

Artigo / Article

Avaliação de dois anos de tratamento da doença de Gaucher tipo 1 com terapia de reposição enzimática em pacientes do estado de São Paulo, Brasil

Evaluation of two years of treatment with enzyme replacement therapy in type 1 Gaucher disease patients of São Paulo State, Brazil

Elisa A. P. Sobreira¹

Paula Bruniera²

A doença de Gaucher tipo 1 é a doença de depósito lisossômico mais freqüente. De herança autossômica recessiva, é caracterizada pela deficiência da atividade da enzima glicosilceramidase e o acúmulo patológico de seu substrato, a glicosilceramida, nas células da linhagem dos monócitos/macrófagos principalmente no baço, fígado e medula óssea. As manifestações são heterogêneas e incluem hepatoesplenomegalia, anemia, trombocitopenia, infiltração da medula óssea e lesões esqueléticas. Avaliaram-se os efeitos da terapia de reposição enzimática (TRE) sobre a anemia, trombocitopenia, hepatoesplenomegalia, estatura (crianças e adolescentes) e dor óssea em noventa pacientes com doença de Gaucher tipo 1 tratados por período de 24 meses no estado de São Paulo. Os principais sinais e sintomas antes do início do tratamento foram anemia (50%), trombocitopenia (59%), hepatomegalia (97%), esplenomegalia (96%), baixa estatura (46%) e dor óssea (62%). A dose média de TRE foi 35U/kg a cada duas semanas. A recuperação da anemia, da trombocitopenia e da dor óssea foi mais intensa aos seis meses de tratamento, e da hepatoesplenomegalia e da baixa estatura aos 18 meses. Após a melhora, a maioria dos pacientes manteve-se estável. Ao final de 24 meses de TRE, pelo menos 88% dos pacientes atingiram os objetivos terapêuticos para anemia, 80% para trombocitopenia, 34% para hepatoesplenomegalia, 77% para baixa estatura e 76% para dor óssea. Novos estudos são necessários para avaliar a resposta terapêutica em longo prazo, principalmente em relação às alterações ósseas e de estatura, que podem apresentar resposta mais tardia e lenta. Rev. bras. hematol. hemoter. 2008;30(3):193-201.

Palavras-chave: Doença de Gaucher; glicosilceramida; imiglucerase; alglucerase; eficácia do tratamento.

Introdução

A doença de Gaucher é a doença de depósito lisossômico mais freqüente, sendo causada pela deficiência da atividade da enzima glicosilceramidase ou β -glicosidase ácida.¹⁻⁴ É herdada de forma autossômica recessiva e engloba um conjunto heterogêneo de sinais e sintomas.⁵ A doença é pan-étnica, mas apresenta freqüência marcadamente elevada

entre a população de judeus Ashkenazi. De modo geral, a freqüência varia de 1:50.000 a 1:100.000. Nos Estados Unidos, a estimativa da incidência é de aproximadamente 1:40.000. Entre os descendentes de judeus Ashkenazi, de 1:400 a 1:1.200.⁶⁻⁸ A glicosilceramidase é responsável pela degradação da glicosilceramida em glicose e ceramida e seu déficit resulta no acúmulo intracelular da glicosilceramida, principalmente nas células da linhagem macrofágica. Estes

¹Gerente-médica da Genzyme do Brasil Ltda.

²Chefe do Departamento de Hemato-Oncologia Infantil, Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo – São Paulo-SP.

Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo – São Paulo-SP.

Correspondência: Elisa Sobreira
Av. Diógenes Ribeiro de Lima 2361, ap 41PP
05458-001 – São Paulo-SP – Brasil
Tel./Fax: (11) 3477-6838
E-mail: esobreir@terra.com.br

macrófagos repletos de glicosilceramida são chamados de células de Gaucher (Figura 1).^{3,4,9} Todas as células do sistema imunológico monocítico fagocitário, especialmente os macrófagos teciduais do fígado (células de Kupffer), ossos (osteoclastos), sistema nervoso central (microglia, macrófagos do fluido cerebrospinal), pulmões (macrófagos alveolares), baço, linfonodos, medula óssea, tratos gênito-urinário e gastrointestinal, pleura, peritônio e outros podem ser afetados na doença de Gaucher.⁴ Embora a função exata destas células na patogênese da doença ainda permaneça desconhecida, parece que elas secretam fatores que induzem resposta inflamatória e fazem a conexão entre o acúmulo de lipídeo lisossomal e as diversas manifestações clínicas.¹⁰

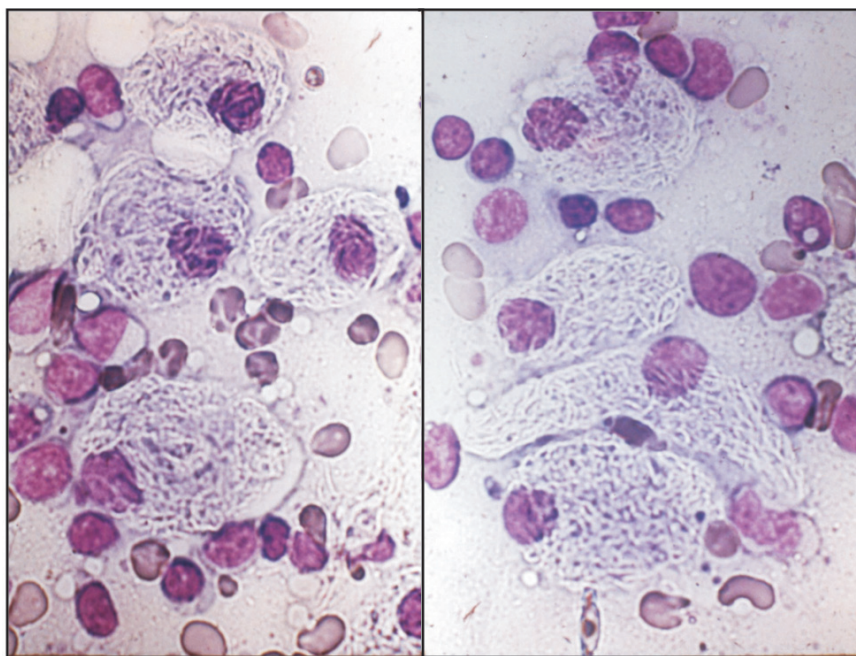


Figura 1. Células de Gaucher na medula óssea (Cortesia de Bortolheiro TC, Santa Casa de São Paulo-SP)

A doença de Gaucher engloba um conjunto contínuo de sinais e sintomas que vão desde a forma letal perinatal até a doença assintomática.¹¹ De modo didático e convencional, pode ser dividida em três tipos clínicos, com base na ausência (tipo 1) ou presença e gravidade de envolvimento do sistema nervoso central (tipos 2 e 3).¹² O tipo 1 é a forma mais freqüente, não apresenta acometimento do sistema nervoso central e os eventuais sintomas neurológicos observados são secundários a complicações sistêmicas da doença.⁷ As manifestações clínicas podem ocorrer desde a infância até tardiamente na vida adulta.⁵ A esplenomegalia geralmente é uma das primeiras manifestações e é achado quase que universal, podendo atingir, em casos extremos, 20% do peso corporal.¹³ A hepatomegalia é outro sinal freqüente, porém, de modo geral, é mais leve que a esplenomegalia. Tipicamente, o fígado encontra-se aumentado em uma vez e meia a duas

vezes o volume normal.^{13,14} As alterações hematológicas ocorrem em consequência do seqüestro e hiperatividade esplênica e da infiltração medular pelas células de Gaucher. Os achados mais freqüentes são trombocitopenia e anemia.¹³ Existe uma correlação inversa entre o tamanho do baço e os níveis de hemoglobina e plaquetas.¹⁵ A leucopenia também pode ocorrer.⁵ Em torno de 70% a 100% dos casos apresentam evidências clínicas e radiológicas de doença óssea.¹¹ As principais complicações esqueléticas observadas são dor óssea, crises ósseas, falhas de remodelagem óssea, osteopenia e osteoporose, necrose avascular, osteoesclerose e lesões líticas.¹³ As crianças podem apresentar atraso no crescimento, na maturação esquelética e do início da puberdade.^{16,17}

Apesar de pouco notificado, em torno de 20%-40% das crianças com doença de Gaucher apresentam estatura abaixo do quinto percentil da curva de crescimento.¹² Pode haver envolvimento pulmonar, sob a forma de doença intersticial, consolidação alveolar ou lobar e hipertensão pulmonar,¹¹ e anormalidades nas imunoglobulinas séricas, provocando oligogamopatias e gamopatias monoclonais.^{5,7} Os tipos 2 e 3 da doença de Gaucher representam um *continuum* de envolvimento do sistema nervoso central com algumas características funcionais distintas.¹⁸ Nestas variantes ocorre acúmulo de glicosilceramida dentro dos neurônios.⁸ O tipo 2 tem prognóstico ruim, com morte prevista entre 9 e 11 meses de idade. Os pacientes classicamente apresentam alteração neurológica progressiva associada a sinais viscerais. O quadro clínico é homogêneo e caracteriza-se por degeneração do tronco cerebral de forma rápida, precoce e grave.^{8,18,19}

O tipo 3 apresenta-se entre a infância e a adolescência e, eventualmente, na vida adulta. Alguns pacientes têm doença neurológica de progressão lenta com convulsões generalizadas ou mioclônicas e comprometimento sistêmico leve. Outros têm envolvimento visceral e ósseo mais extenso e desenvolvimento precoce de anormalidades nos movimentos oculares, e raramente desenvolvem doença neurológica progressiva.^{8,18}

A doença de Gaucher pode ser diagnosticada através de achados morfológicos, dosagem enzimática e análise molecular.⁵ O diagnóstico morfológico é feito através da presença das células de Gaucher na amostra analisada, freqüentemente aspirado de medula óssea. No entanto, é insuficiente para confirmar o diagnóstico, pois células muito semelhantes, conhecidas como pseudo-células de Gaucher podem ser encontradas em várias outras doenças, como talassemia, leucemia granulocítica crônica e mieloma múlti-

plo.⁵ A demonstração da deficiência da atividade da β -glicosidase ácida é considerada o método mais eficiente para o diagnóstico.⁵ A atividade enzimática pode ser medida em leucócitos do sangue periférico e outras células nucleadas, usando substratos fluorescentes e seguindo seus derivados fluorescentes. O diagnóstico molecular, executado por técnica de reação em cadeia de polimerase dos fragmentos genômicos e detecção das mutações específicas, permite definir o genótipo²⁰ e pode ser útil na identificação de portadores (heterozigotos não-doentes) e no diagnóstico pré-natal, além de ter certo valor prognóstico.^{7,11}

A terapia de reposição enzimática (TRE) para a doença de Gaucher foi aprovada em 1991 pela Food and Drug Administration. A glicosilceramidase exógena, inicialmente extraída de placenta humana (alglucerase, Ceredase®, Genzyme Corporation, Cambridge, Massachusetts) foi substituída em 1994 pela forma recombinante (imiglucerase, Cerezyme®, Genzyme Corporation).^{7,8} Na última década, a TRE tornou-se o tratamento padrão para doença de Gaucher do tipo 1.²¹ Sabe-se que é geralmente bem tolerada, capaz de reverter anos de acúmulo de substrato e produz melhora clínica e de qualidade de vida para os doentes.^{21,22} A reversão do envolvimento celular pela TRE requer que quantidades suficientes de enzima sejam entregues às células e órgãos afetados.²³ Como o medicamento tem baixa penetração nos pulmões e ossos, e não atravessa a barreira hemato-encefálica, sua eficácia no tratamento destes órgãos e sistemas pode ser limitada ou apresentar resposta mais lenta.^{4,24} Na doença de Gaucher tipo 3, a TRE tem bons efeitos sobre as manifestações hematológicas, viscerais e esqueléticas, mas os resultados são inconsistentes em relação às manifestações neurológicas.^{25,26} Recentemente, foi aprovada no Brasil a terapia de redução de substrato com miglustate (Zavesca®; Actelion Pharmaceuticals, Allschwill, Suíça) para o tratamento da doença de Gaucher tipo 1. O miglustate inibe reversivelmente a síntese de glicosilceramida e reduz o acúmulo do substrato intracelular. Tem sido indicado como opção terapêutica para pacientes entre de 18 e 70 anos com manifestações leves a moderadas e sem risco de novas complicações ósseas e que tenham restrições ao uso da TRE.²⁷⁻²⁹

O objetivo deste estudo é avaliar a resposta à terapia de reposição enzimática dos pacientes com doença de Gaucher tipo 1 do estado de São Paulo tratados entre 1992 e 2005, tendo como parâmetros a anemia, a trombocitopenia, a hepatomegalia, a esplenomegalia, a dor óssea e a baixa estatura através da análise do banco de dados cooperativo internacional Gaucher Registry.³⁰

Casuística e Método

Foram analisados 148 pacientes com doença de Gaucher tipo 1 matriculados no Gaucher Registry e que estavam ou estiveram em acompanhamento nos diversos centros de tratamento do Estado de São Paulo entre junho de 2001 e outubro de 2005, período em que foram feitas as coletas de dados. A Tabela 1 apresenta os critérios de inclusão e exclusão utilizados.

Tabela 1. Critérios de inclusão e exclusão

Critérios de inclusão	Critérios de exclusão
Diagnóstico confirmado de doença de Gaucher por pelo menos dois dos seguintes métodos: morfológico, enzimático e molecular	Diagnóstico de doença de Gaucher não confirmado
Doença de Gaucher tipo 1	Doença de Gaucher tipo 2 ou 3
Tratamento com alglucerase ou imiglucerase por no mínimo 24 meses	Tratamento com alglucerase ou imiglucerase por menos de 24 meses
Acompanhamento clínico e laboratorial por no mínimo 24 meses	Acompanhamento clínico e laboratorial por menos de 24 meses
Presença de no mínimo duas medidas, sendo uma delas a basal, para pelo menos um dos parâmetros avaliados	Ausência de registro dos parâmetros clínicos e laboratoriais ou registro de apenas uma medida ou ausência de medida basal
Assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	Não assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

As informações sobre os pacientes foram coletadas de seus prontuários médicos de forma retrospectiva e prospectiva à matrícula dos mesmos no Gaucher Registry, utilizando-se os formulários padrão do banco de dados.³⁰ Todos os pacientes, ou seus responsáveis legais, assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido antes da inclusão no estudo. O diagnóstico foi estabelecido por pelo menos dois métodos: (1) morfológico, (2) enzimático e (3) molecular. As análises morfológicas foram realizadas nos diversos centros de tratamento. As dosagens de atividade da β -glicosidase em sangue periférico e/ou fibroblastos foram realizadas, na grande maioria, no Laboratório de Referência de Erros Inatos do Metabolismo do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.³¹ As análises das mutações foram realizadas no Laboratório de Genética Molecular do Instituto de Biociências da Universidade de São Paulo, pela extração do DNA em amostras de mucosa bucal.³²

Os critérios para tratamento com TRE foram baseados em consensos internacionais e nacionais e variaram ao longo do tempo de acompanhamento. Assim, foram utilizados o Consenso dos Coordenadores Regionais dos Estados Unidos do International Collaborative Gaucher Group,^{33,34} o Protocolo Clínico e as Diretrizes Terapêuticas para Doença de Gaucher³⁵ e o Consenso Brasileiro para tratamento da doença de Gaucher pelo Grupo Brasileiro de Estudos em Doença de Gaucher e outras Doenças de Depósito Lisossômico

(GBDDL).³⁶ De 1992 a junho de 2002, foi usado o Consenso Americano; de junho de 2002 ao final de 2003, o Protocolo do Ministério da Saúde, e, após, o Consenso Brasileiro do GBDDL.

Foram avaliados os seguintes parâmetros: dose do medicamento, anemia, trombocitopenia, esplenomegalia, hepatomegalia, estatura e dor óssea. A Tabela 2 apresenta os parâmetros utilizados para definição de presença de alterações laboratoriais e clínicas. A baixa estatura foi avaliada apenas em pacientes na faixa etária pediátrica, ou seja, idade menor ou igual a 16 anos no momento da inclusão no Gaucher Registry. Calculou-se o Z-score da estatura, de acordo com o programa para análise de dados antropométricos SISCREs.³⁷ Os pacientes foram avaliados ao término de dois anos de tratamento, tendo realizado uma avaliação clínica e laboratorial pré-tratamento e quatro avaliações de acompanhamento, nos meses 6, 12, 18 e 24 (± oito semanas).

Foi formado banco de dados a partir banco original do Gaucher Registry, de acordo com os critérios de inclusão e exclusão, utilizando-se o Microsoft® Office Excel 2003. A análise estatística foi realizada com o Epi Info® para Windows® e incluiu análise descritiva das características sociodemográficas, clínicas e laboratoriais da população na

fase pré-tratamento e a evolução temporal dos parâmetros clínicos e laboratoriais após o início do tratamento. Os dados pré-tratamento foram utilizados como referência para análise do efeito do tratamento ao longo do tempo. Comparou-se a média ou proporção de cada um dos parâmetros nos meses 6, 12, 18 e 24 com os valores pré-tratamento ou do período de acompanhamento imediatamente anterior. Para comparação entre os diferentes momentos de acompanhamento utilizou-se o teste de χ^2 , com nível de significância de 0,05.

Resultados

População

Dos 148 pacientes em tratamento para doença de Gaucher no estado de São Paulo, apenas noventa preenchi- am os critérios de inclusão: doença de Gaucher tipo 1, pelo menos 24 meses de tratamento com terapia de reposição enzimática e de acompanhamento clínico e laboratorial, presença de, no mínimo, duas medidas, sendo uma delas a basal, para pelo menos um dos parâmetros avaliados e assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. A idade ao diagnóstico variou de 1 a 55 anos, com média de 11,8 anos (desvio-padrão – 10,83 anos). A idade à primeira infusão variou de 2 a 55 anos, com média de 16,9 anos (desvio-padrão – 13,57 anos). A maioria dos pacientes era do sexo feminino, 61 (67,8%), e de etnia não-branca, 56 (62,2%). Vinte e dois (24,4%) pacientes realizaram esplenectomia total antes do início do tratamento.

Análise descritiva

Antes do início do tratamento, 40 (50,0%) pacientes apresentavam anemia, 47 (58,8%) trombo-

citopenia, 76 (97,4%) hepatomegalia, 59 (96,7%) esplenomegalia, 19 (46,3%) baixa estatura e 44 (62,0%) dor óssea (Tabela 3). A esplenectomia prévia não apresentou relação estatisticamente significativa com anemia e reduziu a chance de trombocitopenia. Nem todos os pacientes tinham informações disponíveis para avaliação concomitante de todos os parâmetros (Tabela 3).

A dose média de alglucerase ou imiglucerase foi de 35 U/kg a cada duas semanas e manteve-se estável durante os 24 meses de acompanhamento. A mediana da dose também manteve-se estável no período avaliado, variando de 30 a 32,5U/kg/2 semanas (Tabela 4). Em todos os intervalos analisados o número de pacientes que reduziu a dose da medicação foi maior que o número de pacientes que aumentou a dose. No entanto, as médias de redução das doses sempre foram menores que as médias dos aumentos, o que explica a manutenção das doses médias ao longo do tempo.

Tabela 2. Parâmetros para definição de alterações laboratoriais e clínicas

	Até 2 anos	> 2 a 12 anos	> 12 anos		Geral
			Homens		
			Mulheres		
Anemia (hemoglobina)	<9,5g/dl	< 10,5g/dl	< 12 g/dl	< 11 g/dl	
Trombocitopenia	---	---	---	---	< 120.000/mm
Esplenomegalia	---	---	---	---	Exame físico ou
Hepatomegalia	---	---	---	---	método de imagem
Dor óssea	---	---	---	---	Relato do paciente
Estatura (Z-score)	---	---	---	---	< percentil 5

Tabela 3. Distribuição de freqüência dos dados clínicos e laboratoriais pré-tratamento de pacientes com doença de Gaucher tipo 1 acompanhados no estado de São Paulo de 1992-2005 (n=90)

	Não		Sim		Total¥
	n	%	n	%	
Anemia	40	50,0%	40	50,0%	80
Trombocitopenia	33	41,3%	47	58,8%	80
Hepatomegalia	2	2,6%	76	97,4%	78
Esplenomegalia*	2	3,3%	59	96,7%	61
Baixa estatura (percentil < 5)**	22	53,7%	19	46,3%	41
Dor óssea	27	38,0%	44	62,0%	71

*foram excluídos os pacientes esplenectomizados;
 **incluídos apenas pacientes até 16 anos de idade no momento do início do tratamento;
 ¥ número de pacientes que apresentavam informações disponíveis para cada parâmetro

Tabela 4. Doses de alglucerase ou imiglucerase (U/kg/2 semanas) em diferentes momentos do tratamento de pacientes com doença de Gaucher tipo 1 acompanhados no estado de São Paulo de 1992-2005 (n=90)

	Dose	Mediana	Média	Desvio-padrão	N*
Basal	6 a 62	31	36,0	14,7	90
6 meses	16 a 62	30	34,9	13,0	88
12 meses	9 a 60	30	35,4	13,2	87
18 meses	8 a 60	31	36,3	13,8	85
24 meses	9 a 62	32,5	36,6	14,2	90

* número de pacientes com dose da enzima reportada no prontuário em cada momento do tratamento

Análise temporal

Observou-se melhora de todos os parâmetros avaliados ao longo de dois anos de tratamento. A recuperação da anemia e da trombocitopenia aconteceu principalmente nos primeiros seis meses de tratamento (Figura 2). Após seis meses de tratamento o percentual de pacientes com anemia estabilizou. Em relação à trombocitopenia, houve diminuição progressiva do percentual de pacientes até o 18º mês, mas sem significância estatística. Ocorreram seis novos casos de anemia e sete de trombocitopenia ao longo do acompanhamento.

A esplenomegalia e a hepatomegalia mantiveram-se estáveis nos primeiros 12 meses de tratamento, apresentando redução significativa de seu percentual entre o 12º e o 18º mês de tratamento. Não se observou diferença entre o percentual de pacientes com esplenomegalia ou hepatomegalia entre o mês 18º e 24º (Figura 3). Não foram observados novos casos de esplenomegalia ao longo do acompanhamento. Observou-se apenas um novo caso de hepatomegalia no 24º mês de tratamento.

A frequência da baixa estatura foi avaliada em 41 crianças e adolescentes que apresentavam até 16 anos de

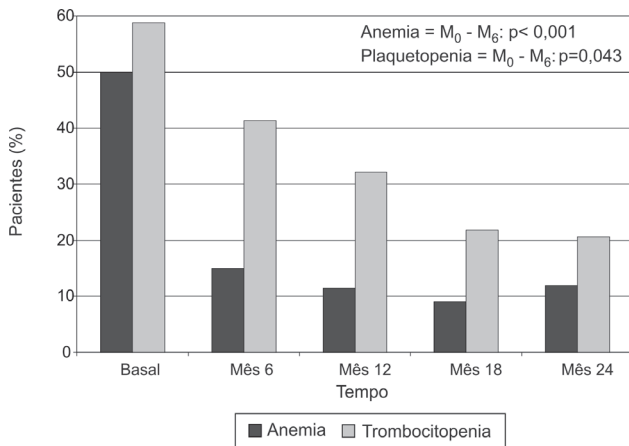


Figura 2. Análise temporal da anemia e trombocitopenia em pacientes com doença de Gaucher tipo 1 acompanhados no estado de São Paulo de 1992-2005 (n=90)

idade no momento do início do tratamento. Houve redução estatisticamente significativa da ocorrência de baixa estatura, comparando-se os percentuais da avaliação basal e do 18º mês. Apesar de observar-se diminuição progressiva ao longo do tempo, não houve diferença estatisticamente significativa entre os outros intervalos de acompanhamento (Figura 4).

Também houve redução dos casos de dor óssea ao longo do tratamento. A redução foi estatisticamente significativa nos primeiros seis meses de tratamento. Apesar de observar-se diminuição progressiva da ocorrência de dor óssea até o 18º mês de acompanhamento, não houve diferença estatisticamente significativa nos outros intervalos de tempo (Figura 5). Foram observados sete novos casos de dor óssea ao longo do tratamento.

Devido a modificações do protocolo de tratamento do pacientes no período analisado, principalmente no que diz respeito à dose recomendada de alglucerase ou imiglucerase,

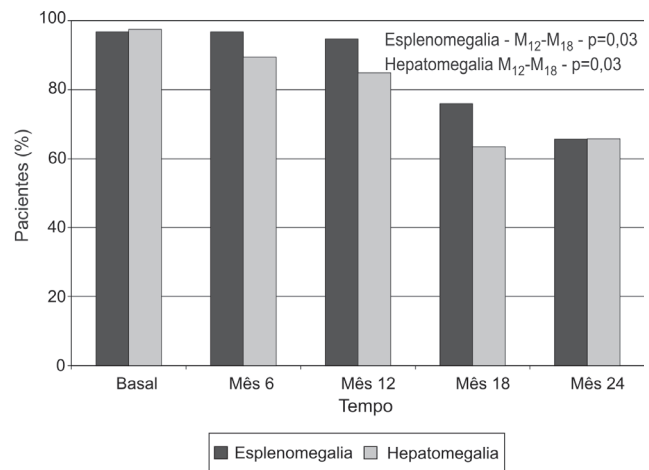


Figura 3. Análise temporal da esplenomegalia e hepatomegalia em pacientes com doença de Gaucher tipo 1 acompanhados no estado de São Paulo de 1992-2005 (n=90)

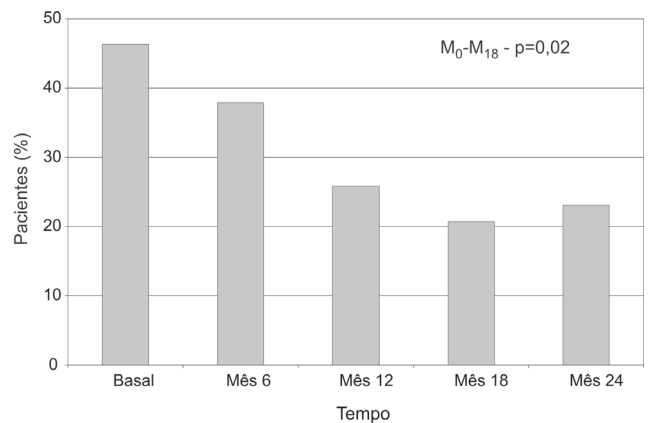


Figura 4. Análise temporal de baixa estatura em pacientes com doença de Gaucher tipo 1 acompanhados no estado de São Paulo de 1992-2005 (n=41)

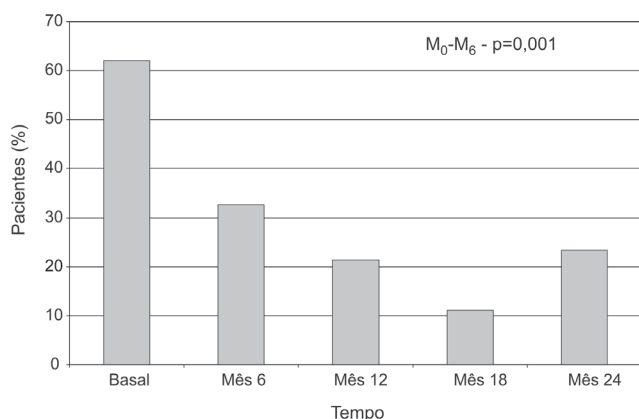


Figura 5. Análise temporal de dor óssea em pacientes com doença de Gaucher tipo 1 acompanhados no estado de São Paulo de 1992-2005 (n=90)

não foi possível correlacionar a dose da medicação com a resposta terapêutica dos pacientes.

Discussão

A população de doentes de Gaucher do estado de São Paulo, da mesma forma como no mundo inteiro, é constituída na sua grande maioria por pacientes com a variante não-neuropática ou do tipo 1.³⁸ Na população estudada de São Paulo houve predomínio no sexo feminino, embora não haja explicação pela natureza da herança genética envolvida.³⁹ A classificação étnica dos pacientes brasileiros é complexa devido às diferentes miscigenações ocorridas nas famílias desde os tempos da colonização. Em São Paulo, a maioria dos pacientes é composta por não-brancos. Apesar da doença do tipo 1 ser muito freqüente entre os judeus Ashkenazi,⁴⁰ nesta amostra estudada nenhum paciente apresentava esta origem, por isso esta classificação étnica não foi utilizada. A hepatomegalia e/ou esplenomegalia foi quase universal, e pelo menos metade apresentava anemia e/ou trombocitopenia e dor óssea. Estas são as manifestações que mais freqüentemente levam ao diagnóstico de doença de Gaucher I de acordo com a literatura.⁴

O diagnóstico precoce e a possibilidade de tratamento com a terapia de reposição enzimática podem impedir, ou ao menos minimizar, as chances de complicações irreversíveis, principalmente com relação ao envolvimento esquelético.⁴¹ Até hoje não há um consenso mundial sobre qual o melhor esquema de dose de imiglucerase para tratar pacientes com doença de Gaucher do tipo 1. Grande parte das discussões gira em torno do aspecto financeiro gerado por estas terapias que usam alta tecnologia e são dispendiosas.^{42,43} O International Collaborative Gaucher Group recomenda doses iniciais entre 30 a 60 U/kg a cada duas semanas e redução escalonada para a manutenção com dose mínima entre 20 e 30 U/kg a cada duas semanas.^{44,45} Independentemente de consensos, nos últimos 15 anos, alguns centros de trata-

mento, em diferentes países, adotaram esquemas com doses baixas e tiveram boas respostas hematológicas e viscerais.⁴⁶⁻⁴⁸ Recentemente, um grande estudo conduzido na Alemanha e na Holanda, utilizando protocolos com doses altas (mediana de 80 U/kg a cada quatro semanas) e baixas (entre 15-30 U/kg a cada quatro semanas), respectivamente, para tratamento de pacientes adultos com doença de Gaucher tipo 1, mostrou que ambos os esquemas foram bons para melhorar as manifestações hematológicas e viscerais. No entanto, os pacientes que receberam doses altas tiveram decréscimo mais rápido e efetivo do marcador da quitotriosidase e melhora significativa da infiltração medular avaliada por ressonância nuclear magnética.⁴⁹ Para Zimran e colaboradores, responsáveis por um grande centro de tratamento de doentes de Gaucher, em que as doses baixas são aplicadas rotineiramente, tais achados não implicam necessariamente repercussão clínica para os pacientes, mas têm um alto impacto econômico entre os esquemas utilizados.⁵⁰ Beutler recomenda o uso de doses baixas (15 U/kg/mês) fracionadas em três infusões por semana, pois parece que desta forma a enzima encontra maior facilidade de ligar-se aos receptores dos macrófagos. A resposta a este esquema de dose parece ser um pouco inferior à obtida com 30 U/kg/mês.⁴³

A maioria dos autores concorda que, para o tratamento de crianças com doença de Gaucher tipo 1, a situação é diferente. Quando a doença manifesta-se na infância, implica progressão rápida dos sintomas e maior gravidade da doença, portanto seriam estes os pacientes elegíveis para doses maiores.^{43,44,51,52} Nestes casos, tanto o Consenso Americano como o Internacional recomendam doses iniciais de 30 a 60 U/kg a cada duas semanas.^{44,53}

No Brasil, alguns protocolos foram instituídos ao longo dos anos, de modo a orientar os médicos com relação à sua prescrição. Os primeiros casos de São Paulo começaram o tratamento seguindo o Consenso dos Coordenadores Americanos do International Collaborative Gaucher Group.³³ Pela necessidade de um protocolo brasileiro, em 2002, uma reunião de médicos de diversas especialidades e de diferentes partes do país criou o grupo intitulado GBDDL (Grupo Brasileiro de Estudos em Doença de Gaucher e outras Doenças de Depósito Lisossômico) para escrever o primeiro Consenso Brasileiro para Tratamento de Doença de Gaucher.³⁶ No mesmo período, o Ministério da Saúde lançou o Protocolo Clínico e as Diretrizes Terapêuticas para Doença de Gaucher.³⁵ Em comum, os três protocolos recomendam que doentes com manifestações graves devem receber maior quantidade de enzima que os menos sintomáticos e que todos os doentes devem ser monitorizados periodicamente para reavaliar a dose e eficácia da terapia. Os três protocolos diferem em relação à dose mínima para adultos e crianças.

Na amostra avaliada, os pacientes receberam reposição enzimática na dose média de 35 U/kg a cada duas semanas nos 24 meses de acompanhamento. Vários doentes tiveram as doses reduzidas ao longo deste tempo. Um dos moti-

vos foi o ganho ponderal tanto de crianças em fase de crescimento como de adultos. Doentes com visceromegalias de grandes proporções costumam apresentar aumento das taxas metabólicas basais e, com o tratamento e a redução das organomegalias, o gasto metabólico diminui e tendem a aumentar de peso.⁵ Além disto, durante o tempo em que os dados do estudo foram coletados, aconteceram mudanças nos protocolos de tratamento que impediram a correlação da evolução dos diversos parâmetros clínicos e laboratoriais com as doses do medicamento nos 24 meses de observação. Assim, um mesmo indivíduo chegou a receber doses altas, baixas e altas novamente neste curto espaço de tempo e foi pequeno o número de pacientes que seguiu algum esquema uniforme de dose.

A maioria dos pacientes recuperou-se da anemia e da trombocitopenia nos primeiros seis meses de tratamento e conseguiu manter-se estável. Ao final dos dois anos de acompanhamento, a frequência de anemia caiu para um quinto da porcentagem inicial e a trombocitopenia para um terço. Estes dados são compatíveis com os encontrados em uma população de 1.028 doentes de Gaucher apresentada pelo Gaucher Registry.⁴⁰

A avaliação das visceromegalias ficou restrita pela falta de exames de imagem com medidas volumétricas ao longo do tempo. Mesmo através do exame físico, os parâmetros utilizados por palpação foram diversos e inconstantes. Por estes motivos, a hepatomegalia e a esplenomegalia foram apresentadas de forma qualitativa e não quantitativa, o que não permitiu mensurar o grau de resposta das vísceras à terapia. Entretanto, observou-se regressão significativa da hepatomegalia em 34% dos casos e da esplenomegalia em 20% dos casos, após os 18 meses de tratamento. Os pacientes que não se recuperaram da anemia e da trombocitopenia até 18 meses de tratamento também mantiveram esplenomegalia até este período.

Na amostra analisada, 46% das crianças e adolescentes apresentavam baixa estatura ao início do tratamento. Esta frequência encontra-se de acordo ou até mesmo um pouco acima da descrita na literatura.^{12,41} Todos os pacientes com baixa estatura, tanto inicial como no acompanhamento, também apresentavam hepatoesplenomegalia no mesmo período. Alguns autores apontam que as crianças com doença de Gaucher que apresentam retardo do crescimento costumam ter envolvimento visceral importante.^{38,54} O retardo de crescimento representa um "biomarcador" da extensão da doença, ou seja, reflete o grau de comprometimento metabólico.^{12,16} Em dois anos de tratamento com esquemas de doses diversos, observou-se que a frequência de baixa estatura caiu para a metade. Alguns autores mostram que há melhor resposta e normalização do crescimento com doses entre 60 a 120 U/kg a cada quatro semanas e que o mesmo não ocorre com doses baixas.⁵⁴ No entanto, a idade em que o paciente inicia o tratamento também tem fundamental importância. Os doentes que começam o tratamento na fase pré-puberal têm

melhor resposta que aqueles que o fazem já na puberdade.¹⁶ Na amostra avaliada, a maioria dos casos com baixa estatura ao início do tratamento encontrava-se com idade igual ou inferior a 10 anos, portanto com maiores chances de recuperação.

A frequência de dor óssea após 24 meses de tratamento caiu para um terço da apontada inicialmente. Muitos doentes apresentaram dor crônica decorrentes de seqüelas de lesões ósseas prévias ao tratamento. Da mesma forma como descrito na literatura, o tratamento conseguiu até minimizar, mas não abolir por completo a queixa algica e as limitações físicas de vários pacientes.^{55,56} Mesmo assim, neste estudo, 30% dos casos obtiveram melhora da dor já nos primeiros seis meses de acompanhamento, e aos 18 meses apenas 11% referiam dor, refletindo o efeito benéfico da terapia.

São diversos os fatores que podem interferir na resposta à TRE na doença de Gaucher do tipo 1. Este estudo mostrou melhora na maioria dos parâmetros utilizados na avaliação dos objetivos terapêuticos propostos pela comunidade científica internacional, com restrição na avaliação quantitativa das visceromegalias.³⁸ Deste modo, pode-se afirmar que, do grupo analisado, ao menos 88% atingiram os objetivos terapêuticos para anemia, 80% para trombocitopenia, 34% para hepatoesplenomegalia, 77% para baixa estatura e 76% para dor óssea após dois anos de terapia. Novos estudos são necessários para avaliar a resposta terapêutica em longo prazo, principalmente em relação às alterações ósseas e de estatura, que, devido à baixa penetração da imiglucerase no tecido ósseo, podem apresentar resposta mais tardia e lenta.

Abstract

Type 1 Gaucher's disease, the most common lysosomal storage disorder, is caused by an autosomal recessive deficiency of glucocerebrosidase that results in a pathologic accumulation of its substrate, glucocerebroside, in the cells of the monocyte/macrophage lineage mainly of the spleen, liver and bone marrow. The symptoms are heterogeneous and include hepatosplenomegaly, anemia, thrombocytopenia, bone marrow infiltration, and skeletal lesions. We evaluated the effects of enzyme replacement therapy (ERT) on anemia, thrombocytopenia, hepatosplenomegaly, growth retardation (children and adolescents) and bone pain among 90 patients with type 1 Gaucher's disease treated during 24 months in Sao Paulo State. Baseline signs and symptoms were anemia (50%), thrombocytopenia (59%), hepatomegaly (97%), splenomegaly (96%), growth retardation (46%) and bone pain (62%). The mean dose of ERT was 35 U/kg every two weeks. Reduction in anemia, thrombocytopenia and bone pain was greatest during the first six months of ERT and of hepatosplenomegaly and growth retardation within 18 months. Improvements were sustained by most of the patients during the follow-up. Within 24 months of ERT, therapeutic goals were achieved in at least 88% of patients with anemia, 80% with thrombocytopenia, 34% with hepatosplenomegaly, 77% with growth retardation and 76% with bone pain. Other studies are needed to evaluate the treatment

efficacy over a longer period, mainly for skeletal lesions and growth retardation, which may present a slower recovery due to low penetration of imiglucerase in bones. *Rev. bras. hematol. hemoter.* 2008;30(3):193-201.

Key words: Gaucher's Disease; glucosylceramide; imiglucerase; alglucerase; treatment efficacy.

Agradecimentos

Gostariamos de agradecer a colaboração dos médicos participantes do Gaucher Registry (ICGG) do estado de São Paulo: Gilda Porta, Ivo Pezzotti, Marco Benedetti, Eugênia Ubiali, Maria Inês Fernandes, Ana Martinelli, Marilene Ribeiro, João Bighetti, Tereza Cristina Bortolheiro, Jordana Fuzato, Alberto Farias, Ana Maria Martins, Doralice Tan, Maura Ikoma, Paulo Silveira, Eduardo Caçado, Vitória Pinheiro, Caio César Benetti-Filho, Isabeth Estevão, Soraya Hassan, e Guilherme Fonseca. Nossos agradecimentos também a Antonio Carlos de Castro Toledo Jr pela elaboração da metodologia e análise estatística do trabalho.

Os centros de tratamento de doença de Gaucher do estado de São Paulo envolvidos foram: HC-Faculdade de Medicina da USP, ICR-Faculdade de Medicina da USP, Escola Paulista de Medicina-Unifesp, Unicamp, Centro de Oncologia de Limeira, HC-Faculdade de Medicina de Marília, Hemocentro de Franca, Centro Boldrini, Hospital Amaral de Carvalho de Bauru, Santa Casa de Araçatuba e Santa Casa de São Paulo.

Referências Bibliográficas

- Fletcher J. Screening for lysosomal storage disorders - a clinical perspective. *J Inherit Metab Dis.* 2006;29(2-3):405-8.
- Aerts JM, Hollak C, Boot R, Groener A. Biochemistry of glycosphingolipid storage disorders: implications for therapeutic intervention. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2003;358(1433):905-14
- Ginzburg L, Kacher Y, Futerman AH. The pathogenesis of glycosphingolipid storage disorders. *Semin Cell Dev Biol.* 2004;15(4):417-31.
- Jmoudiak M, Futerman AH. Gaucher disease: pathological mechanisms and modern management. *Br J Haematol.* 2005;129(2):178-88.
- Beutler E, Grabowski G. Gaucher disease. In: Scriver C, Beaudet A, Sly W *et al.*, eds. *Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease.* New York: McGraw, 2001:3635-8.
- Zhao H, Keddache M, Bailey L, Arnold G, Grabowski G. Gaucher's disease: identification of novel mutant alleles and genotype-phenotype relationships. *Clin Gene.t* 2003;64(1):57-64.
- Germain DP. Gaucher's disease: a paradigm for interventional genetics. *Clin Genet.* 2004;65(2):77-86.
- Grabowski GA. Gaucher disease: lessons from a decade of therapy. *J Pediatr.* 2004;144(5 Suppl):S15-9.
- Jeyakumar M, Butters TD, Dwek RA, Platt FM. Glycosphingolipid lysosomal storage diseases: therapy and pathogenesis. *Neuropathol Appl Neurobiol.* 2002;28(5):343-57.
- Cox TM. Gaucher disease: understanding the molecular pathogenesis of sphingolipidoses. *J Inherit Metab Dis.* 2001;24(Suppl 2):106-21; discussion 87-8.
- Pastores G. Gaucher disease. *Gene Reviews* 2005; Disponível online em: <http://www.genetests.org>.
- Grabowski GA. Recent clinical progress in Gaucher disease. *Curr Opin Pediatr.* 2005;17(4):519-24.
- Incerti C. Gaucher disease: an overview. *Semin Hematol* 1995; 32(3 Suppl 1):3-9.
- Ludwig J. *Current methods of autopsy practice.* Philadelphia: WB Saunders, 1979.
- Gielchinsky Y, Elstein D, Hadas-Halpern I, Lahad A, Abrahamov A, Zimran A. Is there a correlation between degree of splenomegaly, symptoms and hypersplenism? A study of 218 patients with Gaucher disease. *Br J Haematol.* 1999;106(3):812-6.
- Kauli R, Zaizov R, Lazar L, *et al.* Delayed growth and puberty in patients with Gaucher disease type 1: natural history and effect of splenectomy and/or enzyme replacement therapy. *Isr Med Assoc J.* 2000;2(2):158-63.
- Bembi B, Ciana G, Mengel E, Terk MR, Martini C, Wenstrup RJ. Bone complications in children with Gaucher disease. *Br J Radiol.* 2002;75 Suppl 1:A37-44.
- Goker-Alpan O, Schiffmann R, Park JK, Stubblefield BK, Tayebi N, Sidransky E. Phenotypic continuum in neuronopathic Gaucher disease: an intermediate phenotype between type 2 and type 3. *J Pediatr.* 2003;143(2):273-6.
- Mignot C, Doummar D, Maire I, De Villemeur TB. Type 2 Gaucher disease: 25 new cases and review of the literature. *Brain Dev.* 2006;18(1):39-48.
- Ron I, Horowitz M. ER retention and degradation as the molecular basis underlying Gaucher disease heterogeneity. *Hum Mol Genet.* 2005;14(16):2387-98.
- Grabowski GA, Hopkin RJ. Enzyme therapy for lysosomal storage disease: principles, practice, and prospects. *Annu Rev Genomics Hum Genet.* 2003;4:403-36.
- Desnick RJ. Enzyme replacement and enhancement therapies for lysosomal diseases. *J Inherit Metab Dis.* 2004;27(3):385-410.
- Gieselmann V. Reversibility of cellular and organ pathology in enzyme replacement trials in animal models of lysosomal storage diseases. *Acta Paediatr Suppl.* 95(451):93-9.
- Futerman AH, Sussman JL, Horowitz M, Silman I, Zimran A. New directions in the treatment of Gaucher disease. *Trends Pharmacol Sci.* 2004;25(3):147-51.
- Pensiero S, Accardo A, Pittis MG, Ciana G, Bembi B, Perissutti P. Saccade testing in the diagnosis and treatment of type 3 Gaucher disease. *Neurology.* 2005;65(11):1837.
- Erikson A, Forsberg H, Nilsson M, Astrom M, Mansson JE. Ten years' experience of enzyme infusion therapy of Norrbottnian (type 3) Gaucher disease. *Acta Paediatr.* 2006;95(3):312-7.
- Cox TM. Substrate reduction therapy for lysosomal storage diseases. *Acta Paediatr Suppl.* 2005;94(447):69-75; discussion 57.
- Pastores GM, Barnett NL, Kolodny EH. An open-label, non-comparative study of miglustat in type I Gaucher disease: efficacy and tolerability over 24 months of treatment. *Clin Ther.* 2005;27(8):1215-27.
- Weinreb NJ, Barranger JA, Charrow J, Grabowski GA, Mankin HJ, Mistry P. Guidance on the use of miglustat for treating patients with type 1 Gaucher disease. *Am J Hematol.* 2005;80(3):223-9.
- Gaucher Registry: https://www.lsdregistry.net/gaucherregistry/hcp/understd/greg_hc_u_regoverview.asp, 2006.
- Michelin K, Wajner A, de Souza FT *et al.* Application of a comprehensive protocol for the identification of Gaucher disease in Brazil. *Am J Med Genet A.* 2005;136(1):58-62.

32. Rozenberg R, Fox DC, Sobreira E, Pereira LV. Detection of 12 new mutations in Gaucher disease Brazilian patients. *Blood Cells Mol Dis.* 2006;37(3):204-9.
33. Blue Cross and Blue Shield of Massachusetts Medical Policy. Alglucerase (Ceredase and Cerezyme) for Gaucher Disease. Boston (MA)1997.p12.
34. National Institutes of Health Technology Assessment Conference on Gaucher Disease. Gaucher disease: current issues in diagnosis and treatment. *JAMA.* 1996;275:548-553.
35. Secretaria de Assistência à Saúde. Portaria nº 449, de 8 de julho de 2002. Diário Oficial da Imprensa Nacional. República Federativa do Brasil, Brasília, DF. Nº 130, seção 1, 9 de julho de 2002.
36. Martins A, Lobo C, Sobreira E, *et al.* Tratamento da doença de Gaucher: um consenso brasileiro. *Rev Bras Hematol Hemoter.* 2003;25:89-95.
37. Morcilo A, Lemos-Marini S. SISCREs - Crescimento e Desenvolvimento: <http://siscre.com.br>, 2002.
38. Pastores GM, Weinreb NJ, Aerts H, *et al.* Therapeutic goals in the treatment of Gaucher disease. *Semin Hematol.* 2004;41(4 Suppl 5):4-14.
39. Sobreira E, Pires RF, Cizmarik M, Grabowski GA. Phenotypic and genotypic heterogeneity in Gaucher disease type I: A comparison between Brazil and the rest of the world. *Mol Genet Metab.* 2007; 90(1):81-6.
40. Weinreb NJ, Charrow J, Anderson HC, *et al.* Effectiveness of enzyme replacement therapy in 1028 patients with type 1 Gaucher disease after 2 to 5 years of treatment: a report from the Gaucher Registry. *Am J Med.* 2002;113(2):112-9.
41. Kaplan P, Anderson HC, Kacena KA, Yee JD. The clinical and demographic characteristics of nonneuronopathic Gaucher disease in 887 children at diagnosis. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2006; 160(6):603-8.
42. Beutler E. Enzyme replacement in Gaucher disease. *PLoS Med.* 2004;1(2):e21.
43. Beutler E. Lysosomal storage diseases: natural history and ethical and economic aspects. *Mol Genet Metab.* 2006;88(3):208-15.
44. Charrow J, Anderson HC, Kaplan P, *et al.* Enzyme replacement therapy and monitoring for children with type 1 Gaucher disease: consensus recommendations. *J Pediatr.* 2004; 144 (1): 112-20.
45. Anderson HC, Charrow J, Kaplan P, *et al.* Individualization of long-term enzyme replacement therapy for Gaucher disease. *Genet Med.* 2005;7(2):105-10.
46. Zimran A, Elstein D, Kannai R *et al.* Low-dose enzyme replacement therapy for Gaucher's disease: effects of age, sex, genotype, and clinical features on response to treatment. *Am J Med.* 1994;97(1): 3-13.
47. Cohen IJ, Katz K, Kornreich L, Horev G, Frish A, Zaizov R. Low-dose high-frequency enzyme replacement therapy prevents fractures without complete suppression of painful bone crises in patients with severe juvenile onset type I Gaucher disease. *Blood Cells Mol Dis.* 1998;24(3):296-302.
48. Beutler E. Dosage-response in the treatment of Gaucher disease by enzyme replacement therapy. *Blood Cells Mol Dis.* 2000;26(4): 303-6.
49. de Fost M, Hollak CE, Groener JE *et al.* Superior effects of high-dose enzyme replacement therapy in type 1 Gaucher disease on bone marrow involvement and chitotriosidase levels: a 2-center retrospective analysis. *Blood.* 2006;108(3):830-5.
50. Zimran A, Elstein D, Beutler E. Low-dose therapy trumps high-dose therapy again in the treatment of Gaucher disease. *Blood.* 2006;108(3):802-3.
51. Grabowski GA, Andria G, Baldellou A *et al.* Pediatric non-neuronopathic Gaucher disease: presentation, diagnosis and assessment. Consensus statements. *Eur J Pediatr.* 2004;163(2):58-66.
52. Vom Dahl S, Poll L, Di Rocco M *et al.* Evidence-based recommendations for monitoring bone disease and the response to enzyme replacement therapy in Gaucher patients. *Curr Med Res Opin.* 2006;22(6):1045-64.
53. Baldellou A, Andria G, Campbell PE *et al.* Paediatric non-neuronopathic Gaucher disease: recommendations for treatment and monitoring. *Eur J Pediatr.* 2004;163(2):67-75.
54. Kaplan P, Mazur A, Manor O *et al.* Acceleration of retarded growth in children with Gaucher disease after treatment with alglucerase. *J Pediatr.* 1996;129(1):149-53.
55. Giraldo P, Solano V, Perez-Calvo JI, Giralto M, Rubio-Felix D. Quality of life related to type 1 Gaucher disease: Spanish experience. *Qual Life Res* 2005;14(2):453-62.
56. Mankin HJ, Trahan CA, Barnett NA, Laughead J, Bove CM, Pastores GM. A questionnaire study for 128 patients with Gaucher disease. *Clin Genet* 2006;69(3):209-17.

Avaliação: Editor e dois revisores externos

Conflito de interesse: O programa do Gaucher Registry no Brasil recebe apoio da Genzyme do Brasil, que financia as despesas de viagens do médico coordenador, e não interfere nas decisões clínicas dos médicos participantes.

Recebido: 19/03/07

Aceito após modificações: 19/07/07