

Alvos Terapêuticos Hematopoiéticos na Doença de Gaucher: Avaliação da Coorte de Pacientes do Centro de Referência do Rio Grande do Sul

Matheus Brunstein Camargo¹, Ida Vanessa Doederlein Schwartz^{2, 3, 4}

1- Bolsista probic UFRGS/CNPq; 2 - Serviço de Genética Médica/UFRGS; 3 - Departamento de Genética Médica/UFRGS; 4 - Laboratório BRAIN/HCPA;

INTRODUÇÃO:

A avaliação da eficácia do tratamento de pacientes com Doença de Gaucher (DG) tem como foco os alvos terapêuticos (Quadro 1) e o conceito de doença residual mínima, os quais levam em consideração os sistemas afetados pela doença e que são passíveis de melhora com o tratamento específico (terapia de reposição enzimática - TRE ou de redução de substrato - TRS), como os níveis de hemoglobina e plaquetas. Atualmente, encontram-se disponíveis três produtos para TRE (imiglucerase, alfataliglicerase e alfavelaglicerase) e um produto para TRS (miglustate).

Quadro 1: Alvos terapêuticos na Doença de Gaucher (Pastores et al, Semin Hematol. 2004)

Hemoglobina	Plaquetas	Fígado	Baço	Ossos	Pulmões	Crescimento	Qualidade de Vida
• ≥ 12g/dL (homens); • ≥ 11g/dL (mulheres e crianças); prazo = 2 anos; • Ausência de anemia e de necessidade de transfusão sanguínea	• Aumentar 1,5x (1 ano); • Ausência de sangramentos espontâneos ou cirúrgicos; • ≥ 120.000 U/μL (2 anos) (TCP moderada); • Aumentar 2x (2 anos) (TCP grave)	• Reduzir 20-30% do volume (2 anos); • Reduzir 30-40% do volume (5 anos)	• ↓ 30-50% volume (1 ano); • ↓ 50-60% volume em (5 anos) • ↓ sintomas de esplenomegalia; • Eliminação de hiperesplenismo	• ↑ DMO • ↓ dor óssea • Prevenção de crises ósseas; • Prevenção osteonecrose e colapso articular subcondral	• Reverter síndrome hepatopulmonar • ↓ hipertensão pulmonar • Prevenir progressão doença pulmonar e morte súbita • Prevenir doença pulmonar pós TRE • ↑ qualidade de vida	• Estatura esperada para idade; • Início normal da puberdade.	• Condições para tarefas diárias; • ↑ qualidade de vida a partir de questionários específicos

TCP= trombocitopenia; DMO= densidade mineral óssea

OBJETIVOS:

Avaliar a eficácia da TRE/TRS, em relação aos alvos terapêuticos hematopoiéticos, em pacientes não-esplenectomizados em acompanhamento no Centro de Referência de Doença de Gaucher do Rio Grande do Sul (CRDG-RS).

MATERIAIS E MÉTODOS

Estudo retrospectivo, longitudinal, com amostragem por conveniência. Em relação à hemoglobina, foi tomado como alvo o valor ≥ 12 g/dL em homens e ≥ 11 em mulheres e crianças, e o tempo para que este nível seja atingido (até 2 anos de tratamento). Quanto às plaquetas, o alvo foi, para pacientes com trombocitopenia moderada (60-120.000U/μL), a concentração ≥ 120.000 U/μL após 2 anos de tratamento, ou o seu aumento em 1,5 vezes em 1 ano; para pacientes com trombocitopenia grave (<60.000U/μL), considerou-se como alvo o aumento da concentração em 1,5 vezes após 1 ano de tratamento, ou em 2 vezes após 2 anos (Quadro 1). Foram incluídos na análise somente pacientes que apresentavam anemia e/ou trombocitopenia ao início do tratamento.

RESULTADOS:

Entre os 40 pacientes em tratamento acompanhados pelo CRDG-RS, seis são esplenectomizados, dois apresentavam níveis normais de hemoglobina e plaquetas ao início tratamento, quatro possuíam tempo de tratamento inferior a um ano, e dois não iniciaram tratamento, sendo excluídos da análise.

A amostra, portanto, foi composta por 26 pacientes (DG tipo I n=25, tipo III n=1; sexo masculino n=14, sexo feminino n=12), com idade atual entre 15 e 65 anos, todos em TRE ou TRS (mediana de tempo de tratamento= 10 anos e 1 mês). Inicialmente, todos os pacientes receberam imiglucerase, mas atualmente seis utilizam alfataliglicerase, um utiliza alfavelaglicerase e um utiliza miglustate. A dose de início de tratamento foi 15UI/kg/inf para 7 (26,9%) pacientes; nos demais, a dose foi ≥ 30 UI/kg/inf.

Catorze pacientes apresentavam anemia ao início do tratamento: nesse grupo, todos os pacientes iniciaram TRE com dose ≥ 30UI/kg/inf; vinte e dois pacientes apresentavam trombocitopenia ao início do tratamento: quinze (68,2%) começaram o tratamento com dose ≥ 30UI/kg/inf. Os resultados estão expostos na Figura 1.

Duas pacientes não atingiram o alvo de hemoglobina, ambas iniciaram tratamento com doses ≥ 30UI/kg/inf. Uma das pacientes apresenta baixa adesão ao tratamento, enquanto a outra apresenta esplenomegalia grave, o que pode explicar a falha terapêutica.

Entre os 13 pacientes que não atingiram o alvo de plaquetas, 9 (69,2%) utilizaram dose ≥ 30 UI/kg/inf.

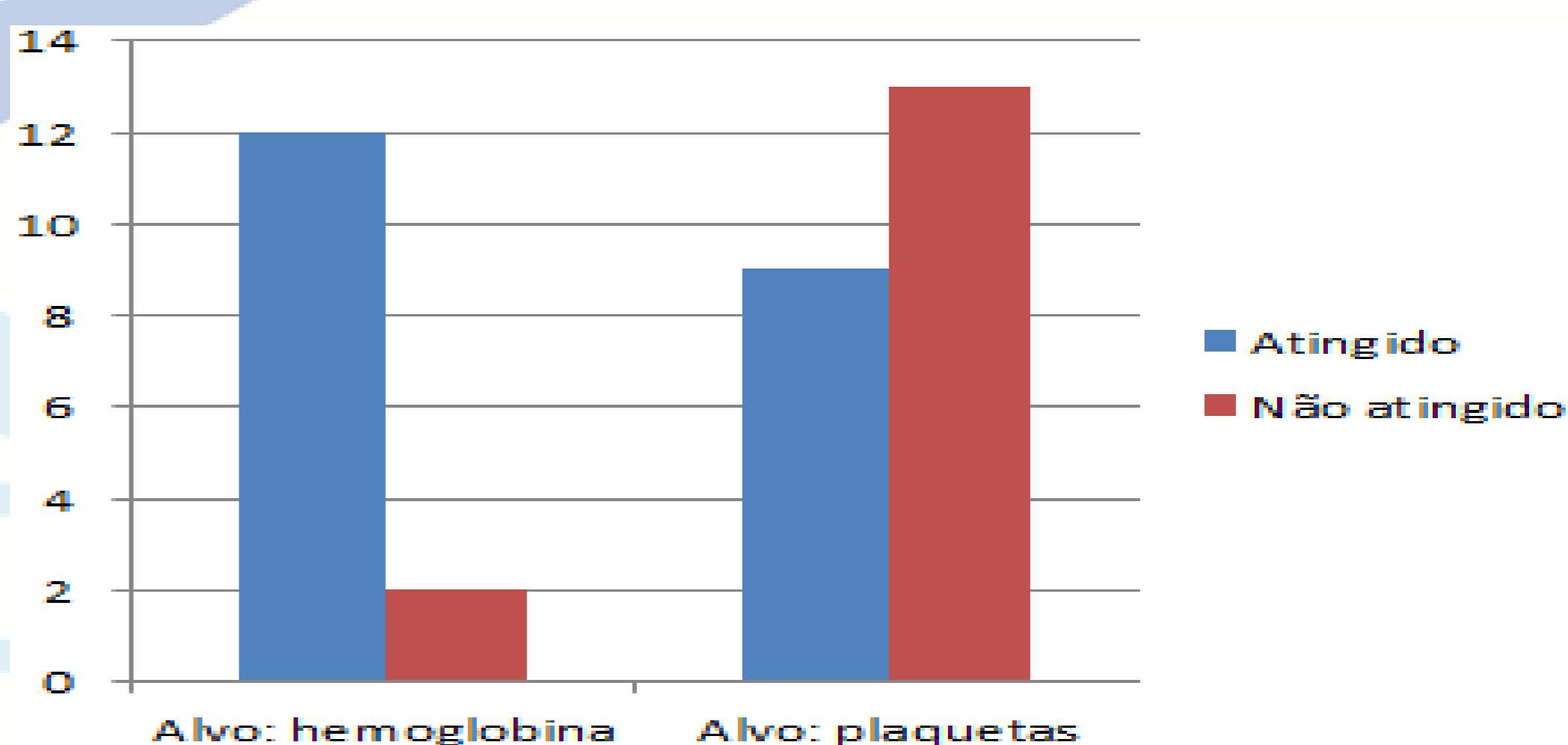


Figura 1: Número de pacientes com doença de Gaucher que atingiram os alvos de hemoglobina e de plaquetas com o tratamento. Doze dos catorze pacientes (85,7%) avaliados para alvo de hemoglobina atingiram o alvo. Nove dos vinte e dois pacientes (40,9%) avaliados para o alvo de plaquetas atingiram o alvo.

DISCUSSÃO/CONCLUSÃO:

Nossos dados estão de acordo com a literatura. Apesar de a trombocitopenia ser mais frequente na DG que a anemia, a concentração plaquetária no sangue segue como alvo mais difícil de ser alcançado, e sua melhora, na nossa amostra, não parece ter relação direta com a dose de enzima utilizada.