

UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESPÍRITO SANTO  
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
PROGRAMA DE PÓS GRADUAÇÃO EM MEDICINA

LAÍS BASTOS PESSANHA

**Ressonância magnética na avaliação do acometimento ósseo na  
doença de Gaucher tipo 1**

VITÓRIA

2016



LAÍS BASTOS PESSANHA

**Ressonância magnética na avaliação do acometimento ósseo na  
doença de Gaucher tipo 1**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Medicina da Universidade Federal do Espírito Santo (UFES), como requisito parcial para obtenção do título de Mestre Profissional em Medicina.

Orientador: Prof. Ricardo Andrade Fernandes de Mello.

VITÓRIA

2016

LAÍS BASTOS PESSANHA

**Ressonância magnética na avaliação do acometimento ósseo na  
doença de Gaucher tipo 1**

**Presidente da Banca (Orientador):**

Prof. Ricardo Andrade Fernandes de Mello

Professor Adjunto II do Departamento de Clínica Médica da Universidade Federal do Espírito Santo – UFES

**BANCA EXAMINADORA**

**Avaliador Externo:**

Dr. Paulo de Assis Melo

Professor associado de Farmacologia da Universidade Federal do Rio de Janeiro – Macaé.

**Suplente Externo:**

Dr. Richard Volpato

Médico Radiologista do Serviço de Diagnóstico por Imagem da Multiscan – Vitória.

**Avaliador Interno:**

Dr. Marcos Rosa Júnior

Professor adjunto de Radiologia da Universidade Federal do Espírito Santo – UFES

**Suplente Interno:**

Prof<sup>a</sup>. Dra. Ester Miyuki Nakamura Palácios

Professora Associada IV de Farmacologia da Universidade Federal do Espírito Santo – UFES

A Deus, meu melhor amigo, minha vida,  
quem guia meus passos e me faz ter  
certeza que nunca caminho sozinha.  
“Quando tudo se torna impossível aos  
olhos humanos, Deus mostra que para  
Ele não importam as circunstâncias, Ele  
fará o impossível acontecer.”

## **AGRADECIMENTOS**

Primeiramente agradeço a Deus por ser minha força, alívio, a quem serei eternamente grata pela oportunidade de hoje estar aqui. Aos meus pais e avós, meus exemplos, meus amores, que sempre acreditaram em mim, sempre confiaram no meu trabalho e estiveram presentes em cada momento, me proporcionando o melhor para que eu conseguisse realizar meus sonhos. À minha irmã, minha confidente e espelho, maior conselheira, pelo apoio mesmo quando distante. Ao meu namorado, por caminhar durante todos esses anos ao meu lado, me ajudando, cuidando e trazendo mais paz e felicidade aos meus dias. Aos meus familiares e amigos, que são os melhores pacientes e incentivadores da minha formação acadêmica. Ao meu orientador, Dr. Ricardo Mello, por toda paciência, amizade, competência e seriedade com que conduziu nosso trabalho. Ao Dr. Paulo Melo pela disponibilidade e companheirismo em se deslocar de tão longe para participar desse momento. Aos doutores Marcos Rosa, Richard Volpato e Dra. Ester pela gentileza em aceitarem o convite para participarem da banca. A toda equipe de técnicos da Radiologia e enfermagem, por todo empenho e auxílio, sempre com muito boa vontade, contribuindo para que nossos exames fossem realizados com excelência. Aos responsáveis pelo setor de Radiologia, Dr. Fernando Emerich e Dr. Rodrigo Moll, bem como radiologistas, preceptores e colegas de residência por todo apoio, conhecimento e por terem acreditado neste projeto e principalmente em mim. Aos profissionais da recepção e da limpeza por participarem dos “bastidores”, oferecendo um ambiente propício para que tudo fosse realizado com esmero. E finalmente, aos pacientes portadores da doença de Gaucher, que no anonimato foram os protagonistas e a motivação permanente deste estudo.

Sem vocês, nada disso teria saído do papel. Agradeço a Deus por ter colocado cada um de vocês na minha vida. Obrigada! E que este seja apenas o primeiro de muitos outros encontros e trabalhos de sucesso que ainda faremos juntos!

## RESUMO

A doença de Gaucher (DG) foi a primeira doença de armazenamento lisossomal relatada e é a lipidose mais encontrada em todo mundo. Ocorre devido à deficiência hereditária do funcionamento da enzima lisossomal glucocerebrosidase. Tal carência leva ao acúmulo deste glicolípido principalmente no fígado, baço e medula óssea. Nesta última, pode levar a osteopenia, lesões líticas, fraturas patológicas, dor óssea crônica, crises e infartos ósseos, que tendem a repercutir a longo prazo na qualidade de vida dos pacientes acometidos. Foi realizado estudo descritivo e transversal que avaliou alterações ósseas pela ressonância magnética dos pacientes com DG tipo I, utilizando o método *Bone Marrow Burden* (escore BMB), relacionando-o com o volume esplênico e a qualidade de vida. Foram avaliados 18 pacientes, sendo 8 do gênero masculino e 10 do gênero feminino, com média de idade 38,2 anos (17-70 anos). Foram detectadas complicações ósseas em 9 pacientes: infarto ósseo bilateral (6 pacientes), necrose avascular da cabeça femoral (2 pacientes) e necrose avascular da cabeça femoral concomitantemente a infarto ósseo unilateral (1 paciente). Houve correlação significativa de todos os escores BMBs (fêmur, coluna e total) com o volume esplênico. No entanto, nenhum dos BMBs apresentados teve relação significativa com o escore de qualidade de vida. O escore de qualidade de vida também não apresentou relação linear com o volume esplênico. O escore BMB, mostrou-se como um bom método para estimar o envolvimento ósseo e apresentou relação linear com o volume esplênico, demonstrando maior grau de comprometimento ósseo nos indivíduos com maior esplenomegalia. A qualidade de vida não se relacionou com o BMB ou com o volume esplênico, possivelmente relacionado ao caráter progressivo e indolente da DG, que determina alterações silenciosas e irreversíveis durante o curso da doença.

**Palavras-chave:** Doença de Gaucher. Doenças ósseas metabólicas. Esplenomegalia. Ressonância magnética. Qualidade de vida.

## ABSTRACT

Gaucher disease (GD) was the first reported lysosomal storage disease and is the most common lipidosis diagnosed worldwide. It is caused by an inherited deficiency of the lysosomal enzyme glucocerebrosidase, that leads to the accumulation of glycolipid mainly in liver, spleen and bone marrow. In the latter, it can lead to osteopenia, lytic lesions, pathologic fractures, chronic bone pain, bone crisis and bone infarcts, that on long-term tend to reflect in quality of life of affected patients. A descriptive and cross sectional study was conducted to assess bone changes by magnetic resonance imaging of patients with type I GD, using the method *Bone Marrow Burden* (BMB), relating it with the spleen volume and the quality of life. The study population comprised 18 patients, 8 male and 10 female, and the average age was 38.2 years (17-70 years). There were bone complications in 9 patients: bilateral bone infarction (6 patients), avascular necrosis of the femoral head (2 patients) and avascular necrosis of the femoral head associated with unilateral bone infarction (1 patient). There were a significant relationship between all BMBs scores (femur, lumbar spine and total) with spleen volume. However, none of the presented BMBs had significant relation with quality of life score. Quality of life score did not show a linear relationship with spleen volume. BMB score proved to be a good method to estimate bone disease and demonstrated a linear relationship with the spleen volume. Quality of life was related neither to the BMB nor with spleen volume, probably related to the progressive and indolent nature of GD, which determines silent and irreversible changes during the course of the disease.

**Keywords:** Gaucher disease. Metabolic bone disease. Splenomegaly. Magnetic resonance. Quality of life.

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1</b> – Escore de Düsseldorf. ....	28
<b>Figura 2</b> – Imagens de RM da coluna lombar e fêmures demonstrando infiltração da medula óssea pela doença de Gaucher.....	44
<b>Figura 3</b> – Imagens de RM da coluna lombar demonstrando infiltração da medula óssea pela doença de Gaucher em paciente recém-diagnosticado. ....	45
<b>Figura 4</b> – Imagens de RM dos fêmures demonstrando infartos ósseos bilaterais..	46
<b>Figura 5</b> – Imagens de RM do quadril esquerdo demonstrando necrose avascular da cabeça femoral.....	47

## LISTA DE GRÁFICOS

<b>Gráfico 1</b> – Histograma BMB coluna demonstrando variação da pontuação BMB entre os pacientes do estudo. ....	48
<b>Gráfico 2</b> – Histograma BMB fêmur demonstrando sua variação entre os pacientes do estudo.....	49
<b>Gráfico 3</b> – Histograma BMB total demonstrando sua variação entre os pacientes do estudo. ....	50
<b>Gráfico 4</b> – Histograma do baço demonstrando sua variação volumétrica entre os pacientes do estudo. ....	51
<b>Gráfico 5</b> – Box-plot demonstrando valor aberrante da amostra.....	52
<b>Gráfico 6</b> – Histograma SF-36 demonstrando sua variação entre os pacientes do estudo. ....	53
<b>Gráfico 7</b> – Gráfico do ajuste do modelo BMB coluna x volume esplênico. ....	55
<b>Gráfico 8</b> – Gráfico do ajuste do modelo BMB fêmur x volume esplênico.....	57
<b>Gráfico 9</b> – Gráfico do ajuste do modelo BMB total x volume esplênico .....	59

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1</b> – Escore BMB no fêmur .....	36
<b>Tabela 2</b> – Escore BMB na coluna lombar.....	38
<b>Tabela 3</b> – Características sócio-demográficas, clínicas e escores de avaliação.....	42
<b>Tabela 4</b> – Análise exploratória das variáveis.....	47
<b>Tabela 5</b> – Estatísticas do modelo de regressão BMB coluna x volume esplênico...54	
<b>Tabela 6</b> – Parâmetros estimados do modelo BMB coluna. ....	55
<b>Tabela 7</b> – Estatísticas do modelo de regressão BMB fêmur x volume esplênico ....	56
<b>Tabela 8</b> – Estatísticas do modelo de regressão BMB total x volume esplênico .....	58
<b>Tabela 9</b> – Parâmetros estimados do modelo BMB total .....	59
<b>Tabela 10</b> – Estatísticas do modelo de regressão SF-36 x volume esplênico .....	60
<b>Tabela 11</b> – Modelos de regressão dos BMB coluna, BMB fêmur e BMB total em relação ao volume esplênico .....	61

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

**BGA** – beta-glicosidase ácida

**BMB** – *Bone Marrow Burden*

**CCS** – Centro de Ciências da Saúde

**cm<sup>2</sup>** – centímetros quadrados

**cm<sup>3</sup>** – centímetros cúbicos

**DEQCT** – tomografia computadorizada quantitativa de dupla energia

**DG** – doença de Gaucher

**DMO** – densidade mineral óssea

**DNA** – ácido desoxirribonucleico

**DXA** – absorciometria por dupla emissão de raios-x

**EIM** – erros inatos do metabolismo

**FDA** – *Food and Drug Administration*

**HUCAM** – Hospital Universitário Cassiano Antônio Moraes

**IL** – interleucina

**mm<sup>3</sup>** – milímetros cúbicos

**NAV** – necrose avascular

**NIH** – *National Institutes of Health* (Instituto Nacional de Saúde)

**NV** – nascidos vivos

**QCSI** – método quantitativo de mudanças químicas pela imagem

**RM** – ressonância magnética

**ROI** – região de interesse

**SNC** – sistema nervoso central

**SSI** – índice de gravidade de sintomas

**TC** – tomografia computadorizada

**TRE** – terapia de reposição enzimática

**UFES** – Universidade Federal do Espírito Santo

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO .....</b>	<b>14</b>
<b>1.1 Doença de Gaucher.....</b>	<b>14</b>
<b>1.2 Tipos e classificação da doença de Gaucher .....</b>	<b>19</b>
<b>1.3 Doença de Gaucher e envolvimento esquelético .....</b>	<b>20</b>
<b>1.4 Métodos de imagem e doença de Gaucher.....</b>	<b>23</b>
1.4.1 Método quantitativo de mudanças químicas pela imagem (QCSI).....	24
1.4.2 Espectroscopia.....	25
1.4.3 Densitometria de dupla absorção dos feixes de raio-X (DXA).....	26
1.4.4 Tomografia computadorizada quantitativa de dupla energia (DEQCT) .....	27
1.4.5 Sistema de estadiamento Rosenthal.....	27
1.4.6 Escore de Düsseldorf .....	28
<b>1.5 Ressonância magnética e o escore BMB.....</b>	<b>29</b>
<b>1.6 Hipótese .....</b>	<b>30</b>
<b>1.7 Objetivos .....</b>	<b>31</b>
1.7.1 Objetivo geral .....	31
1.7.2 Objetivos específicos.....	31
<b>2 MÉTODOS .....</b>	<b>32</b>
<b>2.1 População estudada .....</b>	<b>32</b>
<b>2.2 Coleta dos dados .....</b>	<b>32</b>
<b>2.3 Protocolos para aquisição das imagens de RM .....</b>	<b>33</b>
<b>2.4 Avaliação volumétrica do baço .....</b>	<b>34</b>
<b>2.5 Interpretação dos exames .....</b>	<b>35</b>
<b>2.6 Análise estatística .....</b>	<b>40</b>

<b>3 RESULTADOS</b> .....	<b>41</b>
<b>3.1 Características gerais da amostra</b> .....	<b>41</b>
<b>3.2 Análise exploratória das variáveis do estudo</b> .....	<b>47</b>
3.2.1 BMB Coluna .....	48
3.2.2 BMB Fêmur .....	49
3.2.3 BMB Total.....	50
3.2.4 Baço. ....	51
<b>3.3 Relação entre as variáveis do estudo</b> .....	<b>54</b>
3.3.1 BMB coluna versus baço.....	54
3.3.2 BMB Fêmur versus baço .....	56
3.3.3 BMB total versus baço.....	58
3.3.4 Questionário de qualidade de Vida (SF-36) versus baço .....	60
<b>3.4 Resultados gerais entre os modelos apresentados</b> .....	<b>61</b>
<b>4 DISCUSSÃO</b> .....	<b>63</b>
<b>5 CONCLUSÃO</b> .....	<b>68</b>
<b>6 REFERÊNCIAS</b> .....	<b>69</b>
<b>APÊNDICE A – Questionário de entrevista e anamnese dos pacientes</b> .....	<b>75</b>
<b>APÊNDICE B – Versão Brasileira do Questionário de Qualidade de Vida SF-36</b> .....	<b>76</b>
<b>APÊNDICE C – Modelo do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido</b> .....	<b>80</b>
<b>APÊNDICE D – Roteiro de Laudo de Ressonância Magnética</b> .....	<b>82</b>
<b>ANEXO A – Autorização do Comitê de Ética em Pesquisa</b> .....	<b>84</b>
<b>ANEXO B – Autorização da Sociedade Americana de Radiologia para Utilização das Tabelas BMB</b> .....	<b>87</b>

<b>ANEXO C – Painel eletrônico do sistema de apresentação online veiculado pela Sociedade Européia de Radiologia.....</b>	<b>88</b>
<b>ANEXO D – Certificado de apresentação online do pôster eletrônico pela Sociedade Européia de Radiologia.....</b>	<b>98</b>
<b>ANEXO E – Artigo original publicado na Revista Brasileira de Radiologia com resultados preliminares da pesquisa .....</b>	<b>99</b>
<b>ANEXO F – Certificado de apresentação por meio de pôster eletrônico no XLIII Congresso Brasileiro de Radiologia e XVII Congresso Latinoamericano de Radiologia Pediátrica.....</b>	<b>103</b>

## 1 INTRODUÇÃO

### 1.1 Doença de Gaucher

Os erros inatos do metabolismo (EIM) resultam da falta de atividade de uma ou mais enzimas específicas ou defeitos no transporte de proteínas, e produzem manifestações em cada órgão, desde a vida fetal à geriátrica<sup>1,2</sup>. A incidência acumulativa internacional dos EIM é de 1:5000 dos recém-nascidos vivos<sup>1</sup>. A doença de Gaucher (DG), descrita pela primeira vez pelo médico francês Philippe Charles Ernest Gaucher, em 1882, é o erro inato do metabolismo de maior frequência no grupo das doenças de depósito lisossômico<sup>3</sup>.

A herança da doença é autossômica recessiva, portanto, existe risco de recorrência de 25% a cada gestação do casal de heterozigotos, e pode comprometer filhos de ambos os sexos<sup>3-6</sup>. É definida pela presença de dois alelos mutantes para o gene da beta-glicosidase ácida (BGA), uma hidrolase lisossômica localizada na região q21 do cromossomo<sup>5,7</sup>. A deficiência de atividade dessa enzima leva ao acúmulo de grandes quantidades de glicocerebrosídeos – um glicolípido – nos lisossomos das células de linhagem dos macrófagos, as chamadas células de Gaucher, que podem ser encontradas na medula óssea, fígado, baço e outros órgãos<sup>8,9</sup>. A DG ainda pode manifestar-se no sistema nervoso central (SNC) por acúmulo de metabólitos de glicosfingolípídios endógenos no tecido cerebral<sup>10,11</sup>. Os macrófagos repletos das inclusões do substrato têm à microscopia a aparência de “papel amassado” e são as chamadas células de Gaucher, que podem ser encontradas nos referidos órgãos<sup>1,7</sup>. Esse acúmulo perturba e inibe o funcionamento normal desses órgãos e tecidos, podendo causar danos irreparáveis.

As alterações genéticas responsáveis pela doença de Gaucher são, geralmente, mutações que resultam na substituição de um aminoácido por outro<sup>6,7</sup>. Há também inserções e deleções, assim como recombinações por *crossing over* com o pseudogene<sup>6</sup>. Desde a clonagem do gene da BGA em 1984, já foram identificadas inúmeras mutações, sendo as mais comuns a N370S e a L444P<sup>12</sup>. Quatro alelos (N370S, L444P, 84GG, IVS2+1) constituem a maioria das mutações que causam a doença, principalmente em judeus de origem Ashkenazi e mais idosos, em virtude de manterem a tradição de se casarem com pessoas do mesmo grupo étnico<sup>12,13</sup>.

A natureza multissistêmica das manifestações clínicas da doença é explicada pela infiltração progressiva das células de Gaucher nos órgãos e tecidos, nos quais estes macrófagos ingurgitados de lipídios são normalmente encontrados, ocasionando aumento e disfunção do baço e fígado, alterações funcionais da medula óssea e dano ósseo levando a infartos e fraturas<sup>14,15</sup>. Estudos recentes sugerem que as células de Gaucher armazenadas podem estimular um aumento na liberação de citocinas, tais como a interleucina IL-6, IL-10 e o fator de necrose tumoral, que podem, por sua vez, contribuir para a patogênese da doença<sup>16,17</sup>.

O diagnóstico da DG é estabelecido por teste bioquímico que demonstra a deficiência da atividade da enzima glicocerebrosidase nos leucócitos e fibroblastos da pele cultivados, com um resultado que geralmente expressa atividade 30% menor que a normal, de acordo com a referência utilizada pelo laboratório<sup>18,19</sup>. A quitotriosidase, uma enzima plasmática, geralmente encontra-se com atividade elevada nestes pacientes e pode ser utilizada como um método indireto que auxilia no diagnóstico e controle da resposta ao tratamento, diminuindo consideravelmente

após a reposição enzimática<sup>7,20,21</sup>. A demonstração de dois alelos mutantes do gene da glicocerebrosidase serve como confirmação do diagnóstico<sup>22</sup>. A biópsia de medula óssea foi muito utilizada para se determinar a presença de células de Gaucher, entretanto, as falsas células de Gaucher podem muitas vezes levar a diagnósticos errôneos, tais como leucemia mielóide crônica, leucemia mieloblástica, doença de Niemann-Pick, doença de Hodgkin e linfoma nodular centrocítico não-Hodgkin. Assim, para o diagnóstico, é imperativa a dosagem enzimática<sup>22,23</sup>.

O teste laboratorial que mede a atividade da glicocerebrosidase também pode fazer a identificação de pacientes heterozigotos para a DG<sup>4</sup>. Há uma considerável sobreposição de resultados da atividade enzimática entre indivíduos normais e carreadores (heterozigotos)<sup>24</sup>. A detecção de heterozigotos pela análise do DNA para mutações específicas é muito mais satisfatória e tem acurácia superior como forma de prevenção da DG<sup>24</sup>. O diagnóstico pré-natal pode ser feito para todos os tipos de DG com a medida da atividade da enzima BGA nas células do líquido amniótico e em amostras de vilosidades coriônicas<sup>14,25</sup>. Recorre-se a esta análise para identificar portadores naquelas famílias em que as mutações são conhecidas.

Atualmente a DG é reconhecida como um dos EIM que pode resultar em mortalidade perinatal. Hidropsia fetal e alterações de pele semelhantes à ictiose podem ser manifestações perinatais<sup>7,20,25</sup>. Sabe-se que a presença de determinados alelos está relacionada com o desenvolvimento de doença neurológica, portanto pode-se prever a gravidade da doença com o genótipo de ambos os pais<sup>26</sup>.

Até o início da década de 90, o tratamento da maioria dos pacientes sintomáticos era essencialmente de suporte clínico, envolvendo o uso de analgésicos para o alívio da dor óssea e transfusões sanguíneas para a anemia<sup>2,27</sup>. O tratamento cirúrgico com esplenectomia total ou parcial estava indicado para os casos de hepatoesplenomegalia volumosa (síndrome da ocupação abdominal com comprometimento cardiopulmonar mecânico)<sup>28</sup>. Para os problemas esqueléticos com limitação da atividade, eram utilizados os procedimentos ortopédicos como a artroplastia<sup>29</sup>. O transplante de medula óssea era a única forma de possibilitar o fornecimento de enzima com atividade normal ao paciente com DG, através do recebimento de célula progenitora hematopoiética que daria origem a macrófagos e genes derivados com função normal. No entanto, era uma opção terapêutica para pacientes de risco selecionados com doença rapidamente progressiva<sup>1,13</sup>.

A reposição enzimática foi proposta pela primeira vez em 1966 para o tratamento da DG<sup>1,2</sup>. A primeira experiência clínica com glucocerebrosidase purificada não modificada e derivada de placenta humana aconteceu em 1974 no *National Institutes of Health* (NIH)<sup>2</sup>. Entretanto, o seguimento com este preparado foi inconsistente, porque a enzima não modificada era absorvida principalmente pelos hepatócitos e não por macrófagos<sup>30</sup>.

Com os avanços tecnológicos, em 1990 foi realizado o primeiro teste com glucocerebrosidase modificada de carboidrato, derivada de placenta humana e que tinha os macrófagos como alvo, a alglucerase (Ceredase®)<sup>31</sup>. A partir de então foi possível demonstrar respostas clínicas animadoras para estes tipos de pacientes.

Em pacientes anêmicos, a concentração de hemoglobina aumentou a partir dos

primeiros meses de terapia enzimática. Igualmente, foi observado aumento de plaquetas em pacientes esplenectomizados com trombocitopenia. A diminuição da visceromegalia foi geralmente observada após seis meses de tratamento, com um decréscimo médio de aproximadamente 20 a 25% do excesso do volume hepático. A dor óssea diminuiu gradualmente, mas as anormalidades ósseas ao raio-X responderam lentamente. A RM mostrou uma diminuição do envolvimento ósseo<sup>31</sup>.

Muitos progressos foram feitos no campo da biologia molecular da DG e cientistas desenvolveram, a partir da técnica do DNA recombinante, uma forma de enzima, a imiglucerase (Cerezyme®), capaz de suprir a produção em grandes quantidades, pois o derivado de placenta humana tinha um limite de fornecimento<sup>32</sup>. Desde 1991, o tratamento baseado na terapia de reposição enzimática (TRE) tem-se mostrado seguro e efetivo na doença não-neuropática (tipo 1)<sup>33</sup>. Entre 1997 e 1998 o tratamento foi substituído para a nova enzima. Testes clínicos com a enzima recombinante indicaram eficácia comparável ou superior à enzima derivada de placenta<sup>32,34</sup>. No Brasil, o primeiro paciente foi tratado em 1994, quando o medicamento foi aceito pelo *Food and Drug Administration* (FDA) dos Estados Unidos da América<sup>32</sup>.

Há consenso internacional de que a DG assintomática não é por si só indicação da TRE<sup>30</sup>. No Brasil, a Secretaria de Assistência à Saúde, pela portaria nº 708 de 25 de outubro de 2010, estabeleceu um Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para o tratamento da DG e para a liberação da enzima imiglucerase<sup>35</sup>. Segundo este protocolo, os pacientes que apresentarem todos os critérios maiores e pelo menos um dos critérios menores, será incluído para tratamento com a TRE.

Em relação aos critérios maiores, é necessário que os pacientes tenham o diagnóstico de DG tipo 1 ou 3 confirmado pela demonstração de redução significativa da atividade da enzima BGA em leucócitos ou fibroblastos, ou através de diagnóstico molecular. No caso do paciente apresentar a forma clínica tipo 3, deve-se excluir a possibilidade dos sinais neurológicos serem manifestações de outra doença (por exemplo, paralisia cerebral por hipóxia perinatal). No caso do paciente apresentar a forma clínica tipo 1, deve-se encontrar manifestações clínicas da própria doença (anemia, plaquetopenia, hepatoesplenomegalia ou comprometimento ósseo, desde que não atribuíveis a outras causas). Além disso, os pacientes devem apresentar pelo menos um dos critérios considerados menores: anemia, plaquetopenia (número de plaquetas igual ou menor que  $50.000/\text{mm}^3$ ), hepatoesplenomegalia cinco vezes o tamanho normal, sinais radiológicos de envolvimento esquelético, comprometimento de outros órgãos, sintomas gerais incapacitantes e alterações na curva de crescimento das crianças<sup>35</sup>.

## **1.2 Tipos e classificação da doença de Gaucher**

A DG é classificada em três tipos (1, 2 e 3), tendo como base a presença e gravidade do envolvimento neurológico.

A DG tipo 1, ou forma não-neuropática, tem idade de início para o aparecimento de sinais e sintomas clínicos bastante variável, afetando tanto crianças como adultos<sup>26,36</sup>. Apresenta-se tipicamente com hepatomegalia, esplenomegalia e hiperesplenismo com leucopenia, trombocitopenia e anemia. O quadro é ainda associado a fadiga, cansaço, plenitude gástrica pós-prandial e retardo de

crescimento em crianças<sup>13</sup>. O acúmulo de glicocerebrosídeo na medula óssea leva a osteopenia, lesões líticas, fraturas patológicas, dor óssea crônica, crises ósseas e infartos<sup>37,38</sup>. A progressão do quadro é, em geral, lenta ou variável, e a sobrevida pode ser normal, na dependência da gravidade das complicações. É descrita também uma maior incidência de tumores ósseos nos pacientes com DG<sup>38</sup>. DG tipo 1, a mais comum, representa mais de 95% de todos os casos de DG em crianças e adultos, com uma incidência de um para cada 40.000 a 60.000 nascidos vivos (NV), de progressão variável e mais frequente entre judeus Ashkenazi<sup>4,13</sup>.

A DG tipo 2, ou forma neuropática aguda, afeta lactentes com 4 a 5 meses de idade e compromete cérebro, baço, fígado e pulmões<sup>7</sup>. O quadro neurológico é grave, com múltiplas convulsões, hipertonia, apneia e progressivo retardo mental<sup>39</sup>. Sua incidência é de um para cada 100.000 NV, com distribuição pan-étnica. A evolução é rápida, com morte nos primeiros dois anos de vida, em geral pelo envolvimento pulmonar<sup>39</sup>.

A DG tipo 3, ou forma neuropática crônica, afeta crianças e adolescentes, com idade de início variável, mas em geral compromete a faixa etária pré-escolar. Tende a acometer cérebro, baço, fígado e ossos. A evolução do quadro neurológico é variável, mas menos grave que o do tipo 2<sup>23,39</sup>.

### **1.3 Doença de Gaucher e envolvimento esquelético**

Envolvimento esquelético é visto em cerca de 70 a 100% dos pacientes com DG tipo 1 e DG tipo 3 e, frequentemente, estes se encontram assintomáticos<sup>40</sup>. A gravidade do envolvimento ósseo e a taxa de progressão variam consideravelmente na DG,

mas esta é geralmente mais agressiva em pacientes que se apresentam com sintomas durante a infância<sup>15</sup>. Osteopenia, osteonecrose, osteosclerose, fratura patológica e colapso vertebral podem estar associados com a DG<sup>41</sup>. A patogênese das alterações ósseas pode resultar de aumento da reabsorção óssea causada por células de Gaucher. Compressão vascular devido ao aumento da pressão intra-óssea ou oclusão por trombose ou embolia contribuem para a formação de lesões ósseas focais<sup>42</sup>.

A doença óssea pode não refletir a doença em outros órgãos, podendo ocorrer patologia esquelética grave progressiva em pacientes com envolvimento visceral e hematológico menor ou inexistente<sup>43,44</sup>. O envolvimento ósseo é a mais debilitante característica da DG1: em quase todos os pacientes, o acometimento esquelético varia entre osteopenia leve com sintomas mínimos para doença óssea de maior grau de acometimento, tais como infartos ósseos, osteonecrose ou fraturas<sup>45</sup>.

Postula-se que a infiltração da medula óssea na doença de Gaucher provoque uma diminuição da fração de lipídios local. Isso porque a massa total de lipídios é menor do que o normal devido ao deslocamento dos adipócitos ricos em triglicerídeos por células de Gaucher<sup>15</sup>. Estes dados corroboram um modelo de um processo dinâmico de alterações da medula óssea em que a fração de gordura é inversamente proporcional à quantidade de células de Gaucher na medula óssea, refletindo assim a gravidade do envolvimento medular<sup>40,43</sup>.

O acúmulo de glicocerebrosídeo no sistema retículo-endotelial (fígado, baço e medula óssea) resulta em múltiplas manifestações clínicas tais como

hepatoesplenomegalia, anemia, trombocitopenia e incapacidade músculo-esquelética<sup>23</sup>. O fenótipo é caracterizado por hepatoesplenomegalia indolor, infiltração da medula óssea por macrófagos ingurgitados por células de Gaucher, bem como seus danos secundários resultantes do acometimento ósseo, caracterizados por desequilíbrio entre osteoblastos e osteoclastos (por defeito em sua regulação parácrina), hiperesplenismo com hemoglobina baixa, queda dos níveis de plaquetas e glóbulos brancos<sup>5,6</sup>.

A infiltração da medula óssea é a anormalidade esquelética principal da DG<sup>46</sup>. O osso é um tecido vivo que é continuamente renovado por meio de um processo de remodelação, em que os osteoclastos tendem a reabsorver o tecido ósseo antigo e os osteoblastos estabelecem osso novo, levando cerca de uma década para toda a massa óssea ser renovada em um adulto<sup>47</sup>. Na DG, esse processo de remodelação / reabsorção do componente mineral ósseo é mediado por citocinas liberadas localmente que chegam até a circulação sistêmica, ocasionando dentre seus efeitos, osteoporose (levando a maior predisposição de fraturas patológicas)<sup>18</sup>. As células de Gaucher estão diretamente envolvidas no processo de reabsorção, considerando que a produção do fator ativador de osteoclastos é mediada por macrófagos secretores de prostaglandinas, e macrófagos circundados por células de Gaucher produzem citocinas pró-inflamatórias e outros componentes. As alterações locais provocadas pela infiltração da medula óssea, muitas vezes resultam em necrose, esclerose, lesões líticas e fraturas<sup>16</sup>.

Os marcadores humorais do metabolismo ósseo clinicamente mais úteis para avaliação pelo soro e urina, são os de reabsorção (por exemplo: cálcio urinário,

telo-peptídeo-carboxiterminal do colágeno tipo I, hidroxiprolina, piridinolina e deoxipiridinolina)<sup>48</sup>. Sugere-se que estes marcadores possam desempenhar um papel no controle da resposta óssea no processo de TRE, particularmente em conjunto com os diferentes métodos de imagem<sup>49</sup>.

Fatores genéticos desempenham um papel importante, porém não determinante, no desenvolvimento e envolvimento músculo-esquelético em pacientes com DG. Entre os pacientes com ascendência judaica Ashkenazi, as quatro mutações N370S, 84GG, L444P e IVS2+1, representam pelo menos 90% dos casos sintomáticos<sup>50</sup>.

#### **1.4 Métodos de imagem e doença de Gaucher**

Uma variedade de técnicas tem sido utilizada para avaliar e quantificar o grau de envolvimento esquelético pela DG por métodos de imagem, incluindo radiografia convencional, tomografia computadorizada (TC), RM e cintilografia óssea. Novas técnicas qualitativas e aplicações quantitativas vêm sendo testadas na DG, como densitometria de duplo feixe de raios-X (DXA), TC quantitativa, técnicas quantitativas de RM como a espectroscopia, bem como outros métodos semi-quantitativos como o escore *Bone Marrow Burden* (BMB)<sup>51</sup>.

Atualmente, a RM tem sido o método de escolha em adultos para avaliar o esqueleto na DG devido à sua alta resolução espacial e tecidual para a avaliação da medular óssea, com elevada sensibilidade na detecção de patologias tanto focais quanto

difusas, tais como o infarto agudo do osso, traumatismo, necrose avascular, infecção e a infiltração de células de Gaucher na medula<sup>51,52</sup>.

A radiografia convencional pode mostrar padrão osteoporótico, bem como revelar pequenas erosões corticais bem definidas associadas a um córtex rarefeito, e entalhe endosteal com áreas osteolíticas de permeio. No entanto, sua limitação técnica não fornece subsídios suficientes para avaliação da extensão do envolvimento ósseo e medular<sup>17,53</sup>. Diferentemente dos raios-X, a RM permite avaliar a infiltração progressiva da medular óssea por células de Gaucher, detectando complicações precoces, como alterações precursoras de osteonecrose. É, portanto, considerada o padrão ouro para avaliação dos pacientes com DG<sup>54</sup>.

O espectro de manifestações clínicas na DG e seu imprevisível processo de evolução requerem o desenvolvimento de um modelo de avaliação preditor de prognóstico, que inclua a necessidade de TRE. Sistemas quantitativos e semi-quantitativos de pontuação foram desenvolvidos para esta finalidade, bem como avaliando também uma série de outras doenças de depósito<sup>55</sup>.

#### 1.4.1 Método quantitativo de mudanças químicas pela imagem (QCSI)

O método quantitativo de mudanças químicas pela imagem (QCSI) consiste em um método de quantificação das alterações da medula óssea em pacientes com DG que avaliam o grau de acometimento ósseo e a resposta à TRE. É um método semelhante ao DIXON, porém modificado, que quantifica o teor de gordura na medula óssea utilizando diferenças de frequência de ressonância da gordura e da água (3,3 ppm)<sup>52</sup>. Por conseguinte, detecta a fração de substituição da fração

adiposa que ocorreu na DG. Os resultados obtidos com este método correlacionam-se bem com a atividade da DG e a resposta à TRE.

Estudos utilizando QCSI na DG têm focado nas alterações encontradas na medula óssea vertebral, uma vez que seu acometimento é mais homogêneo, comprometendo uma região fixa, e pelo fato da coluna vertebral apresentar medula vermelha em atividade<sup>56</sup>. Tais características têm se mostrado bastante suscetíveis a mudanças, tanto por infiltração pelas células de Gaucher, quanto por outras doenças hematológicas de depósito. Tal como acontece com todos os métodos quantitativos baseados em RM, suas vantagens incluem natureza não invasiva e sua capacidade de aferição axial da medula óssea<sup>40</sup>. Além disso, os resultados fornecidos por este método são altamente reprodutíveis. Suas limitações convergem para o fato de utilizar uma tecnologia não amplamente disponível, não utilizar sequências de RM padrão (embora sejam fáceis de implementar), e necessitar obrigatoriamente de um técnico experiente e de um radiologista especialista a fim de obter resultados confiáveis<sup>19</sup>.

#### 1.4.2 Espectroscopia

A espectroscopia é um método que detecta alterações relativas à concentração de gordura na medula óssea e fornece uma medida quantitativa mais direta de sua composição, sendo menos suscetível à influência de outros fenômenos (como T1 e T2\*)<sup>57</sup>. O primeiro passo deste método é determinar a razão de gordura/ teor de água para metáfise e epífise, utilizando as diferenças de frequência protônica pela RM. Este método requer a colocação cuidadosa do voxel de modo a evitar áreas de

alteração óssea irreversível<sup>57</sup>. Inicialmente espectroscopia de medula óssea foi usada para avaliação de leucemia, mas sua aplicação tem permanecido limitada. Em um pequeno estudo desenvolvido na Escola Keck da Universidade de Medicina da Califórnia, demonstrou que a relação gordura / água encontrada na metáfise e epífise era significativamente menor nos pacientes com DG, quando comparado a pacientes normais<sup>52</sup>. No entanto, o valor desta técnica para avaliação de doença óssea clinicamente relevante em pacientes com DG ainda é desconhecido.

#### 1.4.3 Densitometria de dupla absorção dos feixes de raio-X (DXA)

A DXA quantifica a densidade mineral óssea (DMO) medindo a atenuação dos feixes de raio-X com correção para atenuação das partes moles. Esta técnica é amplamente utilizada na avaliação da DMO em pacientes com osteoporose, bem como nos pacientes com DG<sup>53</sup>. A osteopenia generalizada pode ser medida em comparação com a DMO de pacientes saudáveis pareados por idade e sexo<sup>58</sup>. Os escores Z em pacientes com DG tendem a ser mais baixos do que os encontrados em indivíduos saudáveis. Além disso, a gravidade da osteopenia nestes pacientes correlaciona-se com outros indicadores de gravidade da doença, tais como esplenomegalia e hepatomegalia<sup>13</sup>. A DXA pode ser utilizada para monitorização da DMO após início de TRE, embora as alterações levem vários anos para serem detectadas. O uso deste método nos pacientes com DG tem valor limitado, uma vez que as áreas de necrose avascular, infarto ósseo ou colapso do corpo vertebral, podem determinar uma falsa leitura<sup>43</sup>.

#### 1.4.4 Tomografia computadorizada quantitativa de dupla energia (DEQCT)

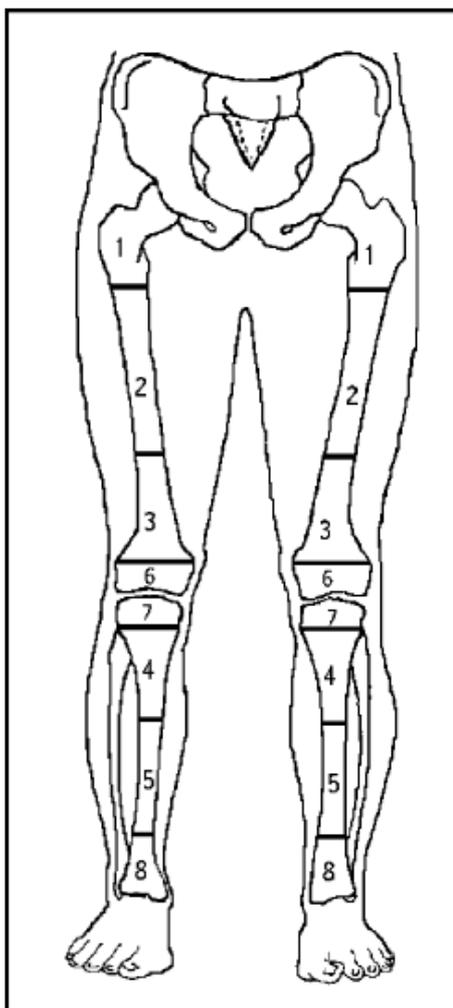
A TC quantitativa de dupla energia (DEQCT) é outro método utilizado para medir a DMO. Tal como acontece com a DXA, os valores obtidos neste método são comparados a valores padrões estabelecidos para indivíduos saudáveis<sup>29</sup>. A perda de osso trabecular pode ser um melhor indicador de osteopenia. A maior vantagem em relação à DXA, é sua capacidade de diferenciação de osso trabecular e cortical. No entanto, DEQCT não é recomendado, pois expõe os pacientes a níveis muito mais elevados de radiação<sup>42</sup>.

#### 1.4.5 Sistema de estadiamento Rosenthal

Consiste em um sistema de estadiamento semi-quantitativo desenvolvido por Rosenthal *et al*, em que 11 locais de infiltração da medula óssea por células de Gaucher nas extremidades inferiores são numerados. Este sistema baseia-se na distribuição centrífuga da disseminação da doença nas epífises e apófises<sup>19</sup>. A pontuação é estabelecida pela área anatômica de número mais elevado que demonstrou envolvimento pela RM. Este sistema de pontuação, entretanto, mostrou-se menos sensível do que outros métodos que avaliam a medula óssea da coluna lombar<sup>42</sup>.

#### 1.4.6 Escore de Düsseldorf

Consiste em um sistema de avaliação por RM em que as áreas anatômicas de medula óssea alterada recebem uma pontuação. As áreas que apresentam um número mais alto de envolvimento servem como uma medida de gravidade da doença (figura 1)<sup>40,42</sup>.



**Figura 1** – Escore de Düsseldorf: escore anatômico das extremidades inferiores para a quantificação e localização das anormalidades da medula óssea<sup>42</sup>.

Um estudo desenvolvido no Instituto de Radiologia da Universidade Heinrich-Heine situada em Düsseldorf, demonstrou que dos 63 pacientes com DG, 98% apresentaram menor intensidade de sinal pela RM nas zonas 1 e 2 do fêmur, 88% na zona 3 do fêmur, 74% nas zonas 4 e 5 da tíbia, 39% nas zonas 6 e 7, e 36% na zona 8 da tíbia. Esta descoberta confirma estudos anteriores que mostram que as epífises dos joelhos são poupadas na maioria dos pacientes com DG<sup>42</sup>. Esse sistema de pontuação sofre os mesmos problemas com sensibilidade que o sistema Rosenthal, no entanto ele teve boa correlação com sintomas de gravidade da doença. A pontuação em 13 pacientes com necrose avascular da cabeça femoral foi de 7,8, enquanto que em 49 pacientes sem a necrose, a pontuação foi de 5,6<sup>42</sup>.

### **1.5 Ressonância magnética e o escore BMB**

As complicações ósseas da DG são geralmente progressivas e têm um curso clínico imprevisível. O uso de métodos de imagem para pacientes com DG não deveria ser restrito para o diagnóstico diferencial de complicações esqueléticas, mas ser executado a intervalos regulares para monitorização clínica<sup>17</sup>.

O escore BMB é o único sistema de pontuação que considera tanto o esqueleto axial quanto o apendicular. De fato é uma combinação de escores do esqueleto periférico (fêmures) e esqueleto axial (coluna lombar), baseado em duas características: intensidade de sinal das áreas alteradas e extensão do envolvimento da doença<sup>11,38,60</sup>.

Na DG, a característica predominante da medula óssea infiltrada na RM é baixa intensidade de sinal nas imagens ponderadas em T1, T2 e T2\*. Ocasionalmente pode-

se encontrar um aumento na intensidade do sinal nas imagens ponderadas em T2, que pode refletir doença ativa na medula óssea, tal como osteonecrose ou infarto. Além disso, tem sido mostrado que a DG tende a comprometer as estruturas ósseas a partir da metadiáfise, invadindo posteriormente epífise e apófise<sup>61</sup>.

O método BMB incorpora interpretação visual da intensidade de sinal e a localização geográfica da doença nas imagens convencionais de RM da coluna lombar e fêmures, e as suas respectivas pontuações, levando a um total máximo de 16 pontos (sendo oito avaliados nos fêmures e oito na coluna lombar)<sup>61</sup>.

## **1.6 Hipótese**

Para delineamento deste trabalho foi levantada a hipótese de que as alterações ósseas identificadas pela RM na coluna lombar e fêmures, apresentariam relação com o volume esplênico e repercussão sobre a qualidade de vida dos pacientes com DG tipo 1.

## **1.7 Objetivos**

### **1.7.1 Objetivo geral**

Avaliar de maneira semi-quantitativa, por meio de técnicas convencionais de RM, as alterações presentes na coluna lombar e fêmures de pacientes com DG tipo 1, correlacionando-as ao escore de qualidade de vida e ao volume esplênico.

### **1.7.2 Objetivos específicos**

Correlacionar os escores BMB total e seus segmentos (fêmures e coluna lombar) com o escore de qualidade de vida obtido por meio da Versão Brasileira do Questionário de Qualidade de Vida (SF-36).

Correlacionar os escores BMB com o volume esplênico.

Correlacionar o volume esplênico com o escore de qualidade de vida (SF-36).

## **2 MÉTODOS**

### **2.1 População estudada**

Foram avaliados pacientes com DG tipo 1 atendidos no ambulatório do setor de Hematologia do Hospital Universitário Cassiano Antônio Moraes (HUCAM) da Universidade Federal do Espírito Santo (UFES), Brasil, de todas as idades, que compareceram para atendimento e recrutados consecutivamente, que aceitaram participar da pesquisa.

O diagnóstico de DG tipo 1 foi confirmado pela mensuração da atividade da glucocerebrosidade em leucócitos. Nenhum paciente foi excluído da pesquisa.

### **2.2 Coleta dos dados**

Os dados foram coletados no período de 21 de fevereiro de 2014 a 17 de outubro de 2014.

Os indivíduos responderam algumas perguntas relacionadas aos dados pessoais, sócio-demográficos e clínicos durante a entrevista e anamnese (APÊNDICE A). Posteriormente, ainda no mesmo dia, foi aplicada a Versão Brasileira do Questionário de Qualidade de vida SF-36 (APÊNDICE B), adaptado para a língua portuguesa. O questionário abordava 11 itens englobados em 8 escalas: capacidade funcional, aspectos físicos, aspectos emocionais, dor, estado geral da saúde,

vitalidade, aspectos sociais, saúde mental e uma questão de avaliação comparativa entre as condições de saúde atuais e de um ano atrás.

Todos os participantes receberam e assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido (APÊNDICE C). O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Centro de Ciências da Saúde (CCS), sob o número 537.456 (ANEXO A).

### **2.3 Protocolos para aquisição das imagens de RM**

Os exames foram realizados em equipamento de RM de 3T modelo Achieva (Philips, Netherlands, The Best), sem a administração endovenosa do meio de contraste paramagnético. Foram adquiridas as seguintes sequências:

Coluna lombar: TSE T2 no plano sagital (TR/TE, 2927/120; largura de banda, 397,7 Hz; espessura de corte, 4 mm; número médio de excitações, 3; matriz, 320 x 320; campo de visão, 27 cm<sup>2</sup>; espaçamento, 4:1 mm), TSE T1 no plano sagital (TR/TE, 344/11; largura de banda, 308,8 Hz; espessura de corte, 4 mm; número médio de excitações, 2; matriz, 320 x 320; campo de visão, 27cm<sup>2</sup>; espaçamento, 4:1 mm).

Fêmures: TSE STIR no plano coronal (TR/TE, 3352/120; tempo de inversão, 160 ms; largura de banda, 293,2 Hz; espessura de corte, 7 mm; número médio de excitações, 2; matriz, 390 x 313; campo de visão, 31 cm<sup>2</sup>; espaçamento, 7:1 mm), TSE T1 no plano coronal (TR/TE, 621/11; largura de banda, 275,6 Hz; espessura de

corte, 7 mm; número médio de sinais, 2; matriz, 392 x 157; campo de visão, 31 cm<sup>2</sup>; espaçamento, 7:1 mm).

Antes da realização do exame foi explicado aos pacientes o procedimento a que seriam submetidos, enfatizando a importância de sua compreensão e colaboração durante a execução. Os exames foram realizados com os pacientes em decúbito dorsal, em posição estática, sendo orientados a não executarem nenhum movimento durante a aquisição das imagens.

#### **2.4 Avaliação volumétrica do baço**

Volume esplênico (expresso em centímetros cúbicos) foi medido por um traçado sobre o contorno do baço através de seleção manual das regiões apropriadas de interesse (ROI), respeitando os contornos esplênicos e excluindo vasos de grande porte e grandes fissuras a partir de imagens do abdome, que foram adquiridas com a seguinte sequência:

Baço: TSE T2 obtidas no plano axial (TR/TE, 1800/90; largura de banda, 320 Hz; espessura de corte, 7 mm; número médio de excitações, 2; matriz, 320 x 320; campo de visão, 39 cm<sup>2</sup>; espaçamento, 7:1 mm).

Foi usado o software Osirix (Fundação Osirix, Genebra, Suíça) para traçar o contorno e calcular o volume.

## 2.5 Interpretação dos exames

Todos os exames de RM foram interpretados por dois radiologistas especialistas em radiologia osteoarticular, sem o conhecimento dos dados clínicos dos pacientes envolvidos, utilizando um roteiro de laudo para sua avaliação pormenorizada (APÊNDICE D).

Foi aplicada a pontuação BMB descrita por Maas et al., por ser o único método que avalia simultaneamente a medula óssea axial e periférica (fêmures e coluna lombar), e que baseia-se em duas características: a intensidade do sinal das áreas acometidas e a extensão do envolvimento.

**Avaliação do fêmur:** A intensidade do sinal da medula óssea identificada nas imagens ponderadas em T1 e T2, foi classificada comparativamente à intensidade de sinal do tecido celular subcutâneo, utilizando a pontuação adotada por Maas. et al. (tabela 1).

Tabela 1 – Escore BMB no fêmur

A: Intensidade de sinal na RM		
Sequência de RM	Intensidade de sinal *	Pontuação
T2	Hiperintenso	2
T2	Levemente hiperintenso	1
T2	Isointenso	0
T2	Levemente hipointenso	1
T2	Hipointenso	2
T2	Tipo misto	3
T1	Levemente hiperintenso ou isointenso	0
T1	Levemente hipointenso	1
T1	Hipointenso	2
B: Locais de acometimento		
Extensão		Pontuação
Diáfise		1
Epífise/apófise proximal		2
Epífise distal		3

\*Em relação à intensidade de sinal do tecido subcutâneo.

Nota - A maior pontuação BMB significa envolvimento mais grave da medula óssea.

Adaptado com permissão de Maas M, van Kuijk C, Stoker J, et al. 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*2003;229:554-61<sup>38</sup>.

Os níveis de intensidade de sinal foram classificados como hiperintenso, discretamente hiperintenso, isointenso, discretamente hipointenso e hipointenso. Na DG, quanto menor a intensidade de sinal detectada, maior o grau de infiltração medular óssea e conseqüentemente maior substituição do conteúdo gorduroso da medula óssea por células de Gaucher. Em casos muito graves, um padrão misto de

intensidade de sinal é visto nas extremidades com zonas de alta e baixa intensidade de sinal, especialmente nas imagens ponderadas em T2. Por outro lado, as zonas de maior intensidade de sinal, refletem complicações agudas tais como infarto, edema ou crises ósseas<sup>44</sup>.

Em nosso estudo houve três locais de acometimento no fêmur: diáfise, epífise/apófise proximais e epífise distal.

***Avaliação da coluna lombar:*** As imagens ponderadas em T1 foram avaliadas usando um disco intervertebral hígido como referência para isointensidade de sinal. A intensidade de sinal da medula óssea nas imagens ponderadas em T2, foi avaliada pela utilização da gordura pré-sacral como referência de normalidade para isointensidade de sinal. Também foi graduado o padrão de infiltração (irregular ou difuso) no interior do corpo vertebral (tabela 2).

Tabela 2 – Escore BMB na coluna lombar

A: Intensidade de sinal na RM		
Sequência de RM	Intensidade de sinal *	Pontuação
T2	Hiperintenso	2
T2	Levemente hiperintenso	1
T2	Isointenso	0
T2	Levemente hipointenso	1
T2	Hipointenso	2
T1	Levemente hiperintenso	0
T1	Isointenso	1
T1	Levemente hipointenso	2
T1	Hipointenso	3
B: Locais de acometimento		
Distribuição		Pontuação
Esparsa		1
Difusa		2
Envolvimento da gordura na região da veia basivertebral		3

\*Em relação à intensidade de sinal de um disco intervertebral sadio.

Nota - A maior pontuação BMB significa envolvimento mais grave da medula óssea.

Adaptado com permissão de Maas M, van Kuijk C, Stoker J, et al. 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*2003;229:554-61<sup>38</sup>.

Quando a RM é utilizada na graduação de anormalidades de natureza hematológica maligna, é feita uma distinção entre padrões de infiltração da medula óssea na coluna lombar. O padrão de infiltração irregular visto na DG consiste em áreas de medular óssea anormal (baixa intensidade de sinal nas imagens ponderadas em T1 e T2). No padrão difuso, a medula óssea é completamente substituída (nas imagens

ponderadas em T1, a medula óssea é hipointensa ou isointensa ao disco intervertebral). O padrão difuso é considerado um reflexo da fase mais avançada da doença. Além disso, notou-se a ausência de gordura na região da veia basivertebral. O desaparecimento da gordura em volta da veia basivertebral (veia que se insere dorsalmente ao corpo vertebral) é descrito como o primeiro sinal de invasão da medula óssea nas doenças malignas. Este achado também é encontrado em pacientes com DG, sendo utilizado como parâmetro no sistema de pontuação BMB<sup>38</sup>.

A pontuação da coluna lombar e fêmur pelo escore BMB então é adicionada, levando a um total máximo de 16 pontos (sendo oito avaliados nos fêmures e oito na coluna lombar)<sup>61</sup>.

## 2.6 Análise estatística

Foi estudada a relação linear dos valores das variáveis: volume esplênico, BMB fêmur, BMB coluna, BMB total e escore de qualidade de vida. A normalidade da distribuição das variáveis foi avaliada pelos testes de Kolmogorov-Smirnov e Shapiro-Wilk. Uma análise de regressão linear foi usada para estimar os coeficientes angulares (B) entre o volume esplênico e os valores dos ensaios de BMB coluna, BMB fêmur, BMB total e o escore de qualidade de vida. Os dados foram analisados usando o software SPSS 20.0 (SPSS Inc., Chicago, Illinois) e  $p < 0,05$  foi considerado estatisticamente significativo.

### **3 RESULTADOS**

#### **3.1 Características gerais da amostra**

Foram analisados resultados de 18 pacientes e nenhum foi excluído da pesquisa.

Todos assinaram o termo de consentimento.

A tabela 3 mostra as características sócio-demográficas, clínicas, os escores de avaliação do BMB coluna, fêmur, total e a pontuação do questionário de qualidade de vida SF-36.

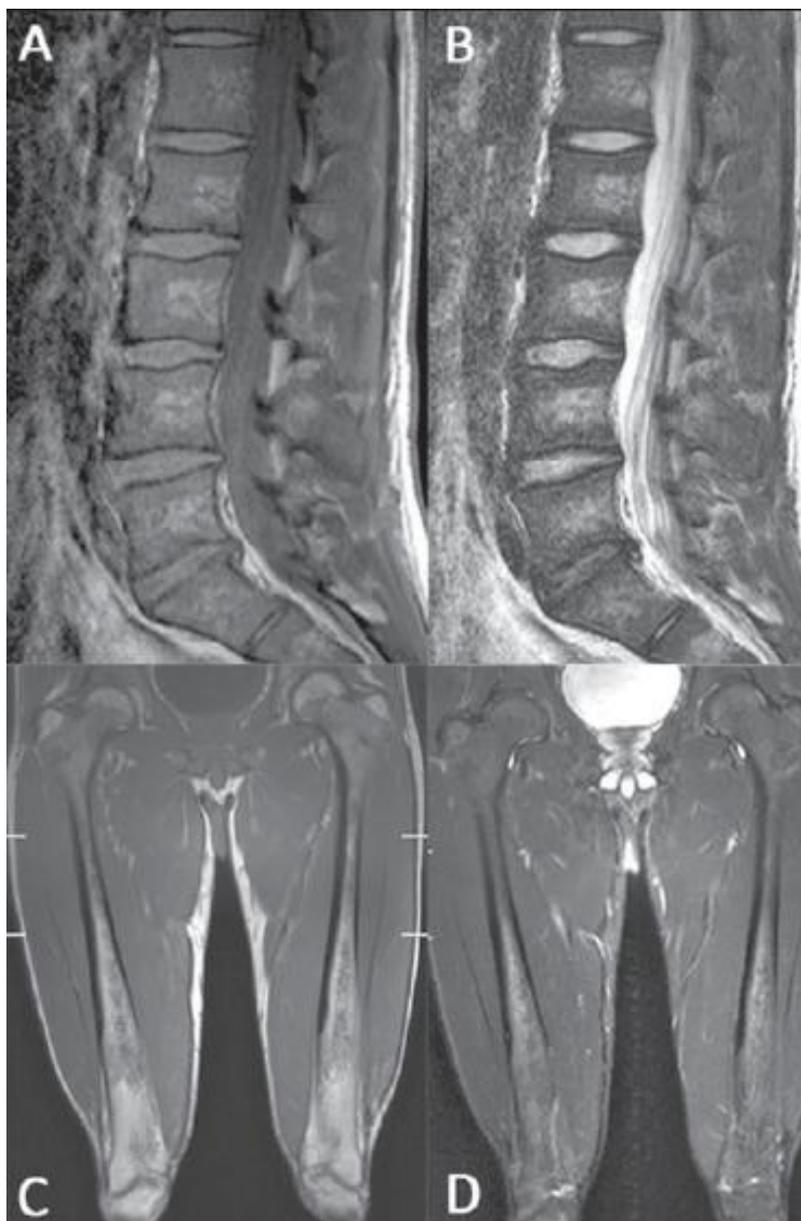
Tabela 3 – Características sócio-demográficas, clínicas e escores de avaliação

ID	Gênero	Idade (anos)	BMB Coluna	BMB Fêmur	BMB Total	Baço (cm <sup>3</sup> )	SF-36	Alterações ósseas
1	M	70	4	6	10	1.616	109,4	Infarto femoral bilateral
2	F	41	6	7	13	456	112,4	Infarto femoral bilateral
3	F	31	5	4	9	448	114,4	--
4	M	17	3	3	6	317	120,0	--
5	F	20	5	4	9	347	127,8	NAV cabeça femoral
6	M	30	6	4	10	1.231	120,6	NAV cabeça femoral
7	M	23	6	4	10	465	122,8	--
8	F	65	3	8	11	-	121,5	Infarto femoral unilateral e NAV cabeça femoral
9	M	40	6	8	14	-	118,8	Infarto femoral bilateral
10	F	61	5	6	11	323	105,4	Infarto femoral bilateral
11	F	32	6	6	12	801	93,8	--
12	F	24	7	4	11	1.341	112,2	Infarto femoral bilateral
13	F	28	7	6	13	2.323	121,0	Infarto femoral bilateral
14	M	27	7	6	13	7.450	108,5	--
15	M	27	4	2	6	218	114,3	--
16	F	54	4	4	8	118	100,0	--
17	F	50	4	0	4	78	120,5	--
18	M	18	5	2	7	386	106,5	--

BMB: Bone Marrow Burden score

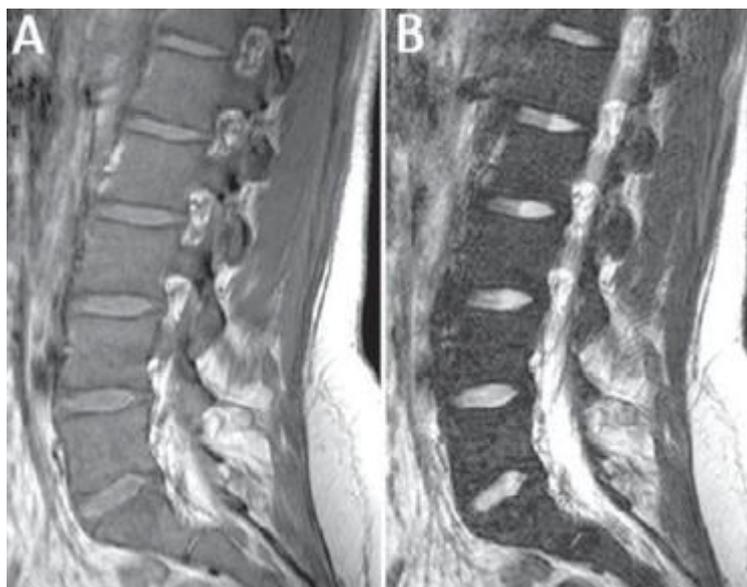
NAV: Necrose Avascular

A idade média dos pacientes foi de 38,2 anos (17-70 anos), sendo 8 do gênero masculino e 10 do gênero feminino. Dois pacientes eram esplenectomizados. Em relação às complicações ósseas, dos 18 pacientes avaliados, houve acometimento em 9 deles, conforme podemos observar nas figuras 2 e 3 .



**Figura 2** – Imagens de RM de um homem de 28 anos com doença de Gaucher. As sequências ponderadas em T1 (A) e T2 (B) da coluna lombar no plano sagital demonstram hipossinal da medular óssea em relação aos discos intervertebrais e gordura pré-sacral. O escore da intensidade do sinal foi 4 e para a distribuição foi 2, já que a gordura em torno das veias basivertebrais não foi substituída, levando a um escore BMB de 6 para a coluna lombar. As imagens no plano coronal ponderadas em T1 (C) e T2 (D) dos fêmures foram classificadas como escore 3 para a intensidade de sinal e 1 para extensão do envolvimento, uma vez que não foi detectada infiltração das epífises, resultando num escore BMB femoral de 4.

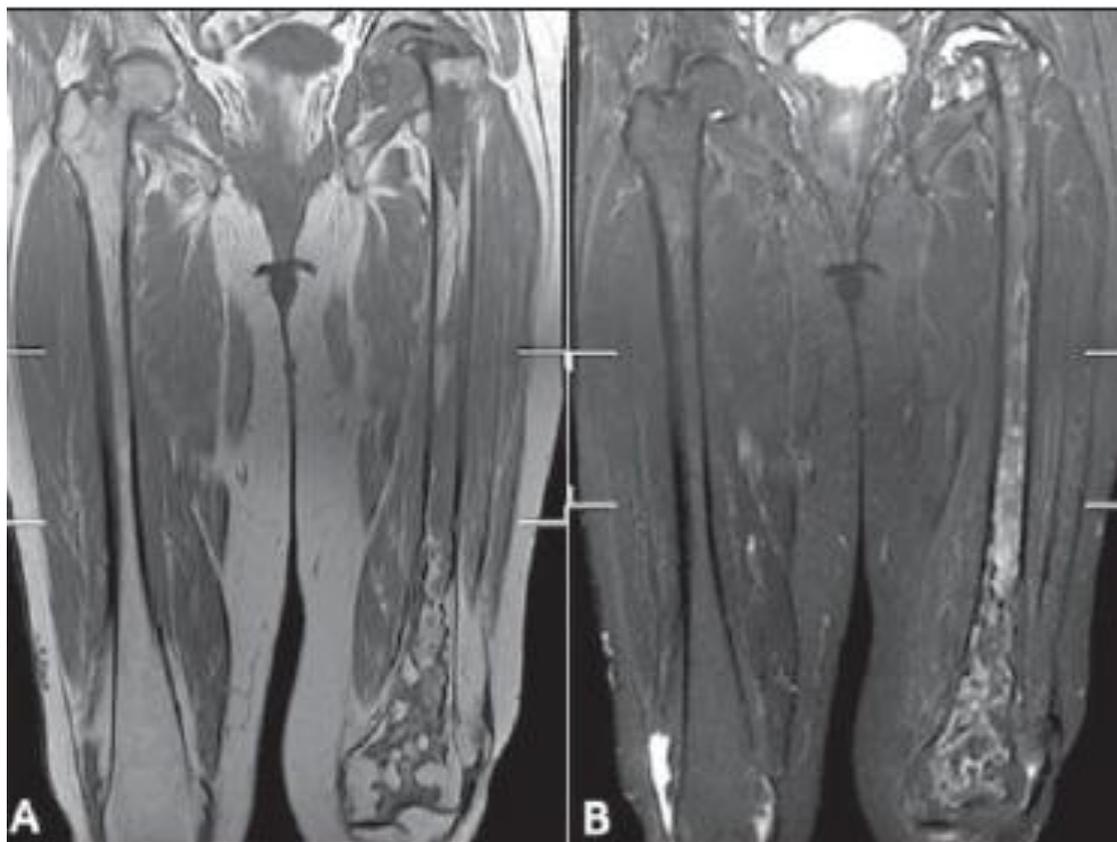
Fonte: De Mello RAF, Mello MBN, Pessanha LB. Magnetic resonance imaging and BMB score in the evaluation of bone involvement in Gaucher's disease patients. *Radiol Bras.* 2014;48(4):216-9<sup>60</sup>.



**Figura 3** – Imagens de RM de uma mulher de 22 anos com doença de Gaucher recém-diagnosticada. As imagens sagitais ponderadas em T1 (A) e T2 (B) da coluna lombar demonstram hipossinal da medular óssea em relação aos discos intervertebrais e gordura pré-sacral, desta vez, inclusive, com substituição da gordura circunjacente às veias basivertebrais (comparar com a Figura 1, imagens A e B), resultando num escore de 4 para a intensidade do sinal e de 3 para a distribuição, com pontuação total de 7 para a coluna lombar.

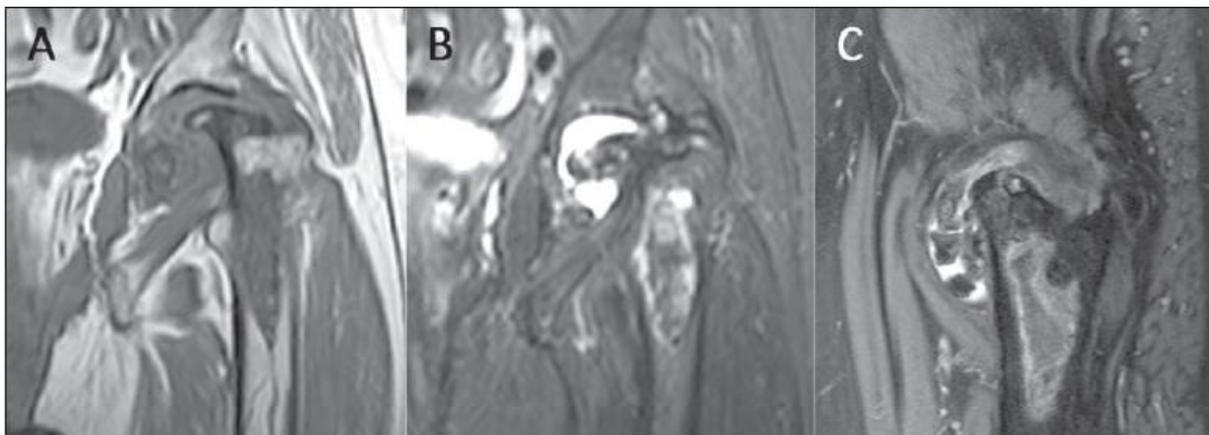
Fonte: De Mello RAF, Mello MBN, Pessanha LB. Magnetic resonance imaging and BMB score in the evaluation of bone involvement in Gaucher's disease patients. *Radiol Bras.* 2014;48(4):216-9<sup>60</sup>.

Em 6 pacientes evidenciamos infarto ósseo bilateral, em 2 necrose avascular da cabeça femoral em um único membro e em 1 paciente observamos concomitantemente necrose avascular da cabeça femoral em um único membro e infarto ósseo unilateral (figuras 4 e 5). Nenhum dos pacientes apresentou fratura vertebral na coluna lombar.



**Figura 4** – Imagens de RM de uma mulher de 63 anos de idade com doença de Gaucher. As imagens das sequências ponderadas em T1 (A) e T2 (B) no plano coronal de ambos os fêmures foram classificadas como escore 5 para a intensidade do sinal e 3 para extensão do envolvimento, em função da presença de infiltração de ambas as epífises, proximal e distal, dando pontuação BMB femoral total de 8.

Fonte: De Mello RAF, Mello MBN, Pessanha LB. Magnetic resonance imaging and BMB score in the evaluation of bone involvement in Gaucher's disease patients. *Radiol Bras.* 2014;48(4):216-9<sup>60</sup>.



**Figura 5** – Imagens de RM do mesmo paciente da Figura 4, coronal T1 **(A)**, coronal T2 SPAIR **(B)** e sagital T2 SPAIR **(C)** do quadril esquerdo mostrando extensa necrose avascular da cabeça do fêmur, com artrite degenerativa secundária avançada.

Fonte: De Mello RAF, Mello MBN, Pessanha LB. Magnetic resonance imaging and BMB score in the evaluation of bone involvement in Gaucher's disease patients. *Radiol Bras.* 2014;48(4):216-9<sup>60</sup>.

### 3.2 Análise exploratória das variáveis do estudo

Para identificação da relação linear do BMB, volume esplênico e questionário de qualidade de vida (SF-36), foram calibrados quatro diferentes modelos de regressão. O resultado da análise exploratória pode ser observado na tabela 4 abaixo, juntamente com a caracterização da amostra nas demais sessões.

Tabela 4 – Análise exploratória das variáveis

Variável	N	Média	Mediana	Mínimo	Máximo	1º Quartil	3º Quartil	Desvio-Padrão
BMB Coluna	18	5,17	5	3	7	4	6	1,29
BMB Fêmur	18	4,67	4	0	8	4	6	2,14
BMB Total	18	9,83	10	4	14	8	12	2,79
Baço (cm <sup>3</sup> )	16	1119,88	452	78	7450	320	1286	1799,37
SF-36	18	113,88	114,35	93,8	127,8	108,5	120,6	8,78

### 3.2.1 BMB Coluna

A pontuação gerada pelo BMB coluna variou de 3-7 pontos (média de 5,17), conforme apresentada no gráfico 1.

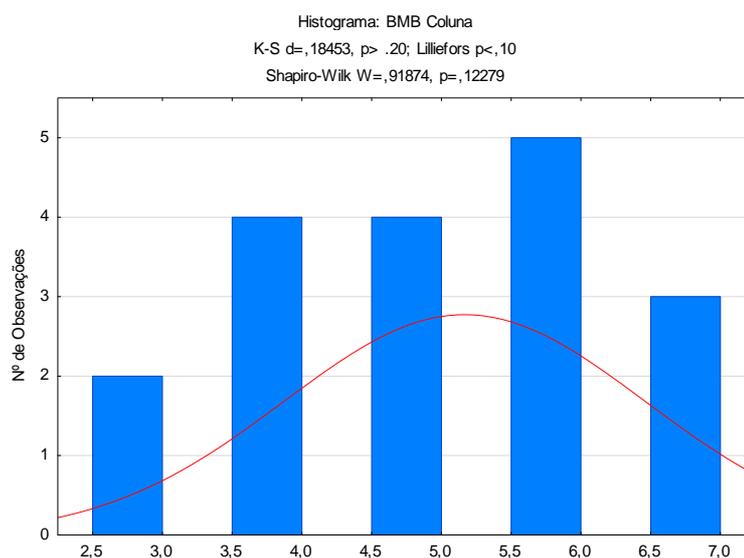


Gráfico 1 – Histograma BMB coluna demonstrando variação da pontuação BMB entre os pacientes do estudo.

Teste de Normalidade de Kolmogorov-Smirnov e Shapiro-Wilk.

p-valor maior que 0,05, aceitando então a hipótese de que a amostra apresentada possui distribuição normal.

### 3.2.2 BMB Fêmur

A pontuação gerada pelo BMB fêmur variou de 0-8 pontos (média de 4,67), conforme apresentado no gráfico 2.

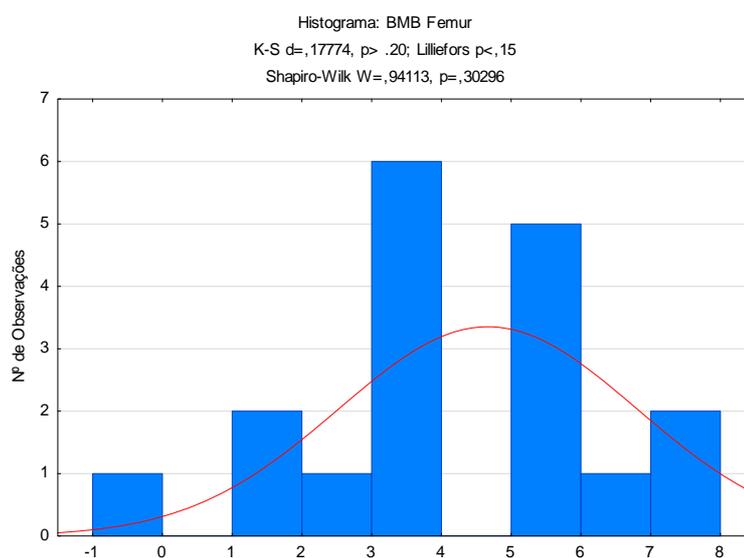


Gráfico 2 – Histograma BMB fêmur demonstrando sua variação entre os pacientes do estudo.

Teste de Normalidade de Kolmogorov-Smirnov e Shapiro-Wilk.

p-valor maior que 0,05, aceitando então a hipótese de que a amostra apresentada possui distribuição normal.

### 3.2.3 BMB Total

A pontuação gerada pelo BMB total variou de 4-14 pontos (média de 9,83), conforme apresentado no gráfico 3.

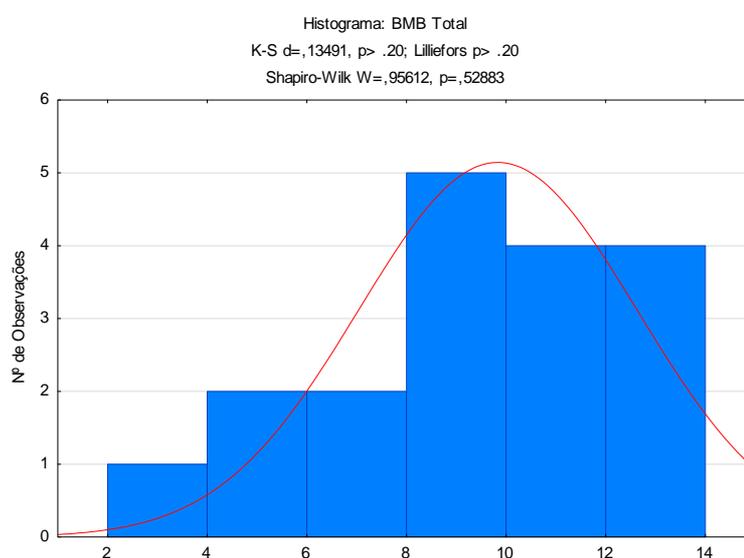


Gráfico 3 – Histograma BMB total demonstrando sua variação entre os pacientes do estudo.

Teste de Normalidade de Kolmogorov-Smirnov e Shapiro-Wilk.

p-valor maior que 0,05, aceitando então a hipótese de que a amostra apresentada possui distribuição normal.

### 3.2.4 Baço

O volume esplênico variou de 78-7450 cm<sup>3</sup> (média de 1119,8 cm<sup>3</sup>), conforme apresentado no gráfico 4.

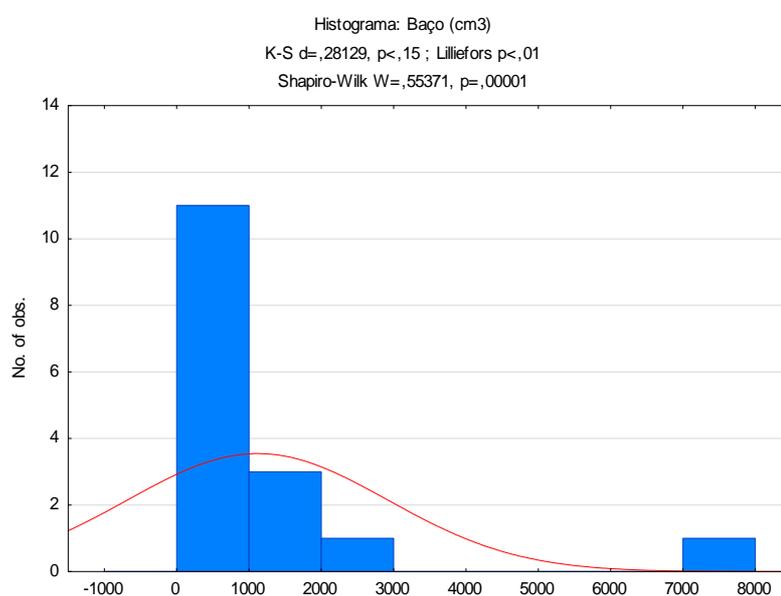


Gráfico 4 – Histograma do baço demonstrando sua variação volumétrica entre os pacientes do estudo.

Diferente das demais variáveis, as medidas do baço não apresentaram aderência à distribuição normal, com o p-valor < 0,01. Isso ocorreu em função de um valor aberrante presente na amostra, melhor identificado no gráfico 5.

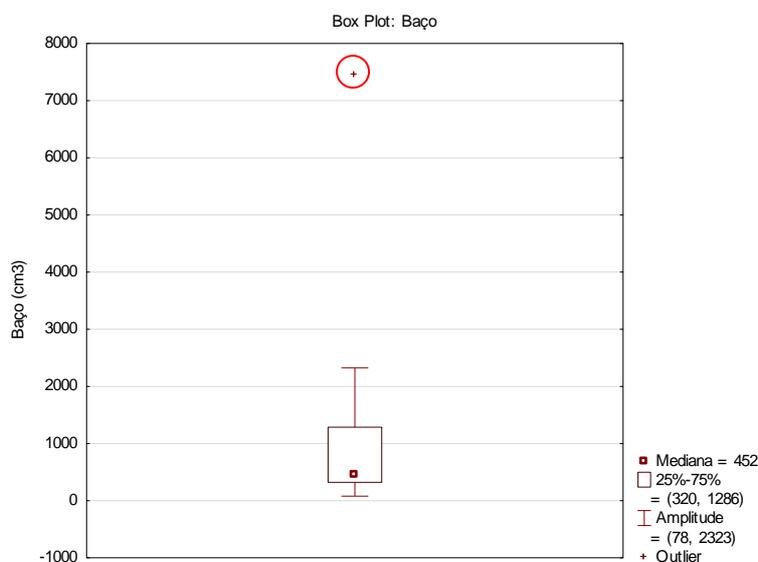


Gráfico 5 – Box-plot demonstrando valor aberrante da amostra (conforme em destaque de vermelho).

Um dos pacientes envolvidos na pesquisa, representado pelo valor aberrante da amostra, apresentava um volume esplênico de 7.450 cm<sup>3</sup>, sendo um valor extremamente alto quando comparado aos demais pacientes envolvidos na pesquisa. Não houve relato de nenhuma comorbidade associada ou condição clínica que justificasse a importante esplenomegalia, que não a própria DG. Logo, o respectivo paciente foi incluído na pesquisa.

### 3.2.5 Questionário de Qualidade de Vida

A pontuação gerada pelo questionário de qualidade de vida (SF-36) variou de 93,8 – 127,8 pontos (média de 113,8 pontos), conforme apresentado no gráfico 6.

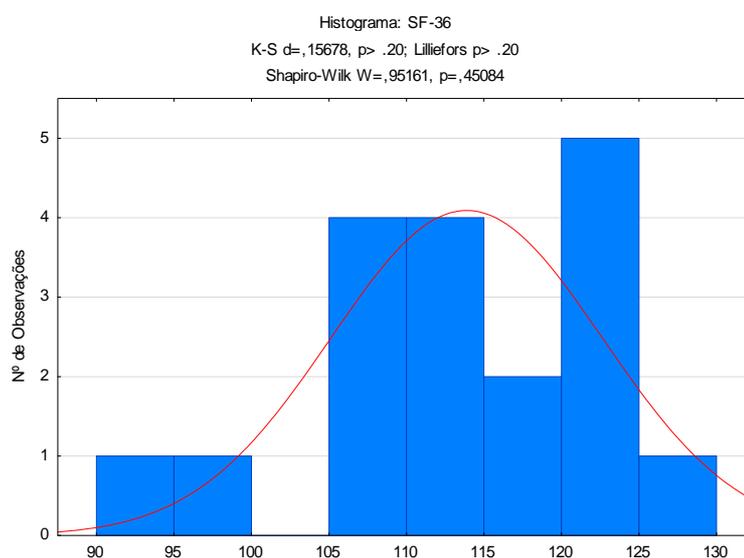


Gráfico 6 – Histograma SF-36 demonstrando sua variação entre os pacientes do estudo.

Teste de Normalidade de Kolmogorov-Smirnov e Shapiro-Wilk.

p-valor maior que 0,05, aceitando então a hipótese de que a amostra apresentada possui distribuição normal.

### 3.3 Relação entre as variáveis do estudo

Através da elaboração de modelos de regressão linear utilizando as variáveis anteriormente apresentadas, foi possível identificar a relação existente entre as mesmas, juntamente com sua magnitude. Os resultados dos ajustes dos modelos podem ser observados a seguir.

#### 3.3.1 BMB coluna versus baço

O BMB da coluna apresentou uma relação de dependência estatística com o volume esplênico dos pacientes ( $p$ -valor  $> 0,05$ ) a um nível de significância 5%, como apresentado na tabela 5.

Tabela 5 – Resultados do modelo de regressão BMB coluna x volume esplênico

<b>Diagnóstico do Modelo – Coluna</b>	
R	0,539
R <sup>2</sup>	0,291
R <sup>2</sup> Ajustado	0,240
F(1,13)	5,753
p	0,030

Podemos observar pela tabela 5, que apesar do R<sup>2</sup> ajustado apresentar um valor relativamente baixo (0,291), ele se mostrou adequado para o estudo em questão, uma vez que o número de pacientes envolvidos na pesquisa também é baixo por tratar-se de doença rara. Importante ressaltar a validade do modelo, com o  $p$ -valor  $< 0,05$ .

Tabela 6 – Parâmetros estimados do modelo BMB coluna.

Variável	B	Desvio Padrão B	t	p-valor
Intercepto	-2997,38	1760,67	-1,70	0,110
BMB Coluna	784,23	326,94	2,39	0,030

Conforme observado na tabela 6, o p-valor do BMB coluna encontra-se  $< 0,05$  (0,023), o que demonstra a existência de relação linear entre BMB coluna e o volume esplênico.

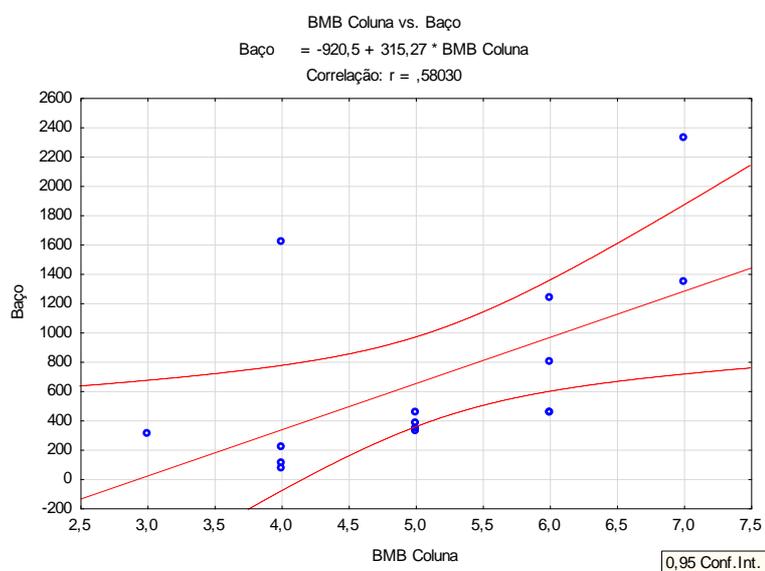


Gráfico 7 – Gráfico do ajuste do modelo BMB coluna x volume esplênico.

Como podemos observar pelo gráfico 7, a maior parte dos dados se encontra dentro dos limites estabelecidos pelos traçados pontilhados, indicando um bom ajuste da amostra.

### 3.3.2 BMB Fêmur versus baço

O BMB do Fêmur inicialmente não apresentou uma relação de dependência estatística com o volume esplênico ( $p$ -valor  $> 0,05$ ) a um nível de significância de 5%, como apresentado na tabela 7.

Tabela 7 – Resultados do modelo de regressão BMB fêmur x volume esplênico

<b>Diagnóstico do Modelo – Fêmur</b>	
R	0,396
R <sup>2</sup>	0,157
R <sup>2</sup> Ajustado	0,096
F(1,13)	2,60
p	0,129

Podemos observar pela tabela 7, que apesar do R<sup>2</sup> ajustado apresentar um valor relativamente baixo (0,157), ele se mostrou adequado para o estudo em questão, uma vez que o número de pacientes envolvidos na pesquisa também é baixo por tratar-se de doença rara.

Embora inicialmente fosse obtido um  $p$ -valor  $> 0,05$  (0,129), conforme observado na tabela acima, foi considerado modelar novamente com a constante igual a zero, a relação do BMB fêmur com o volume esplênico. Como resultado, demonstramos a existência de relação de dependência estatística entre ambos, conforme podemos observar na tabela 11.

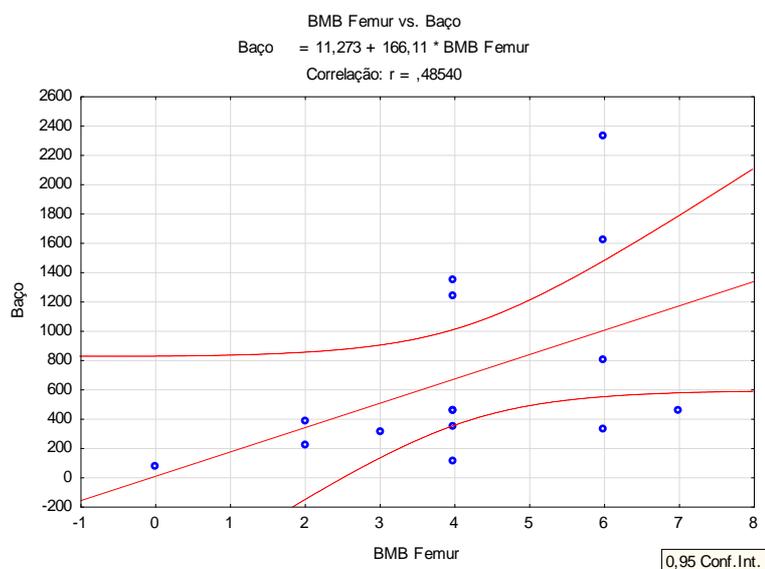


Gráfico 8 – Gráfico do ajuste do modelo BMB fêmur x volume esplênico

O gráfico 8 correlaciona o volume esplênico com o escore BMB fêmur. Como podemos observar, a maior parte dos dados se encontra dentro dos traçados pontilhados indicando um bom ajuste da amostra.

### 3.3.3 BMB total versus baço

O BMB total apresentou uma relação de dependência estatística com o volume esplênico (p-valor > 0,05) a um nível de significância 5%, como apresentado na tabela 8 abaixo:

Tabela 8 – Resultados do modelo de regressão BMB total x volume esplênico

<b>Diagnóstico do Modelo – Total</b>	
R	0,517
R <sup>2</sup>	0,267
R <sup>2</sup> Ajustado	0,215
F(1,13)	5,101
p	0,0403

Podemos observar pela tabela 8, que apesar do R<sup>2</sup> ajustado apresentar um valor relativamente baixo (0,267), ele se mostrou adequado para o estudo em questão, uma vez que o número de pacientes envolvidos na pesquisa também é baixo, por tratar-se de doença rara. Importante ressaltar a validade do modelo, com o p-valor < 0,05.

Tabela 9 – Parâmetros estimados do modelo BMB total

Variável	B	Desvio Padrão B	t	p-valor
Intercepto	-2113,094	1485,825	-1,422	0,177
BMB Total	340,313	150,669	2,259	0,040

Conforme observado na tabela 9, o p-valor do BMB total encontra-se  $< 0,05$  (0,017), o que demonstra a existência de relação linear entre BMB total e volume esplênico.

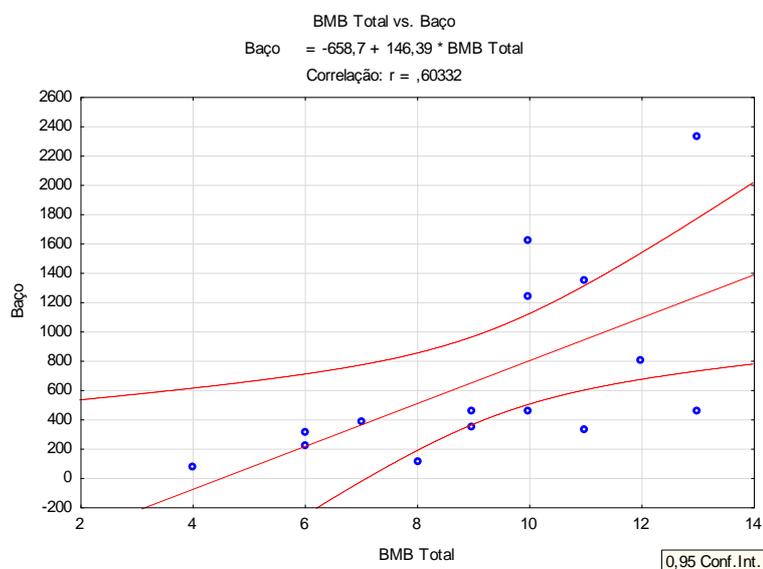


Gráfico 9 – Gráfico do ajuste do modelo BMB total x volume esplênico

O gráfico 9 correlaciona os valores do volume esplênico com o BMB total. Nota-se que a maior parte dos valores obtidos na amostra encontra-se dentro dos limites entre os traçados pontilhados, indicando um bom ajuste da amostra.

### 3.3.4 Questionário de qualidade de Vida (SF-36) versus baço

A pontuação no questionário de qualidade de vida não apresentou relação linear com o volume esplênico, como pode ser observado nos resultados abaixo descritos na tabela 10, considerando um nível de significância de 5%.

Tabela 10 – Resultados do modelo de regressão SF-36 x volume esplênico

<b>Diagnóstico do Modelo – SF</b>	
R	0,09648
R <sup>2</sup>	0,00931
R <sup>2</sup> Ajustado	-0,06690
F(1,13)	0,12215
p	0,73231

O p-valor do teste F foi menor que 0,05, indicando que nenhum parâmetro do modelo se mostrou significativo, não havendo, portanto, relação linear entre o baço e o SF-36.

### 3.4 Resultados gerais entre os modelos apresentados

Como podemos observar nas tabelas e gráficos, tanto o BMB da coluna quanto o BMB total se mostraram relacionados com as medidas do volume esplênico. Nenhum dos BMBs apresentados teve relação significativa com o escore de qualidade de vida, e, conseqüentemente, nenhum resultado pôde ser apresentado.

Apenas o modelo do questionário de qualidade de vida não apresentou relação linear com o volume esplênico a um nível de 5% de significância. A constante foi removida dos modelos por não ser um parâmetro significativo em nenhum deles quando incluída nos ajustes. Removida esta, o BMB fêmur também se mostrou significativo.

Os resultados das modelagens podem ser observados na tabela 11, em que cada linha apresenta um modelo diferente, com seus valores estatísticos e parâmetros estimados. Todos eles têm como variável resposta o volume esplênico.

Tabela 11 – Modelos de Regressão dos BMB coluna, BMB fêmur e BMB total em relação ao volume esplênico

<i>BMB</i>	<i>R<sup>2</sup></i>	<i>gl</i>	<i>F</i>	<i>valor-P</i>	<i>Coefi- ciantes</i>	<i>Erro padrão</i>	<i>Stat t</i>	<i>valor- P</i>	<i>95% infe- riores</i>	<i>95% superio- res</i>
Coluna	0,395	1, 15	9,7793	0,0074	241,61	77,26	3,13	0,01	76,93	406,29
Fêmur	0,395	1, 15	9,7733	0,0074	281,37	90,00	3,13	0,01	89,53	473,21
Total	0,406	1, 15	10,2710	0,0064	133,89	41,78	3,20	0,01	44,84	222,94

Ao avaliarmos o  $R^2$  e os resultados do teste F, a qualidade do ajuste se mostrou boa em todos os casos. Os coeficientes angulares estimados para o BMB Coluna e o BMB Fêmur têm os mesmos valores, indicando uma eficiência igual para ambos quando utilizados para predizerem as medidas do baço. Apesar disso, o modelo do BMB Total se mostra como a melhor alternativa, por apresentar um menor intervalo de confiança e erro padrão, o que possibilita uma predição mais acurada. Em suma, existem evidências estatísticas que os valores resultantes do BMB Coluna, BMB Fêmur e BMB Total tiveram uma relação direta com o volume esplênico dos pacientes avaliados.

## 4 DISCUSSÃO

A DG é de herança autossômica recessiva, atingindo igualmente a ambos os gêneros. Em uma das pesquisas de maior impacto sobre a DG, o gênero feminino apresentou um discreto predomínio com 54%<sup>2</sup>, semelhante ao encontrado em nosso estudo (55,4%). A idade média dos pacientes recrutados para o estudo foi de 38,2 anos, variando de 17 a 70 anos. Um estudo semelhante multicêntrico realizado em 2000 (The Gaucher Registry), com uma amostra de 1698 pacientes com DG, mostrou uma média de idade de 34,7 anos, variando de 1 a 90 anos<sup>2</sup>.

Por se tratar de uma doença de caráter hereditário, nesta pesquisa houve o interesse de se realizar uma investigação da história familiar dos indivíduos recrutados. Todos apresentavam história familiar para DG, sendo três participantes da pesquisa da mesma família (mãe e irmãos), respectivamente representados na tabela 1 pelas IDs: 17, 4 e 5; e outra família contendo dois irmãos (IDs 15 e 16).

O critério de esplenectomia em DG é um indicador de gravidade da doença<sup>62</sup>. Dois pacientes do nosso estudo eram esplenectomizados, os de idade mais avançada, e, além de ambos apresentarem altos valores no escore BMB, também foram os que apresentaram as alterações ósseas mais graves, a saber: infarto ósseo femoral bilateral associado a NAV da cabeça do fêmur e infarto ósseo femoral bilateral. Há controvérsia sobre o tratamento cirúrgico da esplenomegalia para pacientes com DG, pois é possível que a remoção deste órgão, que serve de armazenamento para a deposição progressiva dos macrófagos ingurgitados de glicolipídios, acelere este depósito em outros órgãos tais como o esqueleto (na DG tipo 1) e SNC (no tipo 3)<sup>4</sup>. Por outro lado, investigações sobre os efeitos da esplenectomia em pacientes com

DG tipo 1 concluíram que a presença ou ausência de doença óssea não tinha relação com a esplenectomia<sup>5</sup>. No caso dos pacientes relatados acima, deve-se levar em consideração o fato de que na época do seu diagnóstico, ainda não havia um protocolo de tratamento bem estabelecido para o controle da doença e as opções terapêuticas eram mais restritas. Antes da TRE ser disponibilizada, anemia e trombocitopenia eram tratadas com esplenectomia. Recentemente, a TRE tem demonstrado que a esplenectomia é desnecessária, diminuindo a controvérsia sobre a implicação desta cirurgia no agravamento das manifestações clínicas<sup>6</sup>.

Entretanto, alguns autores sustentam que a variabilidade das manifestações clínicas da DG tipo 1 dificulta a resolução desta controvérsia. Atualmente, a maioria dos estudiosos sobre esta doença recomenda o manuseio conservador, reservando a esplenectomia para pacientes com acentuada trombocitopenia (contagem de plaquetas constantemente abaixo de 40.000/mm<sup>3</sup>), retardo do crescimento e comprometimento cardiopulmonar que não respondem à TRE. A esplenectomia parcial foi introduzida com o objetivo de obter benefícios terapêuticos, tentando-se evitar a susceptibilidade da sepse que ocasionalmente segue a esplenectomia total, apesar da existência de medidas profiláticas como as vacinas para germes encapsulados e a antibioticoterapia<sup>7,8</sup>. Entretanto, pesquisas com seguimento de pacientes que se submeteram à esplenectomia parcial sugerem poucas vantagens, devido à sua recidiva associada à fisiopatologia da doença<sup>8</sup>.

O envolvimento ósseo da DG geralmente tem um curso progressivo, podendo levar a incapacidade com deteriorização dramática que pode se seguir a anos da doença aparentemente “estável”. O envolvimento ósseo da DG inclui osteoporose,

deformidade em frasco de Erlenmeyer, NAV, particularmente a cabeça de fêmures e fraturas patológicas<sup>62,63</sup>. A maioria destas alterações é detectada radiologicamente na superfície endostal e nas cavidades medulares, por radiografias, cintilografias, tomografias computadorizadas ou imagens de RM. Quando investigados, a maioria dos pacientes afetados tem lesões ósseas no momento do diagnóstico<sup>9</sup>.

As complicações ósseas da DG são uma combinação de infiltração, edema e isquemia e a maioria dos pacientes já apresenta algum grau de infiltração da coluna por células de Gaucher no momento do diagnóstico<sup>64</sup>. Com a progressão da doença, a infiltração se estende do esqueleto axial para o apendicular envolvendo preferencialmente os membros inferiores, estando as epífises poupadas nas fases iniciais<sup>65,66</sup>. O envolvimento esquelético, que muitas vezes não é devidamente reconhecido, pode ser o aspecto mais debilitante da DG. A investigação radiológica do esqueleto dos pacientes com DG deste estudo, realizada com RM, detectou alterações ósseas em 9 dentre os 18 pacientes avaliados. A tabela 3 descreve as alterações encontradas.

A DG quando diagnosticada tardiamente ou não tratada, desenvolve danos significativos e complicações capazes de impactar negativamente na qualidade de vida dos pacientes, podendo levar até a morte. As manifestações esqueléticas são definidas como efeitos secundários da deficiência da BGA sobre a mineralização óssea e podem ser altamente debilitantes<sup>67,68</sup>. Quanto às manifestações clínicas, sabe-se que a esplenomegalia está geralmente presente nos pacientes com DG, mas na maioria deles ela não se apresenta de forma intensa. O aumento do volume hepático também é regra, chegando a preencher o abdome por completo nas formas

graves<sup>12</sup>.

Em nosso estudo, o escore de qualidade de vida não apresentou associação com o volume esplênico ou com os resultados do escore BMB, indicando que por tratar-se de uma doença silenciosa, que determina alterações ósseas de caráter progressivo e indolente, ela tende a impactar tardiamente na qualidade de vida dos pacientes, quando seus danos crônicos e infiltração por células de Gaucher já comprometeram globalmente e irreversivelmente o arcabouço ósseo. Isso demonstra, mais uma vez, o quanto o diagnóstico e o tratamento precoces tendem a impactar positivamente evitando repercussões sobre a qualidade de vida dos pacientes.

Identificamos, por evidências estatísticas, que os valores resultantes do BMB Coluna, BMB Fêmur e BMB Total têm relação direta com o tamanho do baço dos pacientes. Esse dado explica uma relação linear existente entre a presença de doença óssea mais agressiva (maior valor detectado pelos escores BMB) nos pacientes que apresentaram um maior volume esplênico. Os coeficientes angulares estimados para o BMB Coluna e o BMB Fêmur, conforme apresentados na tabela 11, tiveram valores semelhantes, representando para nós uma eficiência igual para ambos escores quando utilizados para predizer as medidas do volume esplênico. Apesar disso, o modelo do BMB Total se mostrou como a melhor alternativa, por apresentar um menor intervalo de confiança e erro padrão, o que possibilita uma predição mais acurada. Apesar de existir essa relação linear entre o volume esplênico e os escores BMB e este ser um bom preditor de evolução da doença, esse parâmetro “não-ósseo”, não reflete adequadamente o grau de envolvimento ósseo, por isso enfatizamos a necessidade de avaliação específica do esqueleto

axial e apendicular por métodos quantitativos ou semi-quantitativo, a fim de permitir uma interpretação global da gravidade da doença.

Em contraste com outras doenças genéticas, para a DG tipo 1 existe atualmente um tratamento altamente efetivo. A TRE tem mudado significativamente a sua evolução, permitindo benefícios na qualidade de vida destes pacientes, interrompendo, diminuindo ou normalizando com segurança e eficácia muitos de seus maiores sinais e sintomas. Cabe ressaltar, entretanto, que a resposta das manifestações ósseas à TRE desenvolve-se de maneira muito mais lenta (aproximadamente três anos) do que as respostas viscerais e hematológicas<sup>69</sup>. No mundo, atualmente mais de 10.000 pacientes com este tipo de enfermidade estão recebendo infusões com glucocerebrosidase recombinante (imiglucerase)<sup>14</sup>. A maioria dos pacientes tratada apresenta uma reversão dos sintomas ou bloqueio da doença. Entretanto, a viabilidade de um tratamento totalmente efetivo com a proposta de cura para a DG será possível somente com terapia gênica<sup>70</sup>.

Devido à heterogeneidade e à natureza sistêmica da DG, a posologia da TRE deve ser individualizada, tendo como base critérios clínicos, radiológicos e laboratoriais. Novas alternativas terapêuticas estão sendo apontadas e é importante que sejam viabilizadas para que no futuro nenhum paciente seja privado de viver com qualidade.

## 5 CONCLUSÃO

Nosso estudo concluiu que a utilização da RM com o escore BMB é um instrumento de investigação útil e acessível para avaliação de doença óssea, permitindo determinar e monitorar a extensão do envolvimento em pacientes com DG tipo 1.

O escore BMB apresentou relação linear com o volume esplênico, demonstrando maior grau de comprometimento ósseo nos indivíduos com maior esplenomegalia.

A qualidade de vida não se relacionou com o BMB ou com o volume esplênico, ratificando para nós o caráter progressivo e indolente da doença de Gaucher, que determina alterações silenciosas e irreversíveis desde o início da doença, com repercussões mais graves tardiamente.

## 6 REFERÊNCIAS

1. Martins AM, Lobo CL, Sobreira EAP, Valadares ER, Porta G, Semionato Filho J, et al. Tratamento da doença de Gaucher: um consenso brasileiro. *Rev Bras Hematol Hemoter. Associação Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*; 2003;25(2):89-95.
2. Beutler E, Dale GL. Gaucher disease: a century of delineation and research. Enzyme replacement therapy: model and clinical studies. *Prog Clin Biol Res*. 1982;95(6):703-16.
3. Caso R De. Doença de Gaucher – uma desordem subdiagnosticada. *Medicina (B Aires)*. 2011;29(1):2009-12.
4. Germain D. La maladie de Gaucher: aspects cliniques, génétiques et thérapeutiques. *Pathol Biol*. 2004;52(6):343-50.
5. DeMayo RF, Haims AH, McRae MC, Yang R, Mistry PK. Correlation of MRI-based bone marrow burden score with genotype and spleen status in Gaucher's disease. *Am J Roentgenol*. 2008;191(1):115-23.
6. Van Dussen L, Lips P, van Essen HW, Hollak CEM, Bravenboer N. Heterogeneous pattern of bone disease in adult type 1 Gaucher disease: clinical and pathological correlates. *Blood Cells Mol Dis*. 2014;53(3):118-23.
7. Giraldo P, Pocoví M, Pérez-Calvo J, Rubio-Félix D, Giralt M. Report of the Spanish Gaucher's disease registry: clinical and genetic characteristics. *Haematologica*. 2000;85(8):792-9.
8. Guggenbuhl P, Grosbois B, Chalès G. Gaucher disease. *Joint Bone Spine*. 2008;75(2):116-24.
9. Lorberboym M, Pastores GM, Kim CK, Hermann G, Glajchen N, Machac J. Scintigraphic monitoring of reticuloendothelial system in patients with type 1 Gaucher disease on enzyme replacement therapy. *J Nucl Med*. 1997;38(6):890-5.
10. Terk R, Lee K. MR Imaging of patients with type 1 Gaucher's disease: relationship between bone and visceral changes. *Am J Roentgenol*. 1995;165(3):115-123.
11. Poll LW, Cox M-L, Godehardt E, Steinhof V, vom Dahl S. Whole body MRI in type I Gaucher patients: evaluation of skeletal involvement. *Blood Cells Mol Dis*. 2011;46(1):53-9.
12. Ferreira VLPC. Estudo da doença de Gaucher em Santa Catarina. Florianópolis: Universidade Federal de Santa Catarina, Ciências Médicas; 2003.

13. Fumić K, Stavljenić-Rukavina A, Mrić M, Potocki K. [Gaucher disease: diagnosis and treatment]. *Acta Med Croatica*. 2004;58(5):353-8. Croatian.
14. Burdiles A, Babyn PS. Pediatric bone marrow MR imaging. *Magn Reson Imaging Clin N Am*. Elsevier Ltd; 2009;17(3):391-409.
15. Mariani G, Erba P. Bone metabolism: Implications for Gaucher disease. *Clin Ther*. Excerpta Medica Inc.; 2008;30(Suppl C):S81-3.
16. Gervas-Arruga J, Cebolla JJ, de Blas I, Roca M, Pocovi M, Giraldo P. The influence of genetic variability and proinflammatory status on the development of bone disease in patients with Gaucher disease. Dardis A, editor. *PLoS One*. 2015;10(5):126-53.
17. Vom Dahl S, Poll L, Di Rocco M, Ciana G, Denes C, Mariani G, 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.
18. Ciana G, Addobbati R, Tamaro G, Leopaldi A, Nevyjel M, Ronfani L, et al. Gaucher disease and bone: Laboratory and skeletal mineral density variations during a long period of enzyme replacement therapy. *J Inherit Metab Dis*. 2005;28(5):723-32.
19. Rosenthal DI, Barton NW, McKusick Ka, Rosen BR, Hill SC, Castronovo FP, et al. Quantitative imaging of Gaucher disease. *Radiology*. 1992;185(3):841-5.
20. Charrow J, Andersson HC, Kaplan P, Kolodny EH, Mistry P, Pastores G, et al. Enzyme replacement therapy and monitoring for children with type 1 Gaucher disease: consensus recommendations. *J Pediatr*. 2004;144(1):112-20.
21. Poll LW, vom Dahl S, Koch JA, Börner D, Willers R, Cohnen M, et al. Gaucher disease: MR evaluation of bone marrow features during treatment with enzyme replacement. *Rofo*. 2001;173(10):931-7.
22. Germain DP. Gaucher's disease: a paradigm for interventional genetics. *Clin Genet*. 2004;65(2):77-86.
23. Meyer BJ, Mills AM, Gaskin CM. Extrasosseous Gaucher cell deposition without adjacent bone involvement. *Skeletal Radiol*. 2014;43(10):1495-8.
24. Mistry PK, Weinreb NJ, Kaplan P, Cole JA, Gwosdow AR, Hangartner T. Osteopenia in Gaucher disease develops early in life: Response to imiglucerase enzyme therapy in children, adolescents and adults. *Blood Cells, Mol Dis*. 2011;46(1):66-72.
25. Rosnes JS, Sharkey MF, Veille JC, Mueller-Heubach E. Gaucher's disease in pregnancy. *Obstet Gynecol Surv*. 1996;51(9):549-58.

26. Laudemann K, Moos L, Mengel K, Lollert A, Reinke J, Brixius-Huth M, et al. Evaluation of one marrow infiltration in non-neuropathic Gaucher disease patients with use of whole-body MRI – a retrospective data analysis. *RöFo - Fortschritte auf dem Gebiet der Röntgenstrahlen und der Bildgeb Verfahren*. 2015;22(3):155-8.
27. Van Dussen L, Biegstraaten M, Dijkgraaf MG, Hollak CE. Modelling Gaucher disease progression: long-term enzyme replacement therapy reduces the incidence of splenectomy and bone complications. *Orphanet J Rare Dis*. 2014;9(1):112-4.
28. Baris HN, Weisz Hubshman M, Bar-Sever Z, Kornreich L, Shkalim Zemer V, Cohen IJ. Re-evaluation of bone pain in patients with type 1 Gaucher disease suggests that bone crises occur in small bones as well as long bones. *Blood Cells Mol Dis*. 2015;(9):81-5.
29. Hermann G, Goldblatt J, Levy R, Goldsmith S, Desnick R, Grabowski G. Gaucher's disease type 1: assessment of bone involvement by CT and scintigraphy. *Am J Roentgenol*. 1986;147(5):943-8.
30. Beutler E, Demina A, Laubscher K, Garver P, Gelbart T, Balicki D, et al. The clinical course of treated and untreated Gaucher disease. A study of 45 patients. *Blood Cells Mol Dis*. 1995;21(2):86-108.
31. Andersson HC, Charrow J, Kaplan P, Mistry P, Pastores GM, Prakash-Cheng A, et al. Individualization of long-term enzyme replacement therapy for Gaucher disease. *Genet Med*. 2005;7(2):105-10.
32. Grabowski GA, Barton NW, Pastores G, Dambrosia JM, Banerjee TK, McKee MA, et al. Enzyme therapy in type 1 Gaucher disease: comparative efficacy of mannose-terminated glucocerebrosidase from natural and recombinant sources. *Ann Intern Med*. 1995;122(1):33-9.
33. Poll LW, Maas M, Terk MR, Roca-Espiau M, Bembi B, Ciana G, et al. Response of Gaucher bone disease to enzyme replacement therapy. *Br J Radiol*. 2002 Jan;75 Suppl 1:A25-36.
34. Clarke JT, Amato D, Deber RB. Managing public payment for high-cost, high-benefit treatment: enzyme replacement therapy for Gaucher's disease in Ontario. *CMAJ*. 2001;165(5):595-6.
35. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria número 708 de 25 de outubro de 2011. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas – doença de Gaucher – imiglucerase. 2011.25.11.
36. Alasmar D. Gaucher disease in Syrian children: common mutations identification, and clinical futures. *Ann Saudi Med*. 2001;35(2):127-32.

37. Marcucci G, Zimran A, Bembi B, Kanis J, Reginster J-Y, Rizzoli R, et al. Gaucher disease and bone manifestations. *Calcif Tissue Int.* 2014;95(6):477-94.
38. Maas M, van Kuijk C, Stoker J, Hollak CEM, Akkerman EM, Aerts JFMG, et al. 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.* 2003;229(2):554-61.
39. Morales LE. Gaucher's disease: a review. *Ann Pharmacother.* 1996;30(4):381-8.
40. Hollak C, Maas M, Akkerman E, den Heeten A, Aerts H. Dixon quantitative chemical shift imaging is a sensitive tool for the evaluation of bone marrow responses to individualized doses of enzyme supplementation therapy in type 1 Gaucher disease. *Blood Cells Mol Dis.* 2001;27(6):1005-12.
41. Maas M, Hollak CEM, Akkerman EM, Aerts JFM. Radiology of Gaucher disease (type 1) and bone manifestations: the Dutch experience. *JBR-BTR.* 2006;89(6):318-21.
42. Maas M, Poll LW, Terk MR. Imaging and quantifying skeletal involvement in Gaucher disease. *Br J Radiol.* 2002 Jan;75 Suppl 1:A13-24.
43. Maas M, Hollak CEM, Akkerman EM, Aerts JMFG, Stoker J, Den Heeten GJ. Quantification of skeletal involvement in adults with type I Gaucher's disease: fat fraction measured by Dixon quantitative chemical shift imaging as a valid parameter. *Am J Roentgenol.* 2002;179(4):961-5.
44. Roca M, Mota J, Alfonso P, Pocoví M, Giraldo P. S-MRI score: A simple method for assessing bone marrow involvement in Gaucher disease. *Eur J Radiol.* 2007;62(1):132-7.
45. Roca M, Mota J, Giraldo P, Pérez Calvo J, Gómez Pereda R, Giralto M. Magnetic resonance in the diagnosis of extent and osseous complications of Gaucher's disease type 1. *Rev clínica española.* 1997;197(8):550-4.
46. Erdem N, Çizmecioğlu A, Aydoğdu İ. From Bone Marrow Necrosis To Gaucher Disease; A Long Way To Run. *Turkish J Haematol Off J Turkish Soc Haematol.* 2015;80(6):122-6.
47. Piran S, Roberts A, Patterson MA, Amato D. The clinical course of untreated Gaucher disease in 22 patients over 10 years: Hematological and skeletal manifestations. *Blood Cells, Mol Dis.* 2009;43(3):289-93.
48. Vieira JGH. Considerações sobre os marcadores bioquímicos do metabolismo ósseo e sua utilidade prática. *Arq Bras Endocrinol Metabol. ABE&M;* 1999;43(6):415-22.

49. Terk MR, Dardashti S, Liebman H. Bone marrow response in treated patients with Gaucher disease: evaluation by T1-weighted magnetic resonance images and correlation with reduction in liver and spleen volume. *Skeletal Radiol.* 2000;29(10):563-71.
50. Charrow J, Dulisse B, Grabowski G, Weinreb N. The effect of enzyme replacement therapy on bone crisis and bone pain in patients with type 1 Gaucher disease. *Clin Genet.* 2007;71(3):205-11.
51. Fedida B, Touraine S, Stirnemann J, Belmatoug N, Laredo J-D, Petrover D. Bone marrow involvement in Gaucher disease at MRI: what long-term evolution can we expect under enzyme replacement therapy? *Eur Radiol.* 2015;25(10):2969-75.
52. Maas M, Poll LW, Terk MR. Imaging and quantifying skeletal involvement in Gaucher disease. *Br J Radiol.* 2002;75(Suppl.1):A13-24.
53. Kamath RS, Lukina E, Watman N, Dragosky M, Pastores GM, Arreguin EA, et al. Skeletal improvement in patients with Gaucher disease type 1: a phase 2 trial of oral eliglustat. *Skeletal Radiol.* 2014;43(10):1353-60.
54. Alyas F, Saifuddin A, Connell D. MR Imaging Evaluation of the Bone Marrow and Marrow Infiltrative Disorders of the Lumbar Spine. *Magn Reson Imaging Clin N Am.* 2007;15(2):199-219.
55. Cremin BJ, Davey H, Goldblatt J. Skeletal complications of type I Gaucher disease: the magnetic resonance features. *Clin Radiol.* 1990;41(4):244-7.
56. Terk MR, Dardashti S, Liebman HA. Bone marrow response in treated patients with Gaucher disease: evaluation by T1-weighted magnetic resonance images and correlation with reduction in liver and spleen volume. *Skeletal Radiol.* 2000;29(10):563-71.
57. Jaramillo D, Bedoya MA, Wang D-J, Pena AH, Delgado J, Jaimes C, et al. Quantification of Bone Marrow Involvement in Treated Gaucher Disease With Proton MR Spectroscopy: Correlation With Bone Marrow MRI Scores and Clinical Status. *AJR Am J Roentgenol.* 2015;204(6):1296-302.
58. Lebel E, Dweck A, Foldes a. J, Golowa Y, Itzchaki M, Zimran A, et al. Bone density changes with enzyme therapy for Gaucher disease. *J Bone Miner Metab.* 2004;22(6):597-601.
59. Johnson LA, Hoppel BE, Gerard EL, Miller SP, Doppelt SH, Zirzow GC, et al. Quantitative chemical shift imaging of vertebral bone marrow in patients with Gaucher disease. *Radiology.* 1992;182(2):451-5.
60. De Mello RAF, Mello MBN, Pessanha LB. Magnetic resonance imaging and BMB score in the evaluation of bone involvement in Gaucher's disease patients. *Radiol Bras.* 2014;48(4):216-9.

61. Robertson PL, Maas M, Goldblatt J. Semiquantitative Assessment of Skeletal Response to Enzyme Replacement Therapy for Gaucher's Disease Using the Bone Marrow Burden Score. *Am J Roentgenol.* 2007;188(6):1521-8.
62. Charrow J, Andersson HC, Kaplan P, Kolodny EH, Mistry P, Pastores G, et al. The Gaucher registry: demographics and disease characteristics of 1698 patients with Gaucher disease. *Arch Intern Med.* 2000;160(18):2835-43.
63. Gaucher disease. Current issues in diagnosis and treatment. NIH Technology Assessment Panel on Gaucher Disease. *JAMA.* 1996;275(7):548-53.
64. Rose J, Grabowski G, Barnett S, Resnick D. Accelerated skeletal deterioration after splenectomy in Gaucher type 1 disease. *Am J Roentgenol.* 1982;139(6):1202-4.
65. Schiffmann R, Mankin H, Dambrosia JM, Xavier RJ, Kreps C, Hill SC, et al. Decreased bone density in splenectomized Gaucher patients receiving enzyme replacement therapy. *Blood Cells Mol Dis.* 2002;28(2):288-96.
66. Karatsis P, Rogers K. Subtotal splenectomy in Gaucher's disease: towards a definition of critical splenic mass. *Br J Surg.* 1999;80(3):399.
67. Beutler E. Newer aspects of some interesting lipid storage diseases: Tay-Sachs and Gaucher's diseases. *West J Med.* 1977;126(1):46-54.
68. Rosenthal DI, Mayo-Smith W, Goodsitt MM, Doppelt S, Mankin HJ. Bone and bone marrow changes in Gaucher disease: evaluation with quantitative CT. *Radiology.* 1989;170(1):143-6.
69. Deegan PB, Pavlova E, Tindall J, Stein PE, Bearcroft P, Mehta A, et al. Osseous manifestations of adult Gaucher disease in the era of enzyme replacement therapy. *Medicine (Baltimore).* 2011;90(1):52-60.
70. Bahnson AB, Nimgaonkar M, Fei Y, Boggs SS, Robbins PD, Ohashi T, et al. Transduction of CD34+ enriched cord blood and Gaucher bone marrow cells by a retroviral vector carrying the glucocerebrosidase gene. *Gene Ther.* 1994;1(3):176-84.

**APÊNDICE A – Questionário de entrevista e anamnese dos pacientes****PROJETO GAUCHER**

██████████

Nome:

\_\_\_\_\_

Sexo: ( ) M ( ) F Data de nascimento: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Altura: \_\_\_\_\_ Peso: \_\_\_\_\_

Telefone: (\_\_\_\_) \_\_\_\_\_

██████████

Data do diagnóstico: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Em uso de reposição enzimática? ( ) S ( ) N

Qual a droga em uso? \_\_\_\_\_

Qual a dose? \_\_\_\_\_

Desde quando? \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Esplenectomia? ( ) S ( ) N

Quando? \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Outros medicamentos em uso:

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

## APÊNDICE B – Versão Brasileira do Questionário de Qualidade de Vida SF-36

1- Em geral você diria que sua saúde é:

Excelente	Muito Boa	Boa	Ruim	Muito Ruim
1	2	3	4	5

2- Comparada há um ano atrás, como você se classificaria sua idade em geral, agora?

Muito Melhor	Um Pouco Melhor	Quase a Mesma	Um Pouco Pior	Muito Pior
1	2	3	4	5

3- Os seguintes itens são sobre atividades que você poderia fazer atualmente durante um dia comum. Devido à sua saúde, você teria dificuldade para fazer estas atividades? Neste caso, quando?

Atividades	Sim, dificulta muito	Sim, dificulta um pouco	Não, não dificulta de modo algum
a) Atividades Rigorosas, que exigem muito esforço, tais como correr, levantar objetos pesados, participar em esportes árduos.	1	2	3
b) Atividades moderadas, tais como mover uma mesa, passar aspirador de pó, jogar bola, varrer a casa.	1	2	3
c) Levantar ou carregar mantimentos	1	2	3
d) Subir vários lances de escada	1	2	3
e) Subir um lance de escada	1	2	3
f) Curvar-se, ajoelhar-se ou dobrar-se	1	2	3
g) Andar mais de 1 quilômetro	1	2	3
h) Andar vários quarteirões	1	2	3
i) Andar um quarteirão	1	2	3
j) Tomar banho ou vestir-se	1	2	3

**4- Durante as últimas 4 semanas, você teve algum dos seguintes problemas com seu trabalho ou com alguma atividade regular, como consequência de sua saúde física?**

	Sim	Não
a) Você diminui a quantidade de tempo que se dedicava ao seu trabalho ou a outras atividades?	1	2
b) Realizou menos tarefas do que você gostaria?	1	2
c) Esteve limitado no seu tipo de trabalho ou a outras atividades.	1	2
d) Teve dificuldade de fazer seu trabalho ou outras atividades (p. ex. necessitou de um esforço extra).	1	2

**5- Durante as últimas 4 semanas, você teve algum dos seguintes problemas com seu trabalho ou outra atividade regular diária, como consequência de algum problema emocional (como se sentir deprimido ou ansioso)?**

	Sim	Não
a) Você diminui a quantidade de tempo que se dedicava ao seu trabalho ou a outras atividades?	1	2
b) Realizou menos tarefas do que você gostaria?	1	2
c) Não realizou ou fez qualquer das atividades com tanto cuidado como geralmente faz.	1	2

**6- Durante as últimas 4 semanas, de que maneira sua saúde física ou problemas emocionais interferiram nas suas atividades sociais normais, em relação à família, amigos ou em grupo?**

De forma nenhuma	Ligeiramente	Moderadamente	Bastante	Extremamente
1	2	3	4	5

**7- Quanta dor no corpo você teve durante as últimas 4 semanas?**

Nenhuma	Muito leve	Leve	Moderada	Grave	Muito grave
1	2	3	4	5	6

8- Durante as últimas 4 semanas, quanto a dor interferiu com seu trabalho normal (incluindo o trabalho dentro de casa)?

De maneira alguma	Um pouco	Moderadamente	Bastante	Extremamente
1	2	3	4	5

9- Estas questões são sobre como você se sente e como tudo tem acontecido com você durante as últimas 4 semanas. Para cada questão, por favor dê uma resposta que mais se aproxime de maneira como você se sente, em relação às últimas 4 semanas.

	Todo Tempo	A maior parte do tempo	Uma boa parte do tempo	Alguma parte do tempo	Uma pequena parte do tempo	Nunca
a) Quanto tempo você tem se sentindo cheio de vigor, de vontade, de força?	1	2	3	4	5	6
b) Quanto tempo você tem se sentido uma pessoa muito nervosa?	1	2	3	4	5	6
c) Quanto tempo você tem se sentido tão deprimido que nada pode animá-lo?	1	2	3	4	5	6
d) Quanto tempo você tem se sentido calmo ou tranqüilo?	1	2	3	4	5	6
e) Quanto tempo você tem se sentido com muita energia?	1	2	3	4	5	6
f) Quanto tempo você tem se sentido desanimado ou abatido?	1	2	3	4	5	6

g) Quanto tempo você tem se sentido esgotado?	1	2	3	4	5	6
i) Quanto tempo você tem se sentido cansado?	1	2	3	4	5	6

**10- Durante as últimas 4 semanas, quanto de seu tempo a sua saúde física ou problemas emocionais interferiram com as suas atividades sociais (como visitar amigos, parentes, etc)?**

Todo Tempo	A maior parte do tempo	Alguma parte do tempo	Uma pequena parte do tempo	Nenhuma parte do tempo
1	2	3	4	5

**11- O quanto verdadeiro ou falso é cada uma das afirmações para você?**

	Definitivamente verdadeiro	A maioria das vezes verdadeiro	Não sei	A maioria das vezes falso	Definitivamente falso
a) Eu costumo obedecer um pouco mais facilmente que as outras pessoas	1	2	3	4	5
b) Eu sou tão saudável quanto qualquer pessoa que eu conheço	1	2	3	4	5
c) Eu acho que a minha saúde vai piorar	1	2	3	4	5
d) Minha saúde é excelente	1	2	3	4	5

## APÊNDICE C – Modelo do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

### TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

#### **Objetivos da pesquisa**

Você está sendo convidado(a) a participar de uma pesquisa sobre “**Ressonância Magnética na avaliação do acometimento ósseo em pacientes com Doença de Gaucher tipo I**”, que está sendo conduzida no Hospital Universitário Cassiano Antônio Moraes (HUCAM). Esta pesquisa tem como objetivo utilizar exames de ressonância magnética a fim de detectar e graduar as alterações ósseas encontrados no fêmur e na coluna lombar.

#### **Procedimentos**

Caso você concorde em participar deste estudo, você será submetido(a) a um exame de ressonância magnética do coluna lombar e dos fêmures. Estes exames (laudo e imagens) serão armazenados e poderão ser utilizados em estudos futuros, guardados os preceitos éticos e o caráter confidencial das informações.

Você responderá a um questionário padronizado contendo informações sobre idade, peso e altura, além de informações clínicas e laboratoriais da evolução da doença.

#### **Local do Estudo**

Será agendado, de acordo com a agenda do serviço e juntamente com sua conveniência, o melhor horário para os exames de ressonância magnética e a entrevista, no serviço de radiologia do Hospital Universitário Cassiano Antônio Moraes.

#### **Custos para os Entrevistados e liberdade para retirar o seu consentimento**

Não haverá ônus quaisquer e você poderá desistir de participar desta pesquisa a qualquer momento.

#### **Benefícios**

Os resultados desta pesquisa trarão informações importantes a respeito do diagnóstico precoce das alterações nos fêmures e coluna lombar na doença de Gaucher tipo I, e as descobertas associadas aos resultados desta pesquisa poderão ser publicadas em jornais e revistas da área médica, assim como serem utilizadas na elaboração da tese de mestrado de um dos pesquisadores.

#### **Caráter Confidencial dos Dados**

As informações desta pesquisa serão mantidas em local reservado, garantindo o aspecto confidencial. Somente os pesquisadores terão acesso às informações e questionários. Os dados deste estudo poderão ser discutidos com outros pesquisadores, mas nenhuma identificação dos participantes será fornecida. Os resultados deste estudo serão publicados, mas nenhuma identificação dos participantes será fornecida.

#### **Consentimento**

Tendo recebido todos os esclarecimentos necessários, **CONSINTO** em participar deste estudo.

---

Nome Completo do Voluntário

---

IdadeCPF

---

Assinatura do Voluntário

---

Nome Completo do Entrevistador

---

Assinatura do Entrevistador

Vitória, \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 20\_\_\_\_\_

## APÊNDICE D – Roteiro de Laudo de Ressonância Magnética

**Paciente:**

**Data:**

**Médico**

### RESSONÂNCIA MAGNÉTICA DA COLUNA LOMBAR E FÊMURES

**TÉCNICA:** Exame realizado com sequências TSE e SPIR, ponderadas em T1 e T2, no plano sagital da coluna lombar e no plano coronal dos fêmures, com protocolo específico para avaliação de doença de Gaucher.

### RELATÓRIO

#### **Coluna lombar:**

Corpos vertebrais.

Sinal da medular óssea.

#### **Fêmures:**

Morfologia.

Sinal da medular óssea.

**ESCORE QUANTITATIVO BMB DA COLUNA LOMBAR E FÊMURES**  
**(“Bone Marrow Burden”\*)**

ESCORE COLUNA LOMBAR

	<b>PONTUAÇÃO</b>
Sinal T2 (0-2)	
Sinal T1 (0-3)	
Distribuição (0-3)	
Subtotal (0-8)	

ESCORE FÊMURES

	<b>PONTUAÇÃO</b>
Sinal STIR (0-2)	
Sinal T1 (0-3)	
Distribuição (0-3)	
Subtotal (0-8)	

## ANEXO A – Autorização do Comitê de Ética em Pesquisa

CENTRO DE CIÊNCIAS DA  
SAÚDE/UFES



### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

#### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** Ressonância magnética na avaliação do acometimento ósseo em pacientes com doença de Gaucher

**Pesquisador:** Ricardo Andrade Fernandes de Mello

**Área Temática:**

**Versão:** 4

**CAAE:** 14134213.2.0000.5060

**Instituição Proponente:** Centro de Ciências da Saúde

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

#### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 537.456

**Data da Relatoria:** 20/12/2013

#### Apresentação do Projeto:

Trata-se de estudo prospectivo, descritivo e longitudinal, abrangendo pacientes em tratamento para Doença de Gaucher (DG) tipo I do estado do Espírito Santo. Serão incluídos pacientes de todas as faixas etárias, cujo diagnóstico de DG tenha sido confirmado pela mensuração da atividade glucocerebrosidase em leucócitos. Serão excluídos os pacientes que possuírem alguma contra-indicação para o exame de RM: portadores de válvulas cardíacas metálicas ferromagnéticas, cliques de aneurisma cerebral, fragmento metálico no corpo, implantes eletrônicos como marcapasso cardíaco, neuro-estimulador, implante coclear, claustrofóbicos, maquiagem definitiva ou tatuagem realizada nos últimos três meses. Os pacientes serão acompanhados por 2 anos, com abordagens a cada 12 meses a partir do recrutamento, num total de 3 avaliações. As abordagens incluirão a aplicação do questionário SF-36, para avaliação da saúde e qualidade de vida. Além disso, imagens por ressonância magnética (RM) serão adquiridas em aparelho de 3T, sem administração de meio de contraste. Dois radiologistas especialistas em radiologia osteoarticular avaliarão as imagens, utilizando o método semi-quantitativo BMB (Bone Marrow Burden). Testes de correlação e regressão linear serão empregados para correlacionar os dados de qualidade de vida e achados nas imagens por RM, com nível de significância adotado em 5%.

**Endereço:** Av. Marechal Campos 1468

**Bairro:** S/N

**UF:** ES

**Telefone:** (27)3335-7211

**Município:** VITORIA

**CEP:** 29.040-091

**E-mail:** cep.ufes@hotmail.com ; cep@ccs.ufes.br

**CENTRO DE CIÊNCIAS DA  
SAÚDE/UFES**



Continuação do Parecer: 537.456

**Objetivo da Pesquisa:**

A pesquisa propõe-se a avaliar de maneira semi-quantitativa por meio de RM as alterações presentes na região dos fêmures e coluna lombar de pacientes em tratamento para doença de Gaucher tipo I ao longo de 2 anos de acompanhamento. Os pesquisadores descrevem como objetivo secundário: correlacionar os achados de ressonância magnética com a qualidade de vida dos pacientes.

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

Os pesquisadores afirmam não haver riscos significativos envolvidos na pesquisa, uma vez que os exames por RM são seguros e não-invasivos. Como benefícios indiretos, descrevem que a pesquisa pretende demonstrar o papel da RM no diagnóstico precoce e estadiamento das alterações ósseas de pacientes com doença de Gaucher, possibilitando assim uma estratégia terapêutica mais direcionada e precoce, visando modificar o curso e a evolução da doença, dessa maneira, prevenindo lesões potencialmente irreversíveis e incapacitantes. Como benefícios diretos, os pesquisadores citam a oportunidade dos participantes realizarem mapeamento abrangente por métodos de imagem do estágio atual do envolvimento ósseo pela doença de Gaucher, uma vez que o resultado destes exames serão encaminhados para o médico hematologista que o acompanha.

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

Os pesquisadores esclarecem que a DG é a lipdose mais encontrada em todo o mundo, sendo a DG tipo I 95% mais frequente do que os outros tipos, com prevalência de 1:10000 a 1:20000, afetando crianças e adultos. Se apresenta através de uma deficiência hereditária do funcionamento da enzima lisossomal glucocerebrosidase (ou beta-glicosidase), que hidrolisa o glicocerebrosídeo glucosilceramida em glicose e ceramida. Tal carência leva ao acúmulo deste glicolípido, desencadeando alterações histológicas, as quais são evidenciadas principalmente nos órgãos ricos em elementos do sistema imunológico monocitofagocitário (fígado, baço, linfonodos e medula óssea). O diagnóstico normalmente é feito pela determinação da atividade da enzima glicocerebrosidase. Envolvimento esquelético é visto na radiografia em quase todos os pacientes e, freqüentemente, estes se encontram assintomáticos. Portanto, o acompanhamento desses pacientes com exames por imagem é importante. Justificam o seu estudo diante do fato das técnicas de avaliação quantitativas de RM serem relativamente recentes e encontrarem-se em fase de estudo.

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

**Endereço:** Av. Marechal Campos 1468

**Bairro:** S/N

**CEP:** 29.040-091

**UF:** ES

**Município:** VITORIA

**Telefone:** (27)3335-7211

**E-mail:** cep.ufes@hotmail.com ; cep@ccs.ufes.br

CENTRO DE CIÊNCIAS DA  
SAÚDE/UFES



Continuação do Parecer: 537.456

Na quarta versão do projeto, os pesquisadores solucionaram todas as pendências remanescentes: corrigiram o título da pesquisa no TCLE, anexaram os termos de autorização do HUCAM e da clínica Mais Diagnóstica. Todos os termos de apresentação obrigatória agora encontram-se postados e adequados.

**Recomendações:**

Não há recomendações.

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

O projeto encontra-se aprovado.

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

**Considerações Finais a critério do CEP:**

VITORIA, 21 de Fevereiro de 2014

---

**Assinador por:**  
**Cinthia Furst Leroy Gomes Bueloni**  
(Coordenador)

**Endereço:** Av. Marechal Campos 1468

**Bairro:** S/N

**CEP:** 29.040-091

**UF:** ES

**Município:** VITORIA

**Telefone:** (27)3335-7211

**E-mail:** cep.ufes@hotmail.com ; cep@ccs.ufes.br

## ANEXO B – Autorização da Sociedade Americana de Radiologia para Utilização das Tabelas BMB

RADIOLOGICAL SOCIETY OF NORTH AMERICA  
820 JORIE BLVD. OAK BROOK, IL 60523  
TEL 1-630-571-2670 FAX 1-630-571-7837  
RSNA.ORG



October 16, 2015

Ricardo Mello  
Av. Marechal Campos, 1468  
Vitória-ES  
29040-090  
Brazil

Dear Ricardo Mello:

The Radiological Society of North America (RSNA®) is pleased to grant you permission to reproduce the following tables in print, electronic, and web formats for educational, non-profit use only in a non-profit journal/magazine, provided you give full credit to the authors of the original publication.

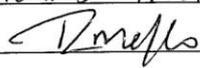
Tables 1, 2

Maas M, van Kuijk C, Stoker J, et al. 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* 2003;229:554-561.

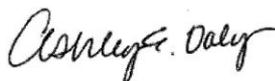
This permission is a one-time, non-exclusive grant for English-language use and is exclusively limited to the usage stated and underlined above. The requestor guarantees to reproduce the material as originally published. Permission is granted under the condition that a full credit line is prominently placed (i.e. author name(s), journal name, copyright year, volume #, inclusive pages and copyright holder).

This permission becomes effective upon receipt of this signed contract. Please sign a copy of this agreement, return a signed copy to me and retain a copy for your files. Thank you for your interest in our publication.

[Print Name]: RICARDO ANDRADE FERNANDES DE MELLO

SIGNATURE:  Date: Oct. 20. 2015

Sincerely,



Ashley E. Daly  
Senior Manager, Journal Rights & Communications  
Publications

Phone: 630-590-7771

## ANEXO C – Painel eletrônico do sistema de apresentação online veiculado pela Sociedade Européia de Radiologia

**EPOS<sup>TM</sup>**  
Electronic Presentation Online System

**ESR**  
European Society of Radiology

### **Gaucher disease: skeletal findings and MRI-based bone marrow burden score**

**Poster No.:** C-0222  
**Congress:** ECR 2014  
**Type:** Educational Exhibit  
**Authors:** R. A. F. Mello, M. B. N. Mello, L. B. Pessanha; Vitoria/BR  
**Keywords:** Musculoskeletal system, Hematologic, MR, Staging, Hematologic diseases  
**DOI:** 10.1594/ecr2014/C-0222

Any information contained in this pdf file is automatically generated from digital material submitted to EPOS by third parties in the form of scientific presentations. References to any names, marks, products, or services of third parties or hypertext links to third-party sites or information are provided solely as a convenience to you and do not in any way constitute or imply ECR's endorsement, sponsorship or recommendation of the third party, information, product or service. ECR is not responsible for the content of these pages and does not make any representations regarding the content or accuracy of material in this file.

As per copyright regulations, any unauthorised use of the material or parts thereof as well as commercial reproduction or multiple distribution by any traditional or electronically based reproduction/publication method is strictly prohibited.

You agree to defend, indemnify, and hold ECR harmless from and against any and all claims, damages, costs, and expenses, including attorneys' fees, arising from or related to your use of these pages.

Please note: Links to movies, ppt slideshows and any other multimedia files are not available in the pdf version of presentations.

[www.myESR.org](http://www.myESR.org)

## Learning objectives

Discuss and analyze the MRI-based bone marrow burden score and describe the skeletal findings shown in the femoral and lumbar spine MRI of 7 patients with type I Gaucher's disease under enzyme replacement therapy with imiglucerase.

## Background

Gaucher's disease is a rare inherited metabolic disease caused by deficiency of the lysosomal enzyme  $\beta$ -glucocerebrosidase, leading to accumulation of the lipid glucocerebroside in the lysosomes of monocytes and macrophages. The affected organs include spleen, liver, lung, kidney, bone and bone marrow [1].

Skeletal involvement affects almost all patients, with disabling consequences and significant impact on quality of life. Severity of bone involvement and rate of progression varies considerably among patients, and comprehensive screening is important, since many patients present bone complications in the absence of visceral disease or skeletal symptoms [2-4].

After the development of enzyme replacement therapy, imaging methods, specially magnetic resonance imaging (MRI), have been shown to play an important role to monitor therapy and quantify the extent and severity of involvement [5-7].

## Findings and procedure details

3T MR images were obtained from both femora and lumbar spine of 7 patients with type I Gaucher disease under enzyme replacement therapy with imiglucerase. T1 and T2 SPAIR-weighted images were obtained in the coronal plane from both femora and in the sagittal plane for the lumbar spine. Each patient was blindly scored according to the modified bone marrow burden score in order to determine the magnitude of bone involvement of the Gaucher disease (tables 1 and 2).

Table 1: Bone Marrow Signal Intensity Scores for the Lumbar Spine

MRI	Signal Intensity*	BMB Score
-----	-------------------	-----------

T2	Isointense	0
T2	Slightly hypointense	1
T2	Definitely hypointense	2
T1	Slightly hypointense	0
T1	Isointense	1
T1	Slightly hypointense	2
T1	Definitely hypointense	3

\*as compared with intervertebral disk and presacral fat

Table 2: Bone Marrow Signal Intensity Scores for the Femora

<b>MRI</b>	<b>Signal Intensity*</b>	<b>BMB Score</b>
T2	isointense	0
T2	mildly increased T2 signal	1
T2	small hyperintense foci	1
T2	extensive hyperintense foci	2
T1	isointense or slightly hyperintense	0
T1	slightly hypointense	1
T1	hypointense	2
T1	heterogeneous type	3

\*as compared to subcutaneous fat

The extent of involvement was scored according to the following parameters:

Femoral MRI:

score 1: involvement restricted to diaphyses and metaphyses

score 2: involvement of the proximal epiphyses

score 3: involvement of the distal epiphyses

Lumbar spine MRI:

score 1: patchy involvement

score 2: diffuse involvement

score 3: involvement of the fat surrounding the basivertebral veins

Final BMB scores were calculated by adding femoral and lumbar spine scores, leading to a maximum of 16 (8 from femoral MRI and 8 from lumbar spine).

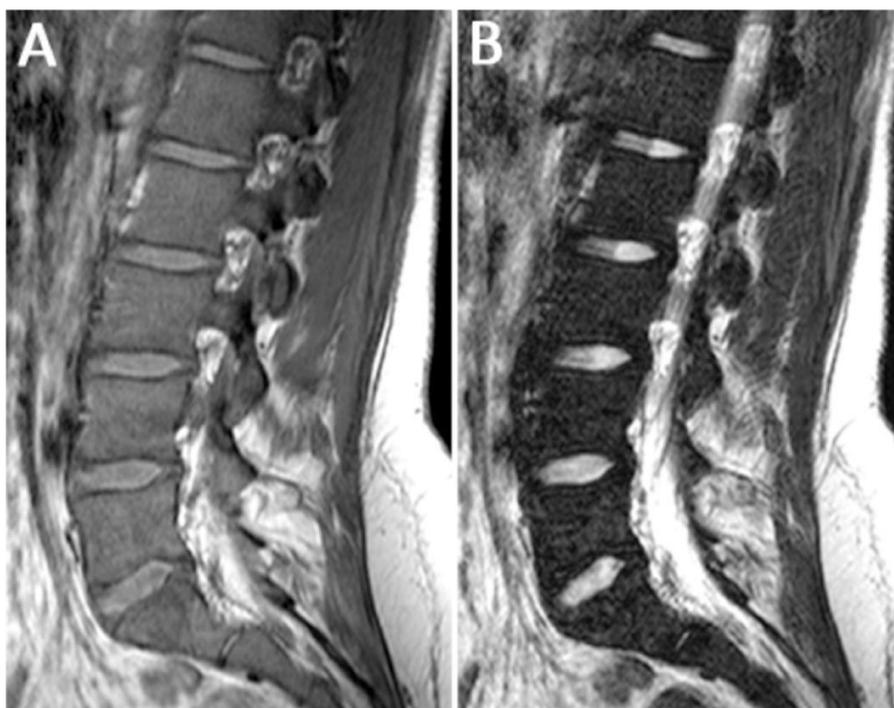
Bone marrow infiltration was found in all 7 patients, 3 men and 4 women, with ages ranging from 18 to 69 years (figures 1, 2 and 3).

Femoral head osteonecrosis was evident in 3 (figure 4), Erlenmeyer flask deformity was present in 5 and no patient showed vertebral body collapse. The mean bone marrow burden score was 11, ranging from 9 to 14.

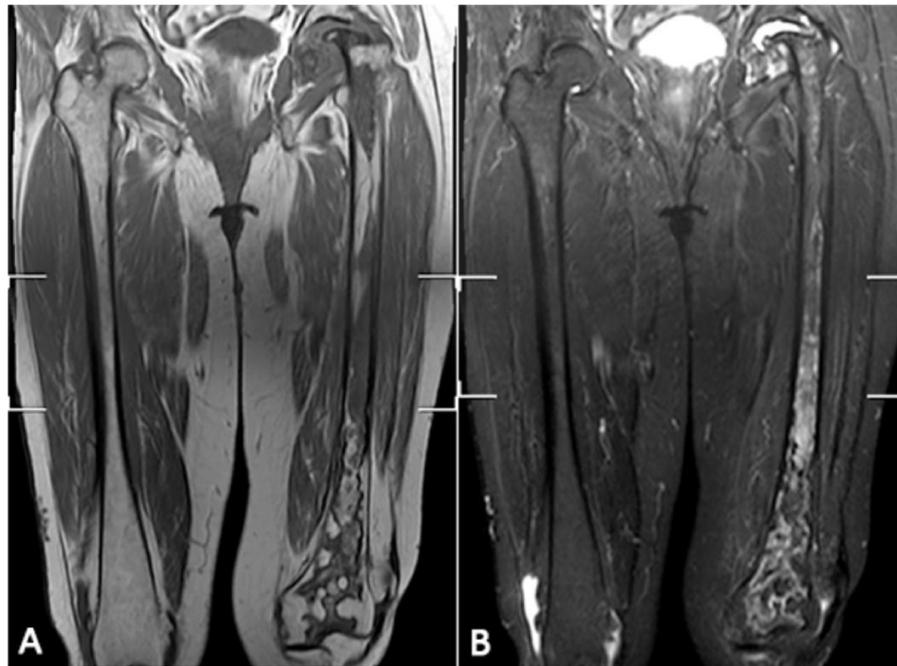
**Images for this section:**



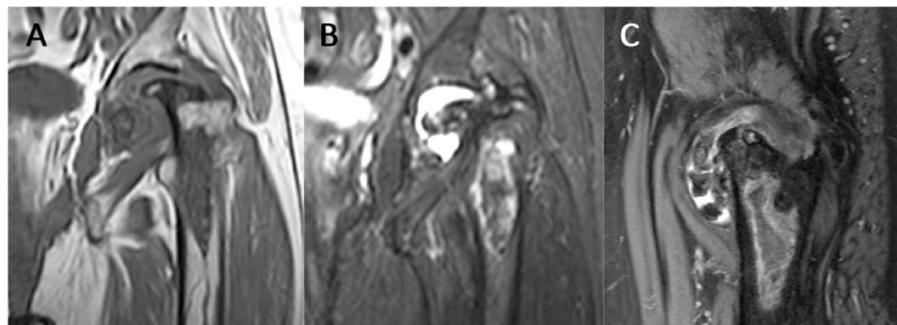
**Fig. 1:** MR images in a 28-year-old man with Gaucher's disease. #(A) Sagittal T1-weighted and T2-weighted (B) images of lumbar spine show bone marrow of lower signal intensity than disk and presacral fat. Score for signal intensity was 4 and for distribution was 2 since fat around basivertebral veins was not replaced, leading to a lumbar bone marrow burden (BMB) score of 6. #(C) Coronal T1-weighted and T2-weighted (D) images of femurs were scored 3 for signal intensity and 1 for extent of involvement since no infiltration of epiphyses were detected, giving total femoral BMB score of 4.



**Fig. 2:** MR images in a 22-year-old woman with newly diagnosed Gaucher's disease. #(A) Sagittal T1-weighted and T2-weighted (B) images of lumbar spine show bone marrow of lower signal intensity than disk and presacral fat. Score for signal intensity was 4 and for distribution was 3 since fat around basivertebral veins was also replaced (compare with figure 1, images A and B), leading to a lumbar bone marrow burden (BMB) score of 7.



**Fig. 3:** MR images in a 63-year-old woman with Gaucher's disease. (A) Coronal T1-weighted and T2-weighted (B) images of both femora were scored 5 for signal intensity and 3 for extent of involvement since infiltration of both proximal and distal epiphyses were detected, giving total femoral BMB score of 8.



**Fig. 4:** MR images of the same patient as in figure 3. (A) Coronal T1, (B) coronal T2 SPAIR and (C) sagittal T2 SPAIR-weighted MR images of the left hip showing extensive avascular necrosis of the femoral head with advanced secondary degenerative arthritis.

## Conclusion

Bone marrow burden score seems to be a simple and fast method to classify bone involvement in Gaucher disease patients. This method is not time consuming and is widely available to be implemented, since it relies in standard MRI sequences and does not depend on sophisticated hardware or special software needs.

## Personal information

**Ricardo Mello**, MD, PhD

Division of Radiology, UFES - Vitória, Brazil

ricardo.mello@ufes.br

**Melissa Mello**, MD, MSc

Division of Hematology, UFES - Vitória, Brazil

**Laís Pessanha**, MD

Division of Radiology, UFES - Vitória, Brazil

## References

1 - Rosenbloom BE, Weinreb NJ. Gaucher disease: a comprehensive review. *Crit Rev Oncog* 2013;18:163-75.

2 - Hermann G, Pastores GM, Abdelwahab IF, Lorberboym AM. Gaucher disease: assessment of skeletal involvement and therapeutic responses to enzyme replacement. *Skeletal Radiol* 1997;26:687-96.

3 - Wenstrup RJ, Roca-Espiau M, Weinreb NJ, Bembi B. Skeletal aspects of Gaucher disease: a review. *Br J Radiol* 2002;75(suppl 1):A2-A12.

4 - Stowens DW, Teitelbaum SL, Kahn AJ, Barranger JA. Skeletal complications of Gaucher disease. *Medicine* 1985;64:310-22.

5 - Maas M, Cornells VK, Stoker J, et al. 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* 2003;229:554-61.

6 - Robertson PL, Maas M, Goldblatt J. Semiquantitative assessment of skeletal response to enzyme replacement therapy for Gaucher's disease using the bone marrow burden score. *AJR* 2007;188:1521-8

7 - Maas M, Hollak CEM, Akkerman EM, et al. Quantification of skeletal involvement in adults with type I Gauchers disease: Fat fraction measured by Dixon quantitative Chemical Shift Imaging as a valid parameter. *AJR* 2002;179:961-5.

**ANEXO D – Certificado de apresentação online do pôster eletrônico pela  
Sociedade Europeia de Radiologia**

**EPOS<sup>TM</sup>**  
Electronic Presentation Online System

*Confirmation of Online Presentation*

This is to officially confirm that  
**B. A. F. Mello, M. B. N. Mello, L. B. Pessanha; Vitoria/BR**

presented the electronic poster entitled  
**Gaucher disease: skeletal findings and MRI-based bone marrow burden score**

within the Electronic Presentation Online System (EPOS<sup>TM</sup>)  
of the European Society of Radiology. The presentation is available  
at [www.myESR.org/epos](http://www.myESR.org/epos) and can be cited through this unique DOI:  
**10.1594/ecr2014/C-0222**

Once the presenting author has registered for the congress this poster will be part  
of the ECR 2014 electronic scientific exhibition (March 6–10 Vienna/AT).



Professor Maria I. Argyropoulou  
EPOS editor

Vienna, December 2013

**ESR**  
European Society of Radiology



## ANEXO E – Artigo original publicado na Revista Brasileira de Radiologia com resultados preliminares da pesquisa

Artigo Original

### Ressonância magnética e o escore BMB na avaliação do acometimento ósseo em pacientes com doença de Gaucher\*

*Magnetic resonance imaging and BMB score in the evaluation of bone involvement in Gaucher's disease patients*

Ricardo Andrade Fernandes de Mello<sup>1</sup>, Melissa Bozzi Nonato Mello<sup>2</sup>, Laís Bastos Pessanha<sup>3</sup>

Mello RAF, Mello MBN, Pessanha LB. Ressonância magnética e o escore BMB na avaliação do acometimento ósseo em pacientes com doença de Gaucher. Radiol Bras. 2015 Jul/Ago;48(4):216-219.

**Resumo** **Objetivo:** Avaliar, por meio de ressonância magnética, alterações da medular óssea de pacientes em tratamento para doença de Gaucher tipo I.

**Materiais e Métodos:** Estudo descritivo e transversal de pacientes com doença de Gaucher tipo I, com realização de ressonância magnética de 3 T da coluna lombar e fêmures, analisada por meio do escore semiquantitativo denominado *bone marrow burden* (BMB), sem conhecimento das informações clínicas.

**Resultados:** Dos sete pacientes avaliados (três homens e quatro mulheres), todos apresentaram sinais de infiltração da medula óssea. Osteonecrose da cabeça femoral foi encontrada em três pacientes, deformidade em frasco de Erlenmeyer em cinco e nenhum paciente apresentou colapso de corpo vertebral. A pontuação média do escore BMB total foi 11, variando de 9 a 14.

**Conclusão:** A ressonância magnética é, atualmente, o método de escolha em adultos para avaliar o envolvimento ósseo na doença de Gaucher, em virtude da sua elevada sensibilidade na detecção de alterações tanto focais quanto difusas da medula óssea, sendo o escore BMB um método simplificado de análise semiquantitativa, sem depender de seqüências avançadas ou de *hardware* sofisticado, permitindo classificar a extensão do acometimento da doença e ajudando no monitoramento do tratamento.

**Unitermos:** Doença de Gaucher; Ressonância magnética; Sistema musculoesquelético; Doenças hematológicas.

**Abstract** **Objective:** To evaluate by magnetic resonance imaging changes in bone marrow of patients undergoing treatment for type I Gaucher's disease.

**Materials and Methods:** Descriptive, cross-sectional study of Gaucher's disease patients submitted to 3 T magnetic resonance imaging of femurs and lumbar spine. The images were blindly reviewed and the findings were classified according to the semiquantitative bone marrow burden (BMB) scoring system.

**Results:** All of the seven evaluated patients (three men and four women) presented signs of bone marrow infiltration. Osteonecrosis of the femoral head was found in three patients, Erlenmeyer flask deformity in five, and no patient had vertebral body collapse. The mean BMB score was 11, ranging from 9 to 14.

**Conclusion:** Magnetic resonance imaging is currently the method of choice for assessing bone involvement in Gaucher's disease in adults due to its high sensitivity to detect both focal and diffuse bone marrow changes, and the BMB score is a simplified method for semiquantitative analysis, without depending on advanced sequences or sophisticated hardware, allowing for the classification of the disease extent and assisting in the treatment monitoring.

**Keywords:** Gaucher's disease; Magnetic resonance imaging; Musculoskeletal system; Hematologic diseases.

#### INTRODUÇÃO

A doença de Gaucher é uma deficiência hereditária do funcionamento da enzima lisossomal glucocerebrosidase (ou

beta-glicosidase), que hidrolisa o glicocerebrosídeo glucosilceramida em glicose e ceramida. Tal carência leva ao acúmulo deste glicolípido e desencadeia alterações histológicas que são evidenciadas principalmente nos órgãos ricos em elementos do sistema imunológico monocítico-fagocitário (fígado, baço, linfonodos e medula óssea)<sup>(1)</sup>.

A doença de Gaucher é classificada em três tipos (I, II e III), tendo como base a presença e a gravidade do envolvimento neurológico<sup>(1,2)</sup>. O tipo I (forma não neuropática) é o mais frequente, correspondendo a 95% dos casos de doença de Gaucher e tendo incidência de 1:10.000 a 1:20.000<sup>(2,3)</sup>.

O envolvimento esquelético é visto na radiografia em quase todos os pacientes, e frequentemente estes se encontram assintomáticos. A gravidade do envolvimento ósseo e a

\* Trabalho realizado na Universidade Federal do Espírito Santo (UFES), Vitória, ES, Brasil.

1. Doutor, Professor Adjunto de Radiologia da Universidade Federal do Espírito Santo (UFES), Vitória, ES, Brasil.

2. Mestre, Médica Hematologista do Centro Capixaba de Oncologia (Cecon), Vitória, ES, Brasil.

3. Médica Residente em Radiologia da Universidade Federal do Espírito Santo (UFES), Vitória, ES, Brasil.

Endereço para correspondência: Dr. Ricardo Mello, Departamento de Clínica Médica/CCS/UFES, Avenida Marechal Campos, 1468, Nazareth, Vitória, ES, Brasil, 29043-900. E-mail: ricardoafmello@gmail.com.

Recebido para publicação em 18/7/2014. Aceito, após revisão, em 8/12/2014.

Mello RAF et al. / RM e o escore BMB na doença de Gaucher

taxa de progressão variam consideravelmente na doença de Gaucher, mas esta é geralmente mais agressiva em pacientes que se apresentam com sintomas durante a infância. Osteopenia, osteonecrose, osteosclerose, fratura patológica e colapso vertebral podem estar associados com a doença de Gaucher<sup>(4)</sup>.

Embora a progressão de muitas dessas complicações possa ser interrompida ou revertida pela terapia de reposição enzimática, a osteonecrose, osteosclerose e compressão vertebral podem ser irreversíveis. É imperativo, portanto, que o envolvimento esquelético seja monitorado precoce e rotineiramente<sup>(5-7)</sup>.

Diferentes técnicas têm sido utilizadas para esta finalidade, incluindo a radiografia, a tomografia computadorizada (TC), a ressonância magnética (RM) e a cintilografia óssea. Novas técnicas qualitativas e aplicações quantitativas estão sendo testadas na doença de Gaucher, como densitometria de duplo feixe de raios X, TC quantitativa e técnicas quantitativas de RM, como a espectroscopia<sup>(6,8)</sup>.

## MATERIAIS E MÉTODOS

Foram obtidas imagens de ambos os fêmures e coluna lombar de sete pacientes com o tipo I da doença de Gaucher, em equipamento de RM de 3 T modelo Achieva (Philips Healthcare; Best, Holanda), sem a administração intravenosa de contraste paramagnético. Foram adquiridas as sequências TSE T1 e T2 da coluna lombar no plano sagital e as sequências TSE T1 e T2 com saturação de gordura de ambos os fêmures no plano coronal.

Para a avaliação dos exames de RM foi utilizado o método semiquantitativo denominado escore *bone marrow burden* (BMB)<sup>(5)</sup>. O escore BMB é uma combinação de escores do esqueleto periférico (fêmures) e esqueleto axial (coluna lombar), baseando-se em duas características: intensidade de sinal das áreas alteradas e os locais de envolvimento da doença. Nos fêmures são considerados três locais de acometimento: epífise proximal, metadiáfise e epífise distal (Tabela 1). Na coluna lombar, dois padrões são analisados: infiltração esparsa ou infiltração difusa, com ou sem envolvimento da gordura circunjacente à veia basivertebral (Tabela 2). O escore da coluna lombar e dos fêmures é somado, levando a um total máximo de 16 pontos (oito dos fêmures e oito da coluna lombar).

As imagens de cada paciente foram avaliadas por um radiologista com experiência em radiologia osteoarticular, sem conhecimento das informações clínicas, de acordo com o método do escore BMB modificado, a fim de determinar a extensão do envolvimento ósseo.

## RESULTADOS

Infiltração da medula óssea foi encontrada em todos os sete pacientes, três homens e quatro mulheres, com idades variando de 18 a 69 anos (Figuras 1, 2 e 3).

Osteonecrose da cabeça femoral foi encontrada em três pacientes (Figura 4) e infartos medulares foram detectados

**Tabela 1**—Escore BMB no fêmur.

A: Intensidade de sinal na RM		
Sequência de RM	Intensidade de sinal*	Pontuação
T2	Hiperintenso	2
T2	Levemente hiperintenso	1
T2	Isointenso	0
T2	Levemente hipointenso	1
T2	Hipointenso	2
T2	Tipo misto	3
T1	Levemente hiperintenso ou isointenso	0
T1	Levemente hipointenso	1
T1	Hipointenso	2
B: Locais de acometimento		
Extensão	Pontuação	
Diáfise	1	
Epífise/apófise proximal	2	
Epífise distal	3	

\* Em relação à intensidade de sinal do tecido subcutâneo.

**Tabela 2**—Escore BMB na coluna lombar.

A: Intensidade de sinal na RM		
Sequência de RM	Intensidade de sinal*	Pontuação
T2	Hiperintenso	2
T2	Levemente hiperintenso	1
T2	Isointenso	0
T2	Levemente hipointenso	1
T2	Hipointenso	2
T1	Levemente hiperintenso	0
T1	Isointenso	1
T1	Levemente hipointenso	2
T1	Hipointenso	3
B: Locais de acometimento		
Distribuição	Pontuação	
Esparsa	1	
Difusa	2	
Envolvimento da gordura na região da veia basivertebral	3	

\* Em relação à intensidade de sinal de um disco intervertebral sadio.

Obs.: Uma pontuação mais alta significa um acometimento medular ósseo mais grave.

em quatro pacientes. A deformidade em frasco de Erlenmeyer foi observada em cinco casos e nenhum paciente apresentou colapso de corpo vertebral ou fratura patológica femoral. A pontuação média do escore BMB total (fêmur e coluna lombar) foi 11, variando de 9 a 14.

## DISCUSSÃO

A avaliação do sistema musculoesquelético por RM tem sido motivo de uma série de publicações recentes na literatura radiológica nacional<sup>(9-17)</sup>. Na doença de Gaucher, o envolvimento ósseo pode não refletir a doença em outros órgãos, podendo ocorrer doença esquelética grave progressiva

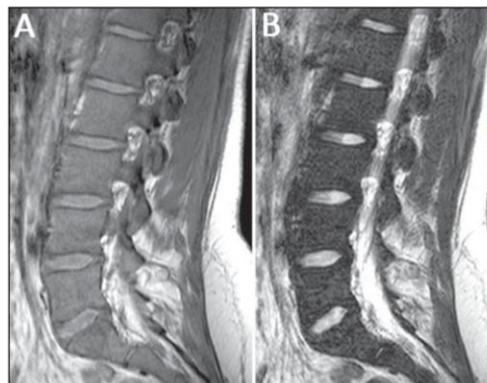


**Figura 1.** Imagens de RM de um homem de 28 anos com doença de Gaucher. As sequências ponderadas em T1 (A) e T2 (B) da coluna lombar no plano sagital demonstram hipossinal da medular óssea em relação aos discos intervertebrais e gordura pré-sacral. O escore da intensidade do sinal foi 4 e para a distribuição foi 2, já que a gordura em torno das veias basivertebrais não foi substituída, levando a um escore BMB de 6 para a coluna lombar. As imagens no plano coronal ponderadas em T1 (C) e T2 (D) dos fêmures foram classificadas como escore 3 para a intensidade de sinal e 1 para extensão do envolvimento, uma vez que não foi detectada infiltração das epífises, resultando num escore BMB femoral de 4.

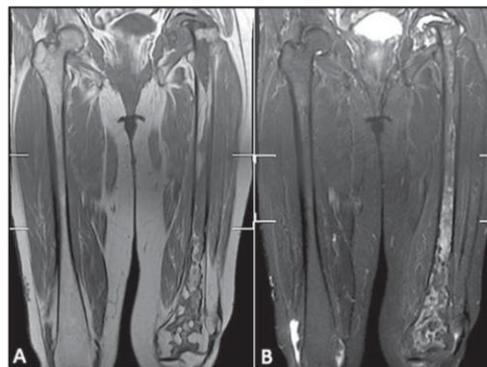
em pacientes com envolvimento visceral e hematológico menor ou inexistente<sup>(18-20)</sup>.

A avaliação e monitoração do comprometimento ósseo é um importante elemento de manejo na doença de Gaucher. O objetivo é iniciar o tratamento antes de complicações irreversíveis como infarto e necrose avascular<sup>(11)</sup>. Tem sido mostrado que o risco de infarto e necrose avascular é reduzido em pacientes que começam a terapia de reposição enzimática dentro de dois anos após o diagnóstico, em comparação com os que experimentam atrasos de mais de dois anos entre o diagnóstico e o tratamento<sup>(19,20)</sup>.

A RM é o método de escolha em adultos para avaliar o esqueleto na doença de Gaucher, em virtude da sua elevada sensibilidade na detecção de lesões tanto focais quanto difusas, tais como infarto agudo do osso, traumatismo, necrose avascular, infecção e a infiltração de células de Gaucher na medula<sup>(5,6)</sup>.



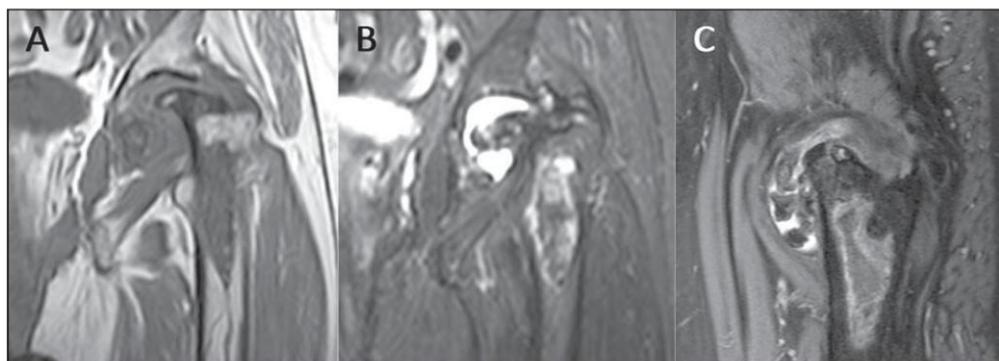
**Figura 2.** Imagens de RM de uma mulher de 22 anos com doença de Gaucher recém-diagnosticada. As imagens sagitais ponderadas em T1 (A) e T2 (B) da coluna lombar demonstram hipossinal da medular óssea em relação aos discos intervertebrais e gordura pré-sacral, desta vez, inclusive, com substituição da gordura circunjacente às veias basivertebrais (comparar com a Figura 1, imagens A e B), resultando num escore de 4 para a intensidade do sinal e de 3 para a distribuição, com pontuação total de 7 para a coluna lombar.



**Figura 3.** Imagens de RM de uma mulher de 63 anos de idade com doença de Gaucher. As imagens das sequências ponderadas em T1 (A) e T2 (B) no plano coronal de ambos os fêmures foram classificadas como escore 5 para a intensidade do sinal e 3 para extensão do envolvimento, em função da presença de infiltração de ambas as epífises, proximal e distal, dando pontuação BMB femoral total de 8.

Quando as células de Gaucher se infiltram na medula óssea, as áreas afetadas apresentarão sinal hipointenso nas sequências T1 e T2 da RM, em razão da substituição do conteúdo gorduroso da medula óssea<sup>(3,5,6,8)</sup>. O padrão de infiltração óssea por células de Gaucher também fornece informações sobre a gravidade da doença, e áreas com intensidade de sinal não homogeneamente diminuído estão associadas com um maior grau de irreversibilidade da doença em comparação com a intensidade de sinal homogeneamente diminuído<sup>(9,10)</sup>. Nos exames de RM, diversos métodos de avaliação semiquantitativa e quantitativa da doença de Gaucher já foram descritos, sendo que, atualmente, o mais utilizado é o

Mello RAF et al. / RM e o escore BMB na doença de Gaucher



**Figura 4.** Imagens de RM do mesmo paciente da Figura 3, coronal T1 (A), coronal T2 SPAIR (B) e sagital T2 SPAIR (C) do quadril esquerdo mostrando extensa necrose avascular da cabeça do fêmur, com artrite degenerativa secundária avançada.

escore BMB, pela sua aplicação mais simples na prática clínica de rotina<sup>(5,6,8)</sup>.

### CONCLUSÃO

O escore BMB é um método simplificado de avaliação semiquantitativa do envolvimento ósseo em pacientes com doença de Gaucher, que utiliza apenas imagens da coluna lombar e fêmures, estando amplamente disponível para ser implementado, uma vez que se baseia em sequências convencionais de RM e não depende de *hardware* sofisticado ou necessidade de *softwares* especiais.

### REFERÊNCIAS

- Rosenbloom BE, Weinreb NJ. Gaucher disease: a comprehensive review. *Crit Rev Oncog*. 2013;18:163–75.
- Hermann G, Pastores GM, Abdelwahab IF, et al. Gaucher disease: assessment of skeletal involvement and therapeutic responses to enzyme replacement. *Skeletal Radiol*. 1997;26:687–96.
- Wenstrup RJ, Roca-Espiau M, Weinreb NJ, et al. Skeletal aspects of Gaucher disease: a review. *Br J Radiol*. 2002;75 Suppl 1:A2–12.
- Stowens DW, Teitelbaum SL, Kahn AJ, et al. Skeletal complications of Gaucher disease. *Medicine (Baltimore)*. 1985;64:310–22.
- Maas M, van Kuijk C, Stoker J, et al. 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*. 2003;229:554–61.
- Robertson PL, Maas M, Goldblatt J. Semi-quantitative assessment of skeletal response to enzyme replacement therapy for Gaucher's disease using the bone marrow burden score. *AJR Am J Roentgenol*. 2007;188:1521–8.
- Mendonça VF, Paula MTM, Fernandes C, et al. Skeletal manifestations in Gaucher's disease. *Radiol Bras*. 2001;34:151–4.
- Maas M, Hollak CE, Akkerman EM, et al. Quantification of skeletal involvement in adults with type I Gaucher's disease: fat fraction measured by Dixon quantitative chemical shift imaging as a valid parameter. *AJR Am J Roentgenol*. 2002;179:961–5.
- Simão MN, Helms CA, Richardson WJ. Magnetic resonance imaging of disc-related epidural cysts in nonsurgical and postoperative microdiscectomy patients. *Radiol Bras*. 2012;45:205–9.
- Tavares Júnior WC, Faria FM, Figueiredo R, et al. Bone attrition: a case of knee pain in osteoarthritis. *Radiol Bras*. 2012;45:273–8.
- Moura MVT. Trapped periosteum in a distal femoral physeal injury: magnetic resonance imaging evaluation. *Radiol Bras*. 2012;45:184–6.
- Gomes LM, Lopes FAR, Renck DV. Primary bone lymphoma simultaneous to osteochondroma simulating sarcomatous degeneration: case report. *Radiol Bras*. 2012;45:359–61.
- Nakamura SA, Lorenzato MM, Engel EE, et al. Incidental enchondromas at knee magnetic resonance imaging: intraobserver and interobserver agreement and prevalence of imaging findings. *Radiol Bras*. 2013;46:129–33.
- Souza CGD, Gasparetto EL, Marchiori E, et al. Pyogenic and tuberculous discitis: magnetic resonance imaging findings for differential diagnosis. *Radiol Bras*. 2013;46:173–7.
- Machado BB, Lima CMAO, Junqueira FP, et al. Magnetic resonance imaging in intersection syndrome of the forearm: iconographic essay. *Radiol Bras*. 2013;46:117–21.
- Canella C. Dynamic gadolinium injection in the assessment of enchondromas [Editorial]. *Radiol Bras*. 2013;46(3):vii.
- Terazaki CRT, Trippia CR, Trippia CH, et al. Synovial chondromatosis of the shoulder: imaging findings. *Radiol Bras*. 2014;47:38–42.
- Poll LW, Koch JA, vom Dahl S, et al. Magnetic resonance imaging of bone marrow changes in Gaucher disease during enzyme replacement therapy: first German long-term results. *Skeletal Radiol*. 2001;30:496–503.
- Cox TM, Aerts JM, Belmatoug N, et al. Management of non-neuronopathic Gaucher disease with special reference to pregnancy, splenectomy, bisphosphonate therapy, use of biomarkers and bone disease monitoring. *J Inher Metab Dis*. 2008;31:319–36.
- Terk MR, Dardashti S, Liebman HA. Bone marrow response in treated patients with Gaucher disease: evaluation by T1-weighted magnetic resonance images and correlation with reduction in liver and spleen volume. *Skeletal Radiol*. 2000;29:563–71.

**ANEXO F – Certificado de apresentação por meio de pôster eletrônico no XLIII Congresso Brasileiro de Radiologia e XVII Congresso Latinoamericano de Radiologia Pediátrica**



XLIII CONGRESSO BRASILEIRO DE RADIOLOGIA  
XVII CONGRESSO LATINO-AMERICANO DE RADIOLOGIA PEDIÁTRICA

9 a 11 de outubro – Riocentro  
Rio de Janeiro – RJ

**CERTIFICADO**

Certificamos a participação de

**LAIS BASTOS PESSANHA; RICARDO ANDRADE FERNANDES DE MELLO; LUIZ FELIPE ALVES GUERRA; RODRIGO STENIO MOLL DE SOUZA; DIEGO LIMA NAVA MARTINS; RONALDO GARCIA RONDINA; GABRIEL ANTONIO DE OLIVEIRA**

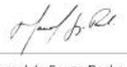
autores do trabalho com o título **O ESCORE BMB NA DOENÇA DE GAUCHER** na categoria **MUSCULOESQUELÉTICO** no **XLIII Congresso Brasileiro de Radiologia e XVII Congresso Latinoamericano de Radiologia Pediátrica**, realizado de 09 a 11 de outubro de 2014, no Riocentro, no Rio de Janeiro/RJ.



Henrique Carrete Júnior  
Presidente CBR



Pedro Daltro  
Presidente SLARP



Manoel de Souza Rocha  
Diretor Científico CBR

Apoio:




Realização:



Colégio Brasileiro de Radiologia  
e Diagnóstico por Imagem

**CBR** Colégio Brasileiro de Radiologia e Diagnóstico por Imagem