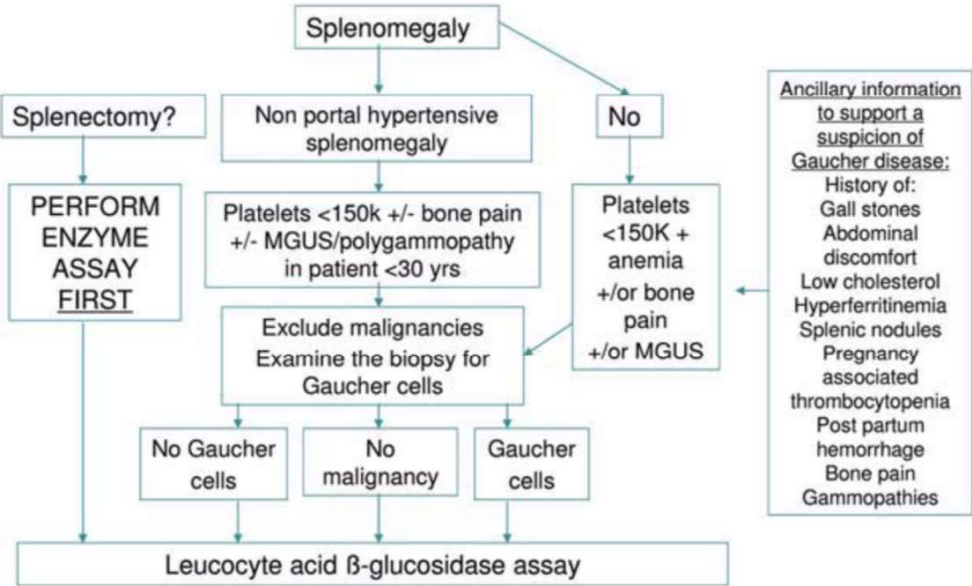


Figura 9 - Retirada de “A reappraisal of Gaucher disease—Diagnosis and disease management algorithms”, Mistry et al., 2011. Algoritmo para o diagnóstico de doença de Gaucher em indivíduos não-judeus Ashkenazi

Diagnosis in individuals of Ashkenazi Jewish origin

(Gaucher disease frequency ~1:800; Hematologic malignancies 1: 2,500)

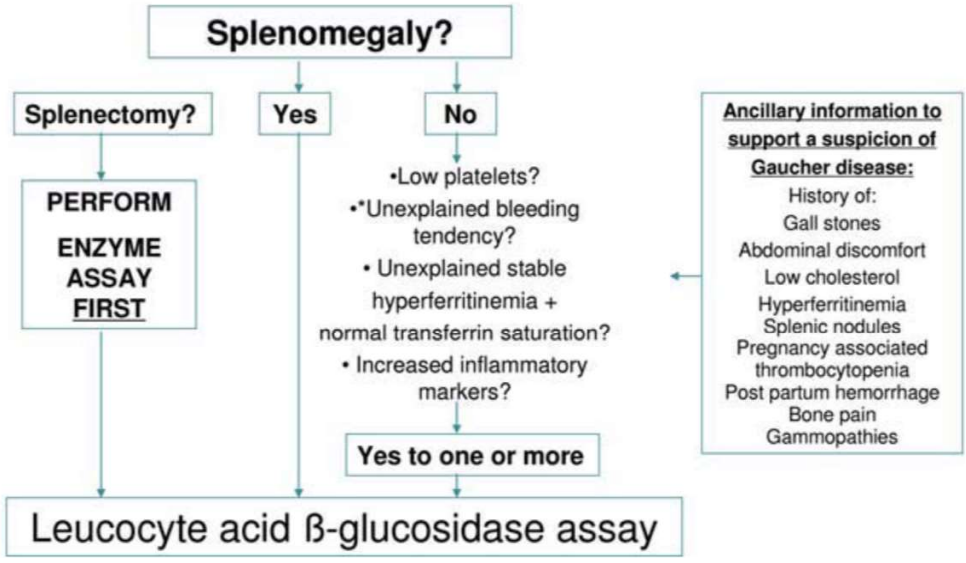


Figura 10 - Retirada de “A reappraisal of Gaucher disease—Diagnosis and disease management algorithms”, Mistry et al., 2011. Algoritmo para o diagnóstico de doença de Gaucher em indivíduos

judeus Ashkenazi. É de notar que, atendendo à elevada prevalência da DG nesta população, deixa de estar recomendada a realização de biópsias para exclusão de doença linfoproliferativa.

A utilidade de biomarcadores na DG reside sobretudo na possibilidade de monitorização da resposta à terapêutica. A quitotriosidase plasmática é um biomarcador que se encontra significativamente aumentado em patologias que cursam com a ativação dos macrófagos, como é o caso da DG. A glucosilesfingosina, como explicado na página 18, constitui um dos principais biomarcadores da DG e permite, adicionalmente, avaliar a gravidade da doença. Outros marcadores, como a enzima conversora da angiotensina e a ferritina, encontram-se também aumentados na DG, mas, para além de inespecíficos, a magnitude da respectiva elevação não se correlaciona diretamente com a gravidade da doença. Aumento do título de auto-anticorpos, incluindo anticorpos anti-nucleares e anti-fosfolípidos, são um achado frequente em doentes com DG, com exemplificado no caso clínico apresentado. (Daykin et al., 2021; Giuffrida et al., 2023; Cassinerio et al., 2014; Stirnemann et al., 2017)

Achados anatomopatológicos e principais diagnósticos diferenciais histológicos

Doença de Gaucher

Os achados anátomo-patológicos característicos da DG são a presença de células de Gaucher. Estas células, como se pode observar na figura 11, caracterizam-se por serem volumosas, arredondadas, com núcleos excêntricos, cromatina condensada e um citoplasma heterogêneo com aparência típica de “papel de seda amachucado”. Esta aparência fibrinosa do citoplasma deve-se à acumulação de lisossomas distendidos e alongados, que contêm glucosilceramida em organização fibrilar no seu interior. A aparência estriada do citoplasma é acentuada pelas colorações de PAS e tricrômio de Masson, mas estas células são também destacadas com Negro de Sudão B, azul de alciano, Perls e soro anti-CD68A. (Stirnemann et al., 2017; Rosenbloom & Weinreb, 2013; Ferreira & Gahl, 2017; Kanel, 2017; Bain et al., 2011; Farhi, 2009)

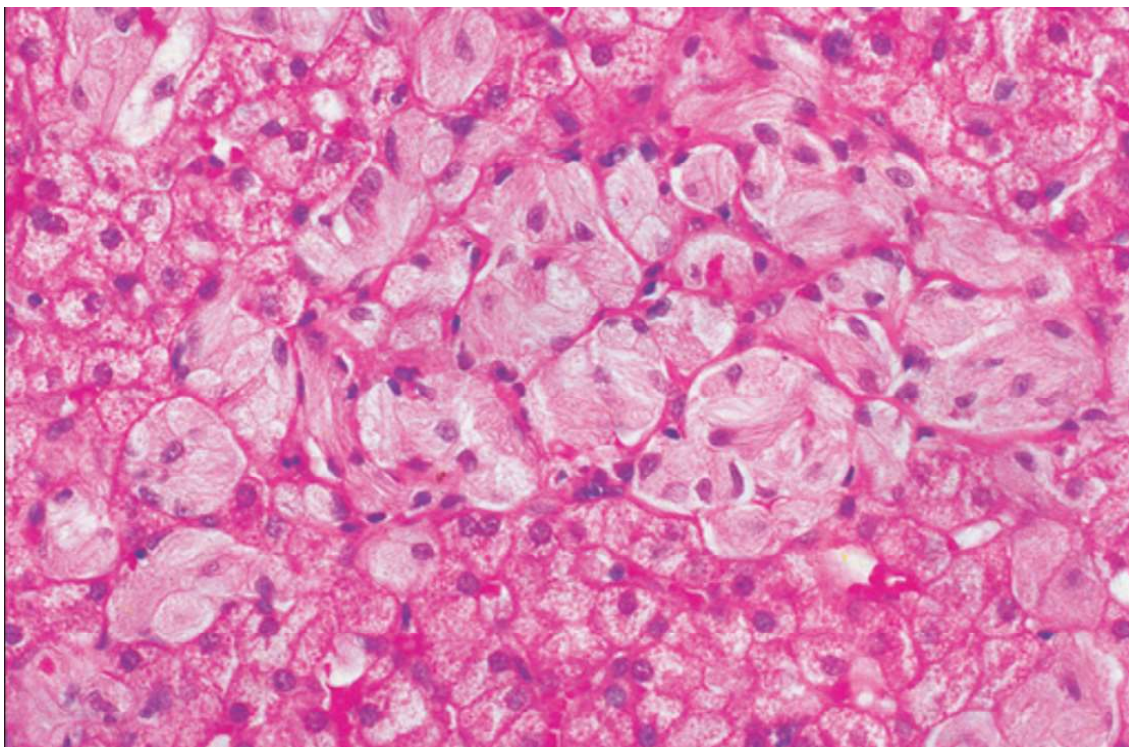


Figura 11 - Imagem retirada de “MacSween’s pathology of the Liver”, Burt et al, 2017. Células de Gaucher com citoplasma típico em “papel de seda amachucado” (Coloração H&E).

As células de Gaucher podem encontrar-se dispersas nos tecidos ou agrupadas em focos bem delimitados, aos quais se dá nome de “Gaucheromas”. Um exemplo desta conformação encontra-se documentado na figura 12. Estas lesões focais encontram-se presentes em até 40% dos doentes com DG tipo 1, e localizam-se mais frequentemente no fígado e no baço. (Stirnemann et al., 2017; Korula et al., 2016)

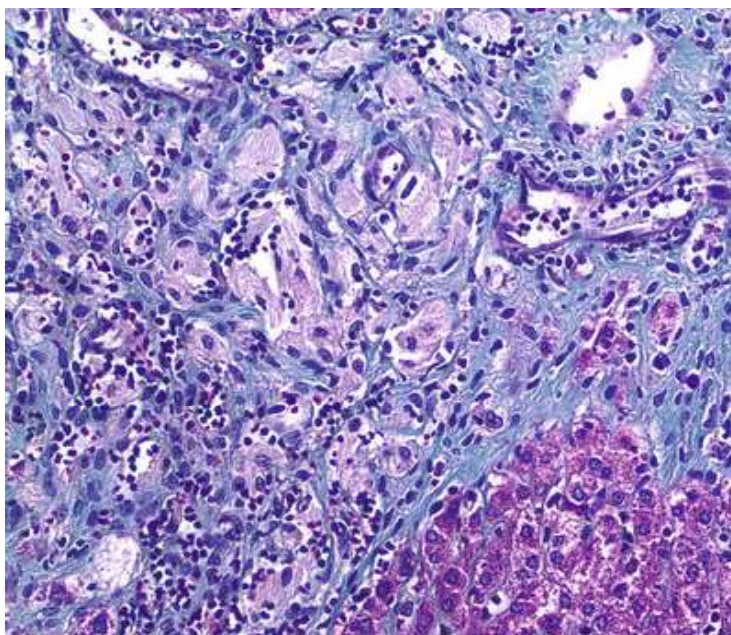


Figura 12 - Imagem retirada de “Rare case of hepatic gaucheroma in a child on enzyme replacement therapy.”, Korula et al., 2016. Biópsia hepática de um doente com DG corada com tricrómio de Masson. Observa-se um foco de células de Gaucher no centro da imagem, circundados por fibrose (corada de azul), com ligeiro infiltrado inflamatório linfocitário (canto inferior esquerdo).

A nível esplénico, as células de Gaucher são mais abundantes na polpa vermelha, e em biópsia podem objetivar-se em concomitância com fibrose, enfartes esplénicos e nódulos de eritropoiese extramedular. Na histologia hepática, as células de Gaucher podem encontrar-se em qualquer localização no lóbulo, sendo, contudo, mais abundantes na região peri-sinusoidal, pelo que a impactação destes espaços vasculares é frequente. Pode observar-se, em simultâneo, infiltrado inflamatório misto e fibrose hepática, que raramente pode progredir para cirrose. (Ferreira & Gahl, 2017; Kanel, 2017)

Não existe nenhum achado de DG característico no sangue periférico, apesar de pontualmente se poder observar células de Gaucher em circulação,

predominantemente em doentes esplenectomizados. Na medula óssea, como se pode observar na figura 13, as células de Gaucher podem ter uma distribuição dispersa ou focal, que pode ser significativa. Na doença avançada, podem ainda observar-se lesões osteolíticas. No mielograma, como representado na figura 14, as células de Gaucher são abundantes, com uma aparência distintamente estriada. (Bain et al., 2011; Farhi, 2009)

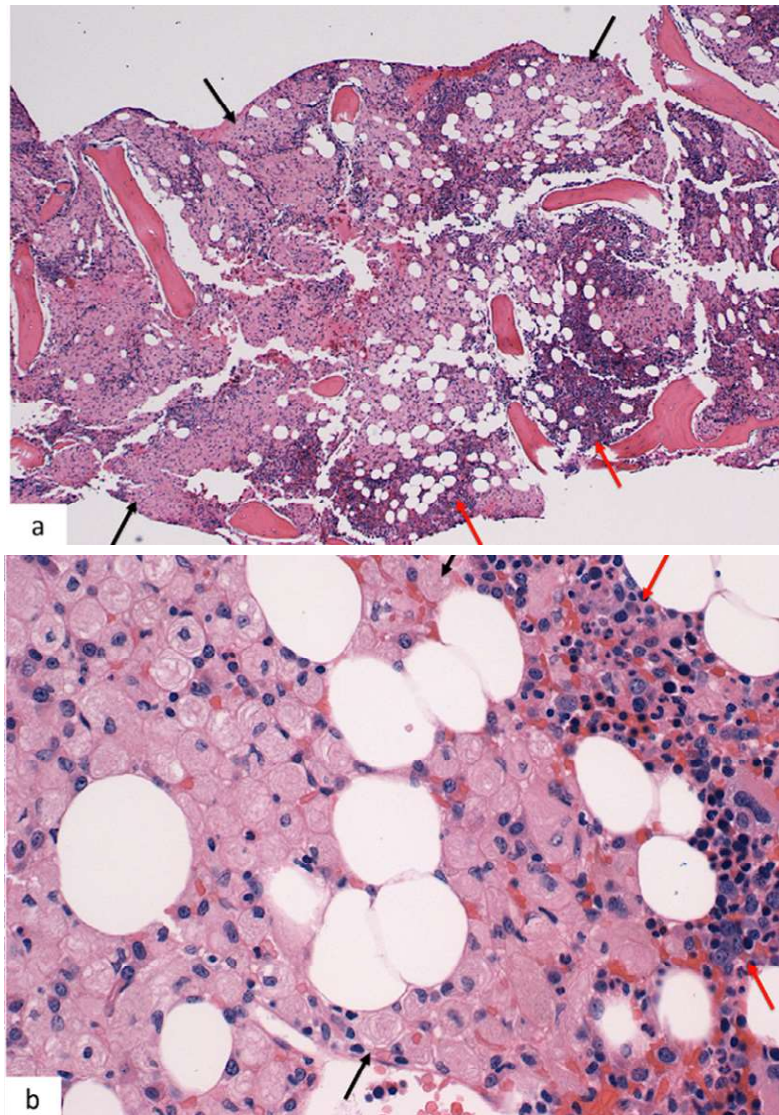


Figura 13 - Imagem retirada de “Synchronous multiple myeloma and Gaucher disease”, Monge et al., 2019. Biópsia óssea de um doente com DG. Observa-se infiltração medular extensa por células de Gaucher, identificadas por setas pretas, circundadas por células hematopoéticas, identificadas pela setas vermelha (13a). Na figura 13b é possível observar ambos os elementos em maior ampliação.

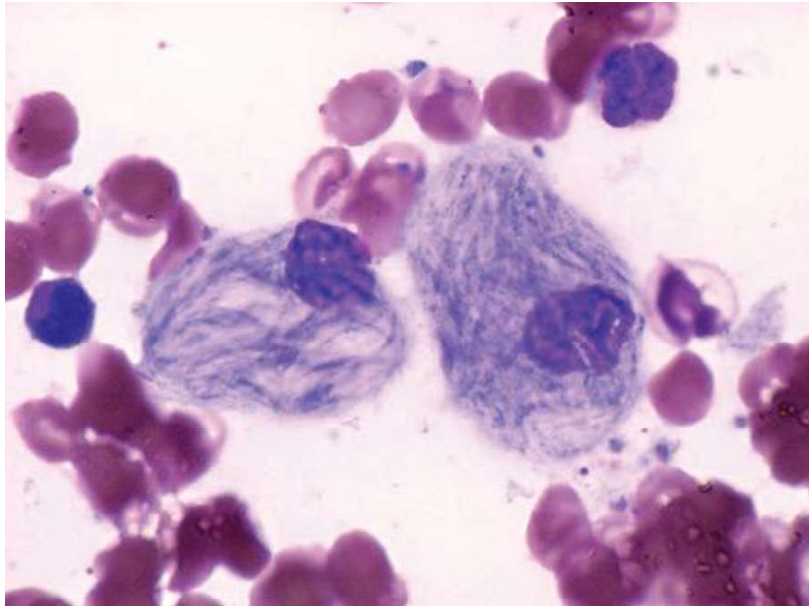


Figura 14 - Imagem retirada de "Pathology of bone marrow and blood cells", Farhi, 2009. Células de Gaucher em mielograma, com o citoplasma em "papel de seda amachucado".

Apesar de macroscopicamente não se objetivarem alterações ao nível do SNC, microscopicamente observam-se células de Gaucher perivasculares, com predominância na substância cinzenta. Objetiva-se também uma perda neuronal global, mais marcada no tálamo, núcleos da base, tronco cerebral, cerebelo e medula espinal. Apesar da extensa área envolvida, as lesões observadas são focais e de pequeno volume. (Ferreira & Gahl, 2017)

Pseudo-Gaucher

As células de Gaucher, embora características, não são patognomónicas uma vez que existem células microscopicamente semelhantes, denominadas de "pseudo-Gaucher", exemplificadas na figura 14. Estas células Gaucher-like encontram-se presentes em infeções por micobactérias e doenças granulomatosas e num leque alargado de patologias hematológicas com elevado *turnover* celular, incluindo: leucemia mielóide crónica, leucemia linfoblástica aguda e anemia de células falciformes. (Ferreira & Gahl, 2017; Bain et al., 2011)

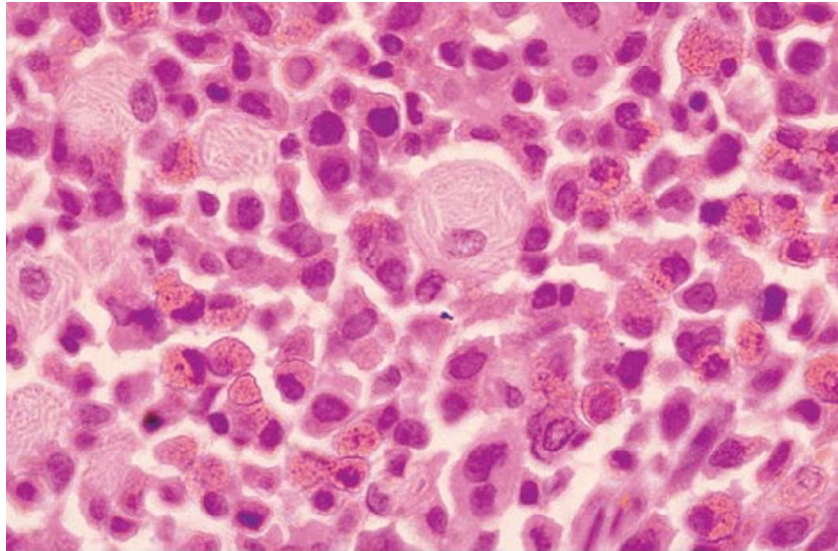


Figura 14 (H&E x100) - Imagem retirada de “Bone marrow pathology”, Bain, B. J., Clark, D. M., & Wilkins, B. S., 2011. Biópsia de medula óssea de doente com leucemia mielóide crónica, em que é possível visualizar várias células pseudo-Gaucher.

Os histiócitos que apresentam depósitos intracelulares de natureza lipídica apresentam frequentemente uma cor azul e/ou esverdeada, como se pode observar na figura 15. Estas células, chamadas de *sea-blue histiocytes*, são inespecíficas dada a sua presença em numerosas patologias, incluindo várias DAL. (Farhi, 2009)

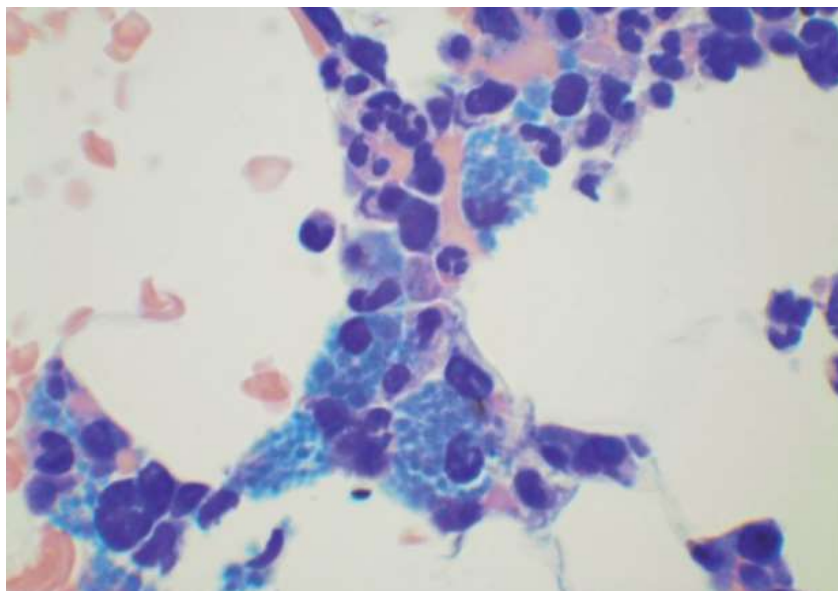


Figura 15 - Imagem retirada de “Bone Marrow Pathology”, Bain, B. J., Clark, D. M., & Wilkins, B. S., 2019. *Sea-blue histiocytes* numa biópsia de um doente com policitemia vera (Coloração de Giemsa). Estas células distinguem-se das restantes pela presença de grânulos azuis intracitoplasmáticos.

A distinção morfológica é possível e pode ser auxiliada pela imunorreatividade comparativamente mais intensa para HLA-DR nas células de Gaucher. A TRAcP (fosfatase ácida tartrato-resistente) é um marcador imunohistoquímico que apresenta relativa sensibilidade e especificidade para as células de Gaucher, por existir maior expressão desta enzima em macrófagos ativados. Adicionalmente, uma vez que as células de Gaucher são eritrofagocíticas, apresentam mais comumente depósitos de hemossiderina no seu interior e são difusamente positivas para ferro, enquanto que as células de pseudo-Gaucher são tendencialmente negativas.

Apesar de histologicamente semelhantes, estes tipos de células são distintos na microscopia eletrónica. É possível visualizar nas células de Gaucher lisossomas com morfologia típica, com distensão secundária à acumulação de glicosilceramida que confere conformação tubular em espiral, enquanto que a ultraestrutura das células Gaucher-like é variada. Na figura 16 é possível observar a ultraestrutura celular, particularmente lisossomal, de uma célula de Gaucher (Ferreira & Gahl, 2017; Bain et al., 2011)

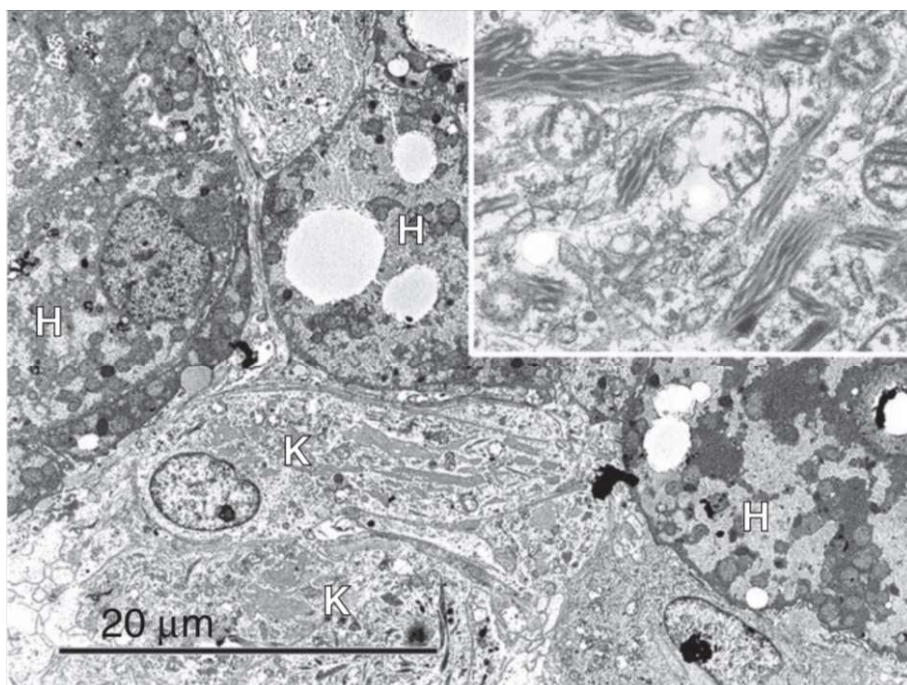


Figura 16 - Imagem retirada de “Liver Biopsy Interpretation”, Lefkowitz, 2015. Microscopia eletrónica de uma biópsia hepática de um doente com DG. Podem identificar-se entre os hepatócitos (H) a presença de células de Kupffer (K) com estruturas tubulares no seu interior, que correspondem às fibrilhas intralissossomais de glicosilceramida, em maior ampliação no canto superior direito.

Doença de Niemann-Pick

Tanto a DG como a doença de Niemann-Pick são DAL hereditárias e caracterizadas pela infiltração tecidual por macrófagos ingurgitados. No caso da doença de Niemann-Pick, os macrófagos encontram-se distendidos devido à acumulação intracelular de esfingomielin, que lhes confere um aspeto espumoso, com núcleo tipicamente central. Coram de azul com a coloração de Giemsa e ficam levemente eosinofílicos em H&E. Comparativamente às células de Gaucher, têm uma aparência mais vesiculosa pela presença de múltiplas gotículas uniformes no seu citoplasma pelo que é possível distingui-las histologicamente. Na figura 17 encontra-se uma biópsia hepática característica da doença de Niemann-Pick e na figura 18 pode-se observar a sua ultraestrutura celular. (Ferreira & Gahl, 2017; Bain et al., 2011; Kanel, 2017)

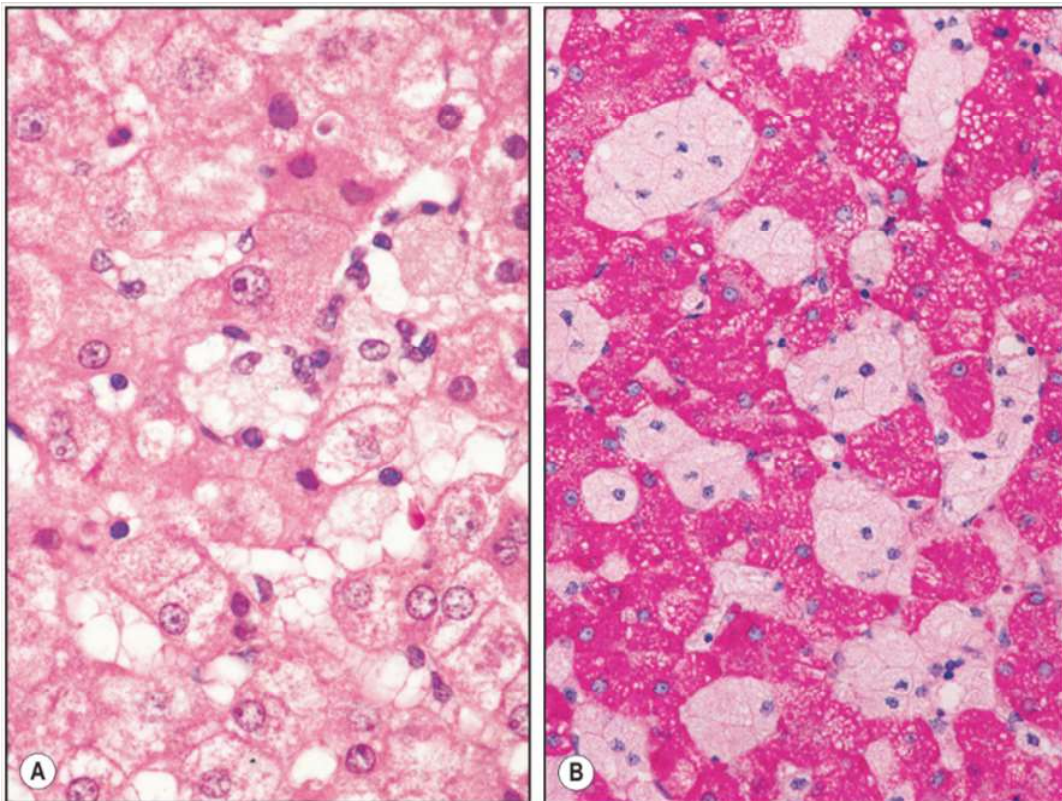


Figura 17 - Imagem retirada de “MacSween’s pathology of the Liver”, Burt et al, 2017. Biópsia hepática de doença de Niemann-Pick, em que se podem observar hepatócitos e células de Kupffer com aparência espumosa e citoplasma claro com coloração H&E (17a) e PAS (17b).

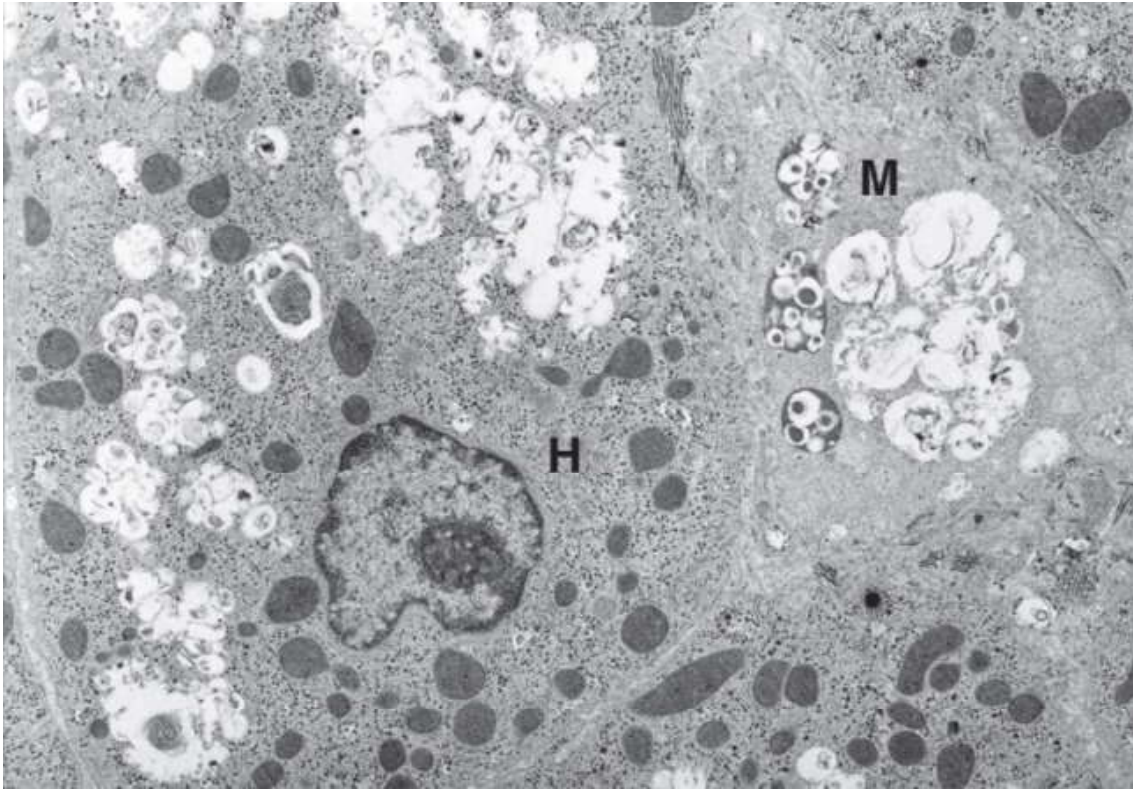


Figura 18 - Imagem retirada de "Liver Biopsy Interpretation", Lefkowitz, 2015. Microscopia eletrônica da biópsia hepática de doença de Niemann-Pick. Podem-se observar hepatócitos (H) e macrófagos (M) que contêm no seu interior vacúolos característicos com inclusões lipídicas

Tratamento e monitorização

Objetivos terapêuticos

Os objetivos terapêuticos da DG são alvo de discussão, uma vez que devem ter em consideração particularidades dos doentes, nomeadamente, a presença de complicações associadas à evolução da doença, comorbilidades e os chamados *Patient Reported Outcomes Measures* (PROMs), ou seja, os resultados que são valorizados pelos próprios doentes. (Biegstraaten et al., 2018)

Biegstraaten et al. publicaram em 2018 um estudo Delphi com o objetivo de definir os objetivos terapêuticos para os doentes com DG tipo 1, que vão em grande parte de encontro aos adotados pela CCTDLS. Em relação às manifestações hematológicas, ósseas e viscerais, o consenso estabeleceu como objetivos a normalização laboratorial, a prevenção de complicações e a redução de sinais e sintomas, procurando em simultâneo melhorar a qualidade de vida dos doentes. Adicionalmente, a monitorização de manifestações neurológicas deve ser feita em indivíduos com mutações GBA1 associadas a este fenótipo. Por último, defende-se a deteção precoce de neoplasias, de doença de Parkinson e de diabetes *mellitus*, uma vez que estas patologias podem beneficiar de tratamento precoce.

Tratamento específico da doença

O desenvolvimento de terapêutica específica para a DG veio revolucionar a abordagem destes doentes, melhorando a sua qualidade de vida e reduzindo consideravelmente a morbilidade associada. O início precoce do tratamento é determinante para a diminuição de complicações da doença, o que reforça a importância de um diagnóstico atempado.

Existem dois grupos terapêuticos aprovados: a terapêutica de substituição enzimática (TSE) e a terapêutica de privação de substrato (TPS). A TSE é administrada por via endovenosa e tem como alvo os macrófagos, de modo a aumentar a degradação dos glicolípidos acumulados no seu interior. A TPS inibe a síntese de

glucosilceramida e, conseqüentemente, a sua acumulação. A administração da TPS é por via oral, o que pode ter um efeito positivo na *compliance* terapêutica. Nenhuma das TSE ou TPS aprovadas atua nas manifestações neurológicas da DG tipo 2 e tipo 3. (Stirnemann et al., 2017; Biegstraaten et al., 2018; Kartha et al., 2020)

Em maior detalhe, o mecanismo de ação da TSE consiste na administração de glucosilceramidase recombinante, que é captada pelos macrófagos e posteriormente transferida para os lisossomas, onde exerce atividade. Em Portugal existem duas TSE aprovadas pelo Infarmed para uso clínico: a imiglucerase e a velaglucerase alfa. (Stirnemann et al., 2017; Comissão Coordenadora do Tratamento das Doenças Lisossomais de Sobrecarga, 2022)

Doentes sob TSE apresentam recuperação das contagens celulares em sangue periférico, nomeadamente de plaquetas e eritrócitos, e diminuição gradual dos biomarcadores de doença, incluindo a quitotriosidase e a ferritina. A hepatoesplenomegália e alterações ósseas apresentam uma melhoria paulatina, ao longo dos primeiros anos de tratamento. Alguns dos sintomas e complicações da DG podem ter efeitos irreversíveis, como a fibrose hepatoesplénica, necrose óssea avascular ou enfartes ósseos. (Stirnemann et al., 2017)

O perfil de segurança da TSE é favorável. Os principais efeitos adversos são ligeiros e ocorrem durante ou imediatamente após a sua administração. O desenvolvimento de anticorpos contra a enzima recombinante é frequente e ocorre em até 15% dos doentes, mas normalmente não condiciona a neutralização da sua atividade enzimática. (Stirnemann et al., 2017; Rosenbloom & Weinreb, 2013)

A TPS reduz o excesso de glucosilceramida celular diminuindo a sua produção através da inibição da glucosilceramida sintetase. Há duas TPS atualmente aprovadas pelo Infarmed para uso clínico: o miglustato e o eliglustato. (Cassinerio et al., 2014; Comissão Coordenadora do Tratamento das Doenças Lisossomais de Sobrecarga, 2022)

Os efeitos adversos mais comumente associados à TPS incluem sintomas gastrointestinais e neurológicos, tendencialmente ligeiros e transitórios. O eliglustato, comparativamente ao miglustato, apresenta menos efeitos adversos e melhor resposta

terapêutica, avaliada pela diminuição mais marcada dos volumes hepatoesplênicos e melhoria mais acentuada das contagens eritrocitárias e plaquetárias. Por este motivo, o miglustato é a segunda linha terapêutica da DG tipo 1. (Rosenbloom & Weinreb, 2013; Comissão Coordenadora do Tratamento das Doenças Lisossomais de Sobrecarga, 2020)

A escolha entre os agentes de TSE aprovados ou o eliglustato para tratamento em primeira linha, à semelhança dos objetivos terapêuticos, deve ser individualizada. Nos doentes em idade pediátrica que cumpram critérios de iniciação terapêutica, está apenas indicada a terapêutica com TSE, sendo a utilização de miglustato ou eliglustato considerada *off-label*. (Comissão Coordenadora do Tratamento das Doenças Lisossomais de Sobrecarga, 2020)

De acordo com os critérios adotados pela Comissão Coordenadora de Tratamento de Doenças Lisossomais de Sobrecarga (CCTDLS) para o tratamento de doentes com DG tipo 1, consideram-se as seguintes indicações para início terapêutico:

População		Crítérios para início de TSE
População pediátrica	Doentes sintomáticos	Iniciar TSE em todos os doentes com sinais ou sintomas de DG tipo 1
	Doentes assintomáticos	Iniciar TSE se idade óssea inferior à real, atraso de crescimento ou índice de massa corporal inferior ao percentil 5
		Considerar iniciar TSE se diagnóstico confirmado e história familiar de irmãos com doença grave
População adulta	Doentes com envolvimento orgânico/visceral	Organomegalias sintomáticas; Esplenectomia prévia; Envolvimento pulmonar; Envolvimento cardíaco ou renal
	Doentes com envolvimento medular	Trombocitopénia com manifestações hemorrágicas ou contagem plaquetar <100.000/ μ L; Anemia moderada ou grave, sintomática
	Doentes com	Um episódio ou mais de crise óssea/dor

	envolvimento ósseo	óssea aguda; Doença óssea clínica ou radiológica confirmada
	Doentes sem sinais/sintomas	Considerar iniciar terapêutica se história familiar de irmãos com doença grave
	Outras situações	Doentes com comorbilidades graves que agravem as manifestações ou prognóstico da doença de Gaucher; Doentes com clínica hemorrágica ou coagulopatia confirmada; Quaisquer doentes com sinais ou sintomas ligeiros não tratados que exibam sinais de progressão de doença; Doentes cujos sinais ou sintomas tenham impacto negativo sobre a qualidade de vida
	Gravidez e Aleitamento	Mulheres com doença ligeira ou sintomáticas deverão iniciar terapêutica; Mulheres que apresentem sinais ou sintomas da DG durante a gravidez deverão iniciar TSE; Mulheres que apresentem sinais ou sintomas da DG durante o período de amamentação deverão iniciar TSE

Tabela 1 - Critérios para o início do tratamento de doentes com DG tipo 1 (Comissão Coordenadora do Tratamento das Doenças Lisossomais de Sobrecarga, 2020)

À data do último relatório da CCTDLS sobre o tratamento de doenças lisossomais (dezembro de 2020), existiam 94 doentes com DG em Portugal sob terapêuticas específicas de doença, sendo que 76 deles encontravam-se a realizar tratamento com imiglucerase, 13 com velaglucerase alfa, 4 com eliglustato e 1 com miglustato. (Comissão Coordenadora do Tratamento das Doenças Lisossomais de Sobrecarga, 2022)

Alguns doentes com subtipos neuropáticos de DG podem beneficiar de TSE por ser eficaz no tratamento das manifestações sistémicas da doença. Contudo, tanto a TSE como a TPS não têm impacto nas manifestações neurológicas por não atravessarem a barreira hemato-encefálica. Há novas terapêuticas em desenvolvimento, com particular enfoque na atuação sobre estas manifestações, e é possível que estes

doentes no futuro tenham acesso a um maior número de armas terapêuticas. (Daykin et al., 2021; Riboldi et al., 2019; Roshan Lal & Sidransky, 2017)

Tratamento sintomático

Previamente ao desenvolvimento da TSE, a esplenectomia era um procedimento frequente, realizado com o intuito de melhorar as contagens celulares. Embora considerada obsoleta, devido aos riscos associados, pode ainda ser contemplada em casos raros de doença refratária ao TSE, com citopénias graves e persistentes, ou em contexto de ruptura esplénica ou hemorragia trombocitopénica grave. (Stirnemann et al., 2017; Rosenbloom & Weinreb, 2013)

Apesar dos desenvolvimentos terapêuticos, o uso de analgésicos e a imobilização temporária são por vezes necessários nestes doentes, devido à ocorrência de crises ósseas dolorosas. O uso de bifosfonatos é controverso, uma vez que o mecanismo fisiopatológico de perda de massa óssea na DG não está bem esclarecido. Por este motivo, terapêuticas específicas da doença são consideradas o melhor tratamento para a prevenção de osteopénia e osteoporose nesta patologia. Intervenções ortopédicas podem também ser necessárias no caso de necrose avascular ou fraturas patológicas. (Stirnemann et al., 2017; Cassinerio et al., 2014)

Monitorização

A monitorização da doença, à semelhança dos objetivos terapêuticos, deve ser individualizada, atendendo à elevada variabilidade fenotípica. É consensual que estes doentes devem ser regularmente monitorizados, clínica, laboratorial e radiologicamente. De acordo com o estudo Delphi realizado por Giraldo et al., recomendam-se: avaliações analíticas frequentes para aferição dos parâmetros hematológicos e marcadores de doença; avaliações clínicas; determinação do volume hepatosplénico através de ecografia ou ressonância magnética, e densitometria ou ressonância magnética para determinar a extensão do envolvimento ósseo da doença. A frequência destas reavaliações varia atendendo às necessidades e particularidades

dos doentes. Adicionalmente, existem alguns exames recomendados para mutações específicas, tal como doentes com a mutação D409H, para os quais está padronizada a realização de ecocardiogramas regulares pelo risco associado de calcificação valvular na infância. (Giraldo et al, 2022)

Os parâmetros a avaliar variam consoante as manifestações e resposta do doente à terapêutica. Podem ser necessários exames complementares de diagnóstico adicionais, como mielograma ou biópsia óssea, aquando da suspeita de neoplasias hematológicas, que apresentam uma incidência aumentada nesta população.

Doentes com DG tipo 3 requerem monitorização adicional das manifestações neurológicas, e os doentes pediátricos devem ser monitorizados mais frequentemente para avaliar a progressão de doença. (Stirnemann et al., 2017)

Complicações e prognóstico

O prognóstico da DG apresentou uma melhoria considerável desde a aprovação da terapêutica de substituição enzimática. As terapêuticas disponíveis permitiram reduzir organomegalias, citopénias e as manifestações ósseas, diminuindo assim a morbilidade e melhorando consideravelmente a qualidade de vida dos doentes. (Giraldo et al., 2022)

Apesar das terapêuticas atualmente disponíveis aliviarem muitos dos sintomas associados à DG, uma parte significativa dos doentes continua a reportar dor e fadiga. Pensa-se que esta sintomatologia se deve a um processo de inflamação sistémica provocado pela libertação de citocinas inflamatórias, ou alternativamente, à libertação de espécies reativas de oxigénio pela acumulação glicolípídica intracelular, resultando em *stress* oxidativo e inflamação. (Sidransky, 2012; Kartha et al., 2020)

O risco relativo de doença de Parkinson, demência de corpos de Lewis e certas neoplasias, tais como carcinoma hepatocelular e neoplasias hematológicas, têm uma incidência aumentada nesta população, podendo vir a impactar a esperança média de vida. O prognóstico dos doentes com DG tipo 3 é intrinsecamente limitado pela deterioração neurológica crónica e progressiva. Já na DG tipo 2, o prognóstico é

extremamente desfavorável, com a morte dos doentes nos primeiros anos de vida, apesar de intervenções médicas como transplante medular, alimentação entérica e traqueostomia poderem prolongar a esperança de vida. (Stirnemann et al., 2017; Sidransky, 2012; Ferreira & Gahl, 2017)

Como previamente salientado, não existe uma correlação estreita de genótipo-fenótipo na doença de Gaucher. Por este motivo, torna-se difícil determinar o prognóstico clínico do doente apenas através do seu genótipo. (Sidransky, 2021; Sidransky, 2004)

Discussão

Em resumo, o caso clínico exposto retrata um homem de 63 anos, assintomático, que analiticamente apresentava trombocitopénia e ao exame objetivo uma esplenomegália, ambas conhecidas há vários anos. Na investigação clínica inicial detectaram-se outros sinais e sintomas, incluindo hepatomegália ligeira. Alterações na elastografia hepática motivaram a exclusão de patologia deste foro, pelo que realizou uma biópsia hepática com achados sugestivos de doença de Gaucher. O diagnóstico foi confirmado laboratorialmente pelo défice de atividade enzimática da glucocerebrosidase leucocitária.

As citopénias na doença de Gaucher são atribuídas a dois mecanismos fisiopatológicos principais: infiltração medular e hiperesplenismo secundário a esplenomegália. As células de Gaucher infiltram a medula óssea e comprometem a função hematopoiética. O hiperesplenismo traduz-se em sequestro e destruição celular precoce, e pode ocorrer em qualquer patologia que curse com esplenomegália. Apesar da trombocitopénia ser mais frequente, pode existir diminuição das contagens de todas as linhagens celulares no sangue periférico pelos mesmos mecanismos. (Stirnemann et al., 2017; Rosenbloom & Weinreb, 2013)

A esplenomegália é uma das manifestações cardinais da doença de Gaucher. A hepatomegália é também frequente mas tende a ser ligeira, ao contrário da esplenomegália, que pode ser maciça. O aumento do volume destes órgãos é atribuído a processo inflamatório e fibrótico hepato-esplénico, secundário à presença das células de Gaucher, que isoladamente não contribuem significativamente para este aumento de volume. Contudo, é rara a progressão para fibrose irreversível, refratária à terapêutica. (Rosenbloom & Weinreb, 2013; Stirnemann et al., 2017)

Apesar da ausência de queixas de dor óssea, as ressonâncias magnéticas realizadas confirmaram a presença de infiltração medular por células de Gaucher. De

facto, a maior parte dos doentes, mesmo quando assintomáticos, têm evidência imagiológica de doença. (Rosenbloom & Weinreb, 2013)

Os mecanismos fisiopatológicos subjacentes às manifestações ósseas não estão completamente elucidados. Considera-se que o principal mecanismo de lesão seja a oclusão da microvasculatura e a libertação de mediadores inflamatórios secundários à presença de células de Gaucher. A libertação de citocinas inflamatórias resulta na perda de massa óssea que pode ser focal, provocando lesões líticas, ou generalizada, resultando numa diminuição da densidade óssea, osteopenia e, em alguns casos, osteoporose. A densitometria do doente foi considerada normal para a idade, o que é expectável na expressão ligeira da doença. (Rosenbloom & Weinreb, 2013; Stirnemann et al., 2017)

Apesar do diagnóstico tardio, a apresentação assintomática e ausência de complicações irreversíveis da doença são fatores de bom prognóstico. Preconiza-se a manutenção da terapêutica e acompanhamento regular *ad eternum*; o estudo do doente poderá ser complementado através de avaliação do genótipo (individual e/ou familiar), com eventual aconselhamento genético subsequente. (Giraldo et al., 2022; Stirnemann et al., 2017; Sidransky, 2012)

Conclusão

O caso clínico desta dissertação exemplifica como a doença de Gaucher é um desafio diagnóstico, sendo necessário um elevado grau de suspeição clínica para que seja estabelecido. Isto traduz-se em investigações clínicas extensas e atrasos significativos no diagnóstico destes doentes. Potenciais métodos para colmatar este problema incluem maior familiarização dos médicos clínicos com as doenças de armazenamento lisossomal e a utilização de algoritmos que permitam realizar uma investigação etiológica que englobe patologias menos frequentes.

Apesar do diagnóstico definitivo da doença de Gaucher ser estabelecido por análises enzimáticas e testes genéticos, na prática clínica o diagnóstico pode emergir após a realização de uma biópsia óssea ou hepática durante a investigação etiológica de hepatoesplenomegália acompanhada de trombocitopenia ou pancitopenia. Deste modo, os achados histopatológicos constituem uma ferramenta indispensável na abordagem da doença de Gaucher, permitindo a sua orientação diagnóstica e terapêutica.

Nota histórica

A doença de Gaucher foi descrita pela primeira vez no ano de 1882 por Philippe Gaucher, à época estudante em Paris. Na sua tese reportava a presença de células atípicas no baço de uma doente com 34 anos de idade com esplenomegália. Contudo, à data, o mecanismo fisiopatológico da doença continuava por explicar. (Brady, 1997; Mistry et al., 2017; Rosenbloom & Weinreb, 2013)

Em 1901, Nathan Brill, um patologista americano, sugeriu que a doença de Gaucher se tratava de uma patologia hereditária com envolvimento multiorgânico, particularmente do fígado, gânglios linfáticos e medula óssea. Foi também Brill o primeiro a apelidar esta patologia de “doença de Gaucher” e as suas células características de “células de Gaucher”. A base bioquímica da doença foi apenas identificada em 1934, quando Aghion determinou que as células de Gaucher se encontravam ingurgitadas pela acumulação de glucosilceramida. (Brady, 1997; Mistry et al., 2017; Rosenbloom & Weinreb, 2013)

O mecanismo por detrás desta acumulação de esfingolípidos foi descoberto por Roscoe O. Brady, pioneiro no estudo das doenças de armazenamento lisossomal, que em 1956 começou a sua investigação no âmbito da doença de Gaucher. Em 1965, este investigador demonstrou que a via de síntese de glucosilceramida se encontrava intacta, mas que existiam defeitos no seu catabolismo. Posteriormente provou que o défice metabólico era hereditário e resultava do defeito da função enzimática da enzima glucocerebrosidase, responsável pela degradação da glucosilceramida. (Brady, 1997; Mistry et al., 2017)

Inicialmente, o diagnóstico da doença era estabelecido através de biópsia de medula óssea e da identificação de células de Gaucher; contudo, por este exame invasivo poder produzir falsos negativos, atendendo à amostragem e à distribuição não uniforme destas células no tecido, Roscoe O. Brady, na década de 1970, desenvolveu testes de análise enzimática da glucocerebrosidase leucocitária, que atualmente constituem a base do diagnóstico. (Brady, 1997; Mistry et al., 2017)

Por último, é de destacar que este investigador foi também determinante no campo da terapêutica, ao antever, em 1966, que este défice poderia ser corrigido pela

administração exógena daquela enzima, anos antes da primeira administração em contexto clínico, realizada em dois doentes no ano de 1974. A primeira terapêutica de substituição enzimática, a alglucerase, foi aprovada em 1991, abrindo o caminho para o desenvolvimento de novos fármacos (Brady, 1997; Mistry et al., 2017; Rosenbloom & Weinreb, 2013).

Atualmente, existem várias vertentes ativas na investigação da doença de Gaucher. Um tópico particularmente frutífero, em desenvolvimento pela equipa de Sidransky desde 2004, é o estudo da correlação entre a doença de Gaucher e doenças neurodegenerativas, principalmente a doença de Parkinson. Paralelamente, decorrem também investigações que visam compreender os mecanismos fisiopatológicos subjacentes às manifestações neurológicas da doença de Gaucher. A compreensão destes mecanismos no futuro pode levar ao desenvolvimento de novas terapêuticas que atuem nas manifestações a nível do SNC, preenchendo assim a maior lacuna terapêutica atualmente existente. (Sidransky, 2004; Sidransky, 2017)

Bibliografia

- Bain, B. J., Clark, D. M., & Wilkins, B. S. (2011). *Bone marrow pathology*. John Wiley & Sons.
- Bennett, L. L., & Mohan, D. (2013, September 1). *Gaucher disease and its treatment options*. SAGE. <https://www.researchgate.net/publication/258125688>
- Biegstraaten, M., Cox, T. M., Belmatoug, N., Berger, M. G., Collin-Histed, T., Vom Dahl, S., Di Rocco, M., Fraga, C., Giona, F., Giraldo, P., Hasanhodzic, M., Hughes, D. A., Iversen, P. O., Kiewiet, A. I., Lukina, E., Machaczka, M., Marinakis, T., Mengel, E., Pastores, G. M., Plöckinger U, Rosenbaum H, Serratrice C, Symeonidis A, Szer J, Timmerman J, Tylki-Szymańska A, Weisz Hubshman M, Zafeiriou DI, Zimran A, Hollak, C. E. M. (2018). Management goals for type 1 Gaucher disease: An expert consensus document from the European working group on Gaucher disease. *Blood Cells, Molecules, and Diseases*, 68, 203–208. <https://doi.org/10.1016/j.bcmed.2016.10.008>
- Brady, R., Dr. (1997). Gaucher's disease: Past, present and future. *Baillière's Clinical Haematology*, 10(4), 621–634. [https://doi.org/10.1016/S0950-3536\(97\)80031-5](https://doi.org/10.1016/S0950-3536(97)80031-5)
- Burt, A. D., Ferrell, L. D., & Hubscher, S. G. (2017). *MacSween's pathology of the liver e-book*. Elsevier Health Sciences.
- Cassinero, E., Graziadei, G., & Poggiali, E. (2014). Gaucher disease: A diagnostic challenge for internists. *European Journal of Internal Medicine*, 25(2), 117–124. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2013.09.006>

- Castillon, G., Chang, S.-C., & Moride, Y. (2022). Global incidence and prevalence of Gaucher disease: A targeted literature review. *Journal of Clinical Medicine*, 12(1). <https://doi.org/10.3390/jcm12010085>
- Comissão Coordenadora do Tratamento das Doenças Lisossomais de Sobrecarga. (2020). *Terapêutica específica da doença de Gaucher tipo 1*. <https://www.insa.min-saude.pt/wp-content/uploads/2020/01/TerapeuticaDoencaGaucher.pdf>
- Comissão Coordenadora do Tratamento das Doenças Lisossomais de Sobrecarga. (2022). *Tratamento de doenças lisossomais*. https://repositorio.insa.pt/bitstream/10400.18/8040/1/INSA_DLS-relatorio-2020.pdf
- Daykin, E. C., Ryan, E., & Sidransky, E. (2021). Diagnosing neuronopathic Gaucher disease: New considerations and challenges in assigning Gaucher phenotypes. *Molecular Genetics and Metabolism*, 132(2), 49–58. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2021.01.002>
- Farhi, D. C. (2009). *Pathology of bone marrow and blood cells*. Lippincott Williams & Wilkins.
- Ferreira, C. R., & Gahl, W. A. (2017). Lysosomal storage diseases. *Translational Science of Rare Diseases*, 2(1–2), 1–71. <https://doi.org/10.3233/trd-160005>
- Furderer, M. L., Hertz, E., Lopez, G. J., & Sidransky, E. (2022). Neuropathological features of Gaucher disease and Gaucher disease with parkinsonism. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(10), 5842. <https://doi.org/10.3390/ijms23105842>

- Giraldo, P., Andrade-Campos, M., & Morales, M. (2022). Recommendations on the follow-up of patients with Gaucher disease in Spain: Results from a Delphi survey. *JIMD Reports*, *64*(1), 90–103. <https://doi.org/10.1002/jmd2.12342>
- Giuffrida, G., Markovic, U., Condorelli, A., Calafiore, V., Nicolosi, D., Calagna, M., Grasso, S., Ragusa, M. T. V., Gentile, J., & Napolitano, M. (2023). Glucosylsphingosine (Lyso-Gb1) as a reliable biomarker in Gaucher disease: A narrative review. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, *18*(1). <https://doi.org/10.1186/s13023-023-02623-7>
- Grabowski, G. A., Antommaria, A. H. M., Kolodny, E. H., & Mistry, P. K. (2021). Gaucher disease: Basic and translational science needs for more complete therapy and management. *Molecular Genetics and Metabolism*, *132*(2), 59–75. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2020.12.291>
- Kanel, G. C. (2017). *Pathology of liver diseases*. John Wiley & Sons.
- Kartha, R. V., Terluk, M. R., Brown, R., Travis, A., Mishra, U. R., Rudser, K., Lau, H., Jarnes, J. R., Cloyd, J. C., & Weinreb, N. J. (2020). Patients with Gaucher disease display systemic oxidative stress dependent on therapy status. *Molecular Genetics and Metabolism Reports*, *25*(25), 100667. <https://doi.org/10.1016/j.ymgmr.2020.100667>
- Kasper, D. L., Fauci, A. S., Hauser, S. L., Longo, D. L., Jameson, J. L., & Loscalzo, J. (2018). *Harrison's Principles of Internal Medicine 20/E (vol.1 & vol.2) (ebook)*. McGraw Hill Professional.
- Korula, S., Owens, P., Charlton, A., & Bhattacharya, K. (2016, June 23). *Rare case of hepatic gaucheroma in a child on enzyme replacement therapy*. Springer

Nature.

https://www.researchgate.net/publication/304345400_Rare_Case_of_Hepatic_Gaucheroma_in_a_Child_on_Enzyme_Replacement_Therapy

Kumar, V., Abbas, A. K., & Aster, J. C. (2020). *Robbins & Cotran pathologic basis of disease e-book*. Elsevier Health Sciences.

Mistry, P. K., Cappellini, M. D., Lukina, E., Ozsan, H., Mach Pascual, S., Rosenbaum, H., Helena Solano, M., Spigelman, Z., Villarrubia, J., Watman, N. P., & Massenkeil, G. (2011). A reappraisal of Gaucher disease – diagnosis and disease management algorithms. *American Journal of Hematology*, *86*(1), 110–115. <https://doi.org/10.1002/ajh.21888>

Mistry, P. K., Lopez, G., Schiffmann, R., Barton, N. W., Weinreb, N. J., & Sidransky, E. (2017). Gaucher disease: Progress and ongoing challenges. *Molecular Genetics and Metabolism*, *120*(1–2), 8–21. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2016.11.006>

Lefkowitz, J. H. (2021). *Scheuer's liver biopsy interpretation*. Elsevier Health Sciences.

Maas, M., van Kuijk, C., Stoker, J., Hollak, C. E. M., Akkerman, E. M., Aerts, J. F. M. G., & den Heeten, G. J. (2003). Quantification of bone involvement in Gaucher disease: MR imaging bone marrow burden score as an alternative to dixon quantitative chemical shift MR imaging—initial experience. *Radiology*, *229*(2), 554–561. <https://doi.org/10.1148/radiol.2292020296>

Miyamoto, T., Iino, M., Komorizono, Y., Kiguchi, T., Furukawa, N., Otsuka, M., Sawada, S., Okamoto, Y., Yamauchi, K., Muto, T., Fujisaki, T., Tsurumi, H., & Nakamura, K. (2021). Screening for Gaucher disease using dried blood spot tests: A Japanese

- multicenter, cross-sectional survey. *Internal Medicine*, 60(5), 699–707.
<https://doi.org/10.2169/internalmedicine.5064-20>
- Monge, J., Chadburn, A., & Gergis, U. (2020). Synchronous multiple myeloma and Gaucher disease. *Hematology/Oncology and Stem Cell Therapy*, 13(1), 42–45.
<https://doi.org/10.1016/j.hemonc.2019.07.001>
- Nalysnyk, L., Rotella, P., Simeone, J. C., Hamed, A., & Weinreb, N. (2016). Gaucher disease epidemiology and natural history: A comprehensive review of the literature. *Hematology*, 22(2), 65–73.
<https://doi.org/10.1080/10245332.2016.1240391>
- Nguyen, Y., Stirnemann, J., & Belmatoug, N. (2019). La maladie de Gaucher : Quand y penser ? *La Revue de Médecine Interne*, 40(5), 313–322.
<https://doi.org/10.1016/j.revmed.2018.11.012>
- Pinto, R., Caseiro, C., Lemos, M., Lopes, L., Fontes, A., Ribeiro, H., Pinto, E., Silva, E., Rocha, S., Marcão, A., Ribeiro, I., Lacerda, L., Ribeiro, G., Amaral, O., & Sá Miranda, M. C. (2003). Prevalence of lysosomal storage diseases in Portugal. *European Journal of Human Genetics*, 12(2), 87–92.
<https://doi.org/10.1038/sj.ejhg.5201044>
- Riboldi, G. M., & Di Fonzo, A. B. (2019). GBA, Gaucher disease, and Parkinson's disease: From genetic to clinic to new therapeutic approaches. *Cells*, 8(4), 364.
<https://doi.org/10.3390/cells8040364>
- Rosenbloom, B. E., & Weinreb, N. J. (2013). Gaucher disease: A comprehensive review. *Critical Reviews in Oncogenesis*, 18(3), 163–175.
<https://doi.org/10.1615/critrevoncog.2013006060>

- Roshan Lal, T., & Sidransky, E. (2017). The spectrum of neurological manifestations associated with Gaucher disease. *Diseases*, 5(1), 10.
<https://doi.org/10.3390/diseases5010010>
- Sidransky, E. (2004). Gaucher disease: Complexity in a “simple” disorder. *Molecular Genetics and Metabolism*, 92(4), 15.
<https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2007.08.023>
- Sidransky, E. (2012). Gaucher disease: Insights from a rare Mendelian disorder. *Discovery Medicine*, 14(77), 273–281.
- Stirnemann, J., Belmatoug, N., Camou, F., Serratrice, C., Froissart, R., Caillaud, C., Levade, T., Astudillo, L., Serratrice, J., Brassier, A., Rose, C., Billette de Villemeur, T., & Berger, M. G. (2017). A review of Gaucher disease pathophysiology, clinical presentation and treatments. *International Journal of Molecular Sciences*, 18(2), 441. <https://doi.org/10.3390/ijms18020441>
- Vilarinho, L., Garcia, P., Costa, P. P. e, & Programa, C. E. do. (2022, November 1). *Programa Nacional de Rastreio Neonatal: Relatório 2021*.
<http://hdl.handle.net/10400.18/8444>