

---

**COMPLICAÇÕES METABÓLICAS E EVOLUÇÃO ADVINDOS DA DOENÇA DA  
DEFICIENCIA DA GLUCOSILCERAMIDA BETA-GLUCOSIDASE - UMA REVISÃO  
DE LITERATURA**

**METABOLIC COMPLICATIONS AND EVOLUTION OF THE DISEASE ARISING  
DISABILITIES GLUCOSYLCERAMIDE BETA.GLUCOSIDASE - A LITERATURE  
REVIEW**

**CAMILA MORAIS DE OLIVEIRA**

Acadêmica de Medicina pelo Centro Universitário UNINOVAFAPI  
Email: [camilamoraizdeoliveira@hotmail.com](mailto:camilamoraizdeoliveira@hotmail.com)

**HAYSSA TÂMARA COSTA RODRIGUES**

Acadêmica em Medicina pelo Centro Universitário UNINOVAFAPI  
Email: [hayssac@hotmail.com](mailto:hayssac@hotmail.com)

**GERMILDES BEZERRA ROCHA**

Acadêmica em Medicina pelo Centro Universitário UNINOVAFAPI  
Email : [agenterocha@yahoo.com.br](mailto:agenterocha@yahoo.com.br)

**DANIELA MOURA PARENTE**

Doutora em Biotecnologia em Saúde pela Rede Nordeste de Biotecnologia  
Docente do Centro Universitário UNINOVAFAPI  
Email: [Danielparente@novafapi.com](mailto:Danielparente@novafapi.com)

---

Endereço: Daniela Moura parente  
Universidade Federal do Piauí, Centro de Ciências da Saúde. Av Nossa Senhora de Fátima - SG 8  
Ininga64000-000 - Teresina, PI – Brasil

**Editora-chefe: Dra. Regina da Silva Santos**

**Artigo recebido em 27/11/2014. Última versão recebida em 07/01/2015. Aprovado em 08/01/2015.**

**Avaliado pelo sistema Triple Review: a) Desk Review pelo Editor-Chefe; e b) Double Blind Review (avaliação cega por dois avaliadores da área).**



## RESUMO

A Doença de Gaucher(DG) é a doença de acúmulo lisossômico mais frequente, sendo causada, pela carência da atividade enzimática da glicosilceramidase e pode apresentar-se sob variadas gravidades, dependendo de como esse defeito genético irá se expressar. Apesar de clinicamente heterogênea, ela é classificada em três subtipos, seu prognóstico pode variar de benigno a extremamente grave, de acordo com o subtipo de apresentação.**Objetivo:** A presente revisão de literatura tem por objetivo uma explanação acerca das principais sequelas advindas desse distúrbio, bem como aglutinar informações pertinentes tanto ao diagnóstico diferencial quanto a possíveis tratamentos de âmbito tecnológico.**Métodos:** Trata-se de uma revisão de literatura de forma sistemática realizada por meio de um levantamento bibliográfico que procura reunir os conhecimentos sobre as características, complicações metabólicas e evolução da doença. **Resultados:** Apesar da especificidade do tema restringir bastante o número de artigos para a data de publicação proposta a ser pesquisada, encontrou-se uma relevância de achados autorais que contribuíram em suma para a síntese dessa pesquisa.**Conclusão:** Portanto, a partir das evidências científicas apresentadas nesta revisão torna-se evidente a importância do conhecimento das causas genéticas de tal patologia, bem como seu diagnóstico precoce e tratamento paliativo adequado.

**Palavras-Chaves:** Doença gaucher. Complicações metabólicas.

## ABSTRACT

Introduction: Gaucher disease (GD) is the most common disease of lysosomal accumulation, caused by the lack of enzymatic activity of glycosylceramidase and can present itself in varying degrees of severity, depending on how this genetic defect will express. Although clinically heterogeneous, it is classified into three subtypes, the prognosis can vary from mild to extremely severe, according to the subtype of presentation. Methodology: This is a literature review systematically performed through a literature that seeks to bring together knowledge about the characteristics, metabolic complications and disease progression. Results: Despite the specificity of the topic rather restrict the number of articles to the publication date proposed to be searched, found a relevant copyright findings that contributed to the short summary of this research. Discussion: Because of this there is dysfunction glucocerebrosides accumulation within the lysosome of the reticuloendothelial system, mainly in the spleen, liver, bone marrow, central nervous system, lungs and lymph nodes. There are three forms: type 1, associated with the presence of mild mutation; type 2, neuropathic and acute infantile or type 3 known as juvenile or subacute form. Definitive diagnosis is by enzyme dosage of BGA in leukocytes or fibroblasts in the skin and is palliative treatment with enzyme replacement and substrate replacement therapy. Final Thoughts: So, based on scientific evidence presented in this review it is evident the importance of knowledge of the genetic causes of the condition, as well as early diagnosis and appropriate palliative treatment.

**Keywords:** Disease Gaucher. Complications Metabolic.

## 1 INTRODUÇÃO

A Deficiência da Glucosilceramida beta-glucosidase, mais conhecida como Doença de Gaucher (DG) é uma das doenças de acúmulo lisossômico mais frequente. Sendo causada pela carência da atividade enzimática da glicosilceramidase ou glicosidase ácida. Tal disfunção é herdada de caráter autossômico recessivo e engloba um conjunto heterogêneo de sinais e sintomas. (1)

A doença de Gaucher tem baixa incidência mundial, encontrando-se no grupo das enfermidades raras ou pouco frequentes (inferior a cinco casos por 10.000 habitantes). Estima-se uma incidência de Doença de Gaucher tipo I de 1/200.000 recém-nascidos vivos (RNs) em populações não-judaicas. Nos EUA, a incidência estimada em descendentes de judeus é de 1:400-1000 recém-nascidos, enquanto que na população em geral é de apenas 1:40.000-60.000. (11). Não existem estudos epidemiológicos sobre a doença de Gaucher no Brasil. Segundo o Ministério da Saúde(MS), aproximadamente 610 pacientes foram tratados através de terapia de reposição enzimática em imiglucerase em 2010. (11)

Tal doença, descrita pela primeira vez pelo médico francês Philippe Charles Ernest Gaucher, em 1882, trata-se de uma deficiência de herança autossômica recessiva, definida pela presença de dois alelos mutantes para o gene da beta-glicosidase ácida (BGA), uma hidrolase lisossômica localizada na região q21 do cromossomo(2). A glicosilceramidase é responsável pela degradação da Glucosilceramida em glicose e ceramida e sua falta resulta no acúmulo intracelular da glicosilceramida, principalmente nas células da linhagem macrófagica. Estes macrófagos, que agora encontram-se repletos de glicosilceramida não degradada são chamados de células de Gaucher.3,4,7. Todas as células do sistema imunológico monocítico fagocitário, especialmente os macrófagos teciduais do fígado (células de Kupffer), ossos (osteoclastos), sistema nervoso central (micróglia, macrófagos do fluido cerebrospinal), pulmões (macrófagos alveolares), baço, linfonodos, medula óssea, trato genitourinário e gastrointestinal, pleura, peritônio e outros podem ser afetados na doença de Gaucher.(4,8) Tal acúmulo, como qualquer outro em nosso metabolismo perturba e desregula o funcionamento normal desses órgãos e tecidos, o que pode ocasionar danos importantes e, muitas vezes, irreparáveis funcionalmente.

A Deficiência da Glucosilceramida beta-glicosidase pode apresentar-se sob variadas gravidades, dependendo de como esse defeito genético irá se expressar. Apesar de clinicamente heterogênea, seu prognóstico pode variar de benigno a extremamente grave, de acordo com o subtipo de apresentação(2,5). O diagnóstico de certeza da DG é estabelecido por meio da dosagem da atividade da BGA e seu tratamento por reposição enzimática específica(5). Essa doença engloba um conjunto contínuo de sinais e sintomas que vão desde a forma letal perinatal até a doença assintomática.

As manifestações clínicas ou fenotípicas da DG vão depender do grau de deficiência da enzima, existindo três tipos: Tipo I, forma não neuropática, afeta crianças e adultos com hepatoesplenomegalia, anemia, trombocitopenia, leucopenia e lesões ósseas; Tipo II, forma neuropática aguda, afeta crianças com 4-5 meses com quadro neurológico grave, hepatoesplenomegalia e comprometimento pulmonar e o Tipo III, forma neuropática crônica, afeta crianças e adolescentes com quadro neurológico menos grave que o Tipo II e ainda pode comprometer fígado, baço e ossos.(12)

O tipo 1 não tem qualquer envolvimento do sistema nervoso central, logo chamada de não neuropática, e é o tipo mais comum de manifestação da doença, embora seja mais comum na população de judeus Ashkenazi pode ocorrer em todos os grupos étnicos. O tipo 2 referido como o " tipo infantil ", manifesta-se com grave envolvimento do sistema nervoso central, tem progressão rápida e leva a morte dentro de 2 anos, atualmente é conhecido como o tipo neuropática aguda. Já o tipo 3 também tem envolvimento do sistema nervoso central, mas é menos grave e é mais indolente do que o tipo 2, este também chamado de tipo neuropática subaguda. (10)

Diante disso, é indiscutível a importância que se toma das consequências dessa doença nos indivíduos acometidos por tal disfunção genética. O surgimento deste distúrbio microscópico é responsável por um conjunto de mudanças, não só estruturais, mas também funcionais, que envolvem múltiplos órgãos essenciais para a funcionalidade do organismo como um todo. Assim, esse artigo de revisão de literatura tem como objetivo uma explanação acerca das principais sequelas advindas desse distúrbio, bem como aglutinar informações pertinentes tanto ao diagnóstico diferencial quanto a possíveis tratamentos de âmbito tecnológico.

## 2 METODOLOGIA

Realizou-se uma revisão de literatura de forma sistemática, nas bases de dados Scielo, Lilacs e Bireme, dos artigos publicados no período de 2010 a 2014; onde foram analisados trabalhos que versam sobre Doença da Deficiência da Glucosilceramida beta-glucosidase, mais conhecida como Doença de Gaucher(DG), as complicações dessa doença bem como a sua evolução. Na estratégia de busca, foram utilizadas as seguintes palavras-chave: Doença, Gaucher, Complicações, Metabólicas; Foram selecionados pelos critérios de inclusão: artigos com resumos que versavam sobre a temática do estudo e publicações em português; Segundo tal meta estabelecida, resultou em 50 artigos, sendo 30 na base Scielo, 11 na base Lilacs e 9 na base Bireme. Mediante o encontrado foi feita a organização e a análise dos dados, no período de agosto a novembro de 2014

Os artigos foram pré-selecionados primeiramente pelos resumos disponibilizados previamente. É importante ressaltar que embora a pesquisa estivesse voltada para a data já mencionada acima, alguns artigos foram levados em consideração pela relevância dos dados e pela pertinência do assunto em estudo. A busca bibliográfica excluiu os artigos que não apresentavam texto completo, bem como os artigos que não se encaixavam no perfil específico da pesquisa por não se adequarem ao questionamento inicial. Ao final foram selecionados 20 artigos, dos 50 lidos, para o estudo detalhado.

Dessa forma, o objetivo dessa revisão de literatura sistematizada é reunir os conhecimentos sobre as principais intercorrências relacionadas à doença de Gaucher, assim como os aspectos que levam a formação dessa patologia.

## 3 REFERENCAL TEORICO

A DG é uma glicosíngolipidose clinicamente heterogênea, progressiva e pertencente ao grupo das doenças lissossômicas de armazenamento, em que a deficiência da enzima glucocerebrosidase, ocasiona prejuízo na hidrólise da ligação beta glicosídica do substrato glicosilceramida, leva ao acúmulo de glucocerebrosídeo no interior dos lisossomos do sistema retículo-endotelial, principalmente no baço, fígado, medula óssea, sistema nervoso central, pulmão e gânglios linfáticos. (11, 14).

O acúmulo de glicocerosídeo dentro dos macrófagos resulta nas “células de Gaucher”, as quais têm aparência de papel amassado e são repletas de lipídio. Estas células anômalas se distribuem por todo o corpo, mas principalmente no fígado, baço e medula óssea, prejudicando e impedindo o funcionamento normal destes órgãos (12). O diagnóstico tardio e/ou não tratamento da DG representa risco de desenvolver danos significativos e complicações capazes de levar à morte.

A deficiência total ou parcial da enzima glicocerosidase e esta deficiência é ocasionada, principalmente, por mutação, sendo identificado mais de 250 tipos de mutações no gene funcional da glicocerosidase, incluindo mutações de ponto, deleções, inserções, mutações de *splicing* e diversos rearranjos, tendo a distribuição das mutações variável nas diferentes populações. Porém, as mutações mais comuns em pacientes com DG é através da transição de uma adenina para uma guanina no nucleotídeo 1226 do cDNA, localizada no éxon 9 do gene funcional da glicocerosidase localizado na região q21 do cromossomo 1, determinando a substituição do aminoácido aspargina por serina na posição 370 da proteína glicocerosidase (N370S), outra é a transição de uma timina para uma citosina no nucleotídeo 1448 do cDNA correspondente ao éxon 10 do gene GBA, substituindo leucina por prolina no resíduo 444 da proteína madura (L444P). Embora não exista uma correlação perfeita entre o genótipo (tipo de mutação) e o fenótipo, a L444P em estado homocigoto está mais associada a sintomas neurológicos precoces, podendo observar-se nos tipos II e III. O alelo N370S está associado com doença não neuropática (11, 12, 13).

As manifestações clínicas dependem do grau de deficiência dessa enzima, existindo três tipos, decorrentes da presença e progressão de complicações neurológicas, além dos sintomas que podem aparecer na infância: DG tipo 1, associada à presença de uma mutação branda, na qual o indivíduo recebe o alelo N370S, mesmo em combinação com um alelo nulo ou grave, é a mais comum, correspondendo a 95% dos casos de DG, forma não neuropática, afeta crianças e adultos, idade de início dos sinais e sintomas é muito variável. A apresentação clínica típica é hepatomegalia, esplenomegalia com progressiva anemia, trombocitopenia e leucopenia. O quadro é ainda associado a fadiga, cansaço, plenitude gástrica pós-prandial e retardo de crescimento em crianças. O acúmulo de glicocerebrósídeo na medula óssea leva à osteopenia, lesões líticas, fraturas patológicas, dor óssea crônica, crises ósseas, infarto e osteonecrose (13, 14). É descrito também uma maior incidência de tumores ósseos nos pacientes com DG. A progressão

do quadro é, em geral, lenta ou variável, e a sobrevida pode ser normal, na dependência da gravidade das complicações.

A tipo 2, forma infantil ou neuropática aguda, é a mais rara, apresentando envolvimento do sistema nervoso central e morte antes dos dois primeiros anos de vida; Os sintomas iniciam alguns meses após o nascimento, com reflexão da cabeça, estrabismo e hipertonidade muscular, com crescente e acentuado aumento do tamanho do baço e fígado. As manifestações neurológicas são resultantes do comprometimento do tronco cerebral e pares cranianos. Existem arqueamento acentuado do pescoço, retração dos lábios, trismo, espasmo laríngeo com tosse crônica e estridor, rigidez espástica dos membros, convulsão e retardo mental. O óbito surge por infecção respiratória.

Doença de Gaucher do tipo 3, conhecida como juvenil ou subaguda, afeta crianças e adolescentes com idade de início variável. Apresenta sinais sistêmicos crônicos da doença e envolvimento progressivo do sistema nervoso porém com quadro neurológico de menor gravidade que o tipo 2, retardo do crescimento, hiperesplenismo e alterações esqueléticas (11, 12, 14).

Antes da identificação desta enzima, o diagnóstico da DG era realizado através do exame histológico de biópsia da medula óssea, ou em alguns casos, do fígado ou do baço. Entretanto, a presença de células semelhantes às de Gauher (chamadas de pseudo células de Gaucher) em outras doenças, tais como leucemia mieloide crônica, leucemia mieloide aguda, mieloma múltiplo, talassemia e doença de Hodking, poderiam muitas vezes levar a diagnósticos incorretos. (11, 13, 14)

Atualmente, diagnóstico definitivo é a dosagem enzimática da BGA nos leucócitos ou em fibroblastos da pele. Em outros casos, quando na ausência de suspeição clínica, o diagnóstico poderá ser feito por punção do baço, fígado, linfonodos ou medula óssea, que demonstrará as células de Gaucher. Achados radiográficos no esqueleto demonstram o grau de infiltração e substituição da medula óssea pelas células de gaucher, resultando em perda do trabeculado ósseo e diminuição da densidade, mais comuns na epífise e metáfise dos ossos longos, ocasionando alargamento ósseo associado ao afinamento da cortical, causando alteração da concavidade, abaulando o contorno. A infiltração medular, com subsequente afinamento cortical, enfraquece a estrutura óssea, tornando-a suscetível a fraturas. O envolvimento articular também é frequente, sendo o quadril o mais acometido, seguido de ombro, joelho e articulações intervertebrais. A análise molecular é complementar ao diagnóstico enzimático. A

identificação de mutações no gene GBA de pacientes com DG é comumente usada em busca de mutações mais frequentes, tais como p.N370S e p.L444P.

Antes dos anos 90, o tratamento existente para DG era meramente paliativo, incluía alívio sintomático e intervenções cirúrgicas, tais como intervenções ortopédicas e esplenectomia. Atualmente, duas formas de tratamento estão disponíveis para DG: a terapia de reposição enzimática e a terapia de reposição de substrato.(13)

A terapia de reposição de enzimática para a doença de Gaucher foi aprovada em 1991 pela Food and Drug Administration. Desde então, tornou-se o tratamento padrão para a DG do tipo 1. Ela teve início com o uso da enzima purificada de placenta humana (alglucerase, Ceredase). Posteriormente, a alglucerase foi substituída pela forma recombinante da glicocerebrosidase (imiglucerase, Ceredase). (12,13)

A terapia de reposição enzimática com imiglucerase previne as manifestações da DG, melhora a anemia, a trombocitopenia, as dores e as crises ósseas associadas, bem como a qualidade de vida dos pacientes. Ela é mais efetiva para pacientes com DG tipo 1, pois a enzima não atravessa a barreira hematoencefálica. Entretanto, as manifestações sistêmicas da DG tipo 3 também respondem bem à terapia de reposição enzimática, tendo bons efeitos sobre as manifestações hematológicas, viscerais e esqueléticas, mas resultados inconsistentes em relação às manifestações neurológicas. (12,13)

Existem dois critérios de inclusão para o protocolo de tratamento com reposição enzimática: o diagnóstico confirmado de doença de Gaucher, pela dosagem da atividade enzimática da beta-glicosidase ácida em leucócitos e de ser portador de DG do tipo 1 ou 3. Nos pacientes do tipo 3, o tratamento deve ser introduzido precocemente, antes de quadro neurológico grave estar estabelecido. Além destes critérios, deve estar presente pelo menos uma das seguintes situações: evidências clínicas de comprometimento hepático ou esplênico ou esplenectomia prévia; anemia com hemoglobina abaixo de 2 g/dl dos níveis previstos para sexo e idade; presença de plaquetas abaixo de 100.000 mm<sup>3</sup>; evidências radiológicas de doença óssea (osteopenia, osteoartrose, osteoclerose, osteoporose, fratura patológica, necrose séptica); presença de dor óssea ou crises ósseas; retardo de crescimento como abaixo do esperado para o potencial genético de crescimento dos pais ou decréscimo na velocidade de crescimento; sintomas como dor abdominal, fadiga, fraqueza ou caquexia e comprometimento da qualidade de vida; comprometimento de outros órgãos como coração, rins e pulmão; histórico de irmão ou irmã com DG tipo 3 com presença de genótipo idêntico. (11, 12)

O tratamento com Imiglucerase requer: infusão intravenosa a cada 14 dias, administrada em ambiente hospitalar, sob supervisão médica, com dose inicial de 30 UI/kg de peso corpóreo por infusão em crianças de adultos; caso sejam de alto risco, a dose será de 60 UI/kg de peso corpóreo por infusão e, caso sejam crianças com DG do tipo 3, 120 UI/kg de peso corpóreo por infusão. (11) Os pacientes de alto risco para fins de dosagem enzimática são aqueles que possuem doença óssea em atividade; fígado maior do que 2,5 vezes o valor normal; baço maior que 15 vezes o valor normal; plaquetas abaixo de 60.000 mm<sup>3</sup> ou episódio de sangramento documentados; anemia sintomática ou hemoglobinas abaixo ou igual a 8 g/dl; doença hepática grave; doença renal grave; limitação funcional grave caracterizada por doença incapacitante ou qualquer condição clínica concomitante que possa exacerbar ou complicar a doença de Gaucher. (11,12,13) A dose inicial em adultos e crianças de alto risco deve ser mantida por pelo menos 24 meses, garantindo assim melhora eficaz e prevenção de complicações graves. (11) Deve-se diminuir a dose nas crianças graves para até 30 UI/kg de peso por infusão caso tenha havido normalização dos critérios de inclusão e para 20 UI/kg de peso por infusão na dose dos adultos. Entre os critérios de melhora para diminuição da dose, encontra-se a normalização de todos os critérios utilizados para a sua inclusão e a melhora na qualidade de vida. (11, 12)

O acompanhamento clínico e laboratorial devem realizados em todos os pacientes com DG em tratamento com reposição enzimática ou não através do monitoramento dos pacientes com história clínica e exame físico a cada 3 meses; hemograma completo, fosfatase ácida total, enzimas hepáticas a cada 3 meses; avaliação volumétrica do fígado e baço, preferencialmente por tomografia computadorizada ou ressonância magnética, ou por ultrassonografia abdominal a cada 12 meses; avaliação radiológica do esqueleto e/ou densitometria óssea a cada 12 meses. (11)

A terapia de redução de substrato é outra forma de tratamento da DG e consiste na ação indireta no substrato armazenado dentro dos macrófagos. Nesta terapia, usa-se um inibidor da enzima glicosilceramidase, que corresponde à primeira etapa da biossíntese dos glicosíngolipídios. Diferentemente da terapia de reposição enzimática, o acúmulo de substrato é evitado pela redução da quantidade do substrato glicosilceramida. Assim, ela atenua a taxa de síntese para alcançar um equilíbrio com a atividade reduzida glicosilceramidase endógena nos pacientes com DG, evitando o armazenamento de substrato patológico. Recentemente, foi aprovada no Brasil a terapia de redução de substrato com miglustate (Zavesca) para o tratamento da DG tipo 1. O

miglustate inibe reversivelmente a síntese de glicosilceramida e reduz o acúmulo do substrato intracelular. Tem sido indicado como opção terapêutica para pacientes entre 18 e 70 anos com manifestações leves a moderadas e sem risco de novas complicações ósseas e que tenham restrições ao uso da terapia de reposição enzimática. (12, 13)

A literatura científica é unânime em reconhecer os benefícios da terapia reposição enzimática nos pacientes portadores de DG. Sabe-se que a Imiglucerase é geralmente bem tolerada, capaz de reverter anos de acúmulo de substrato, porém o alto custo do tratamento tem limitado o número de pacientes tratados, principalmente em países de terceiro mundo. Novas tentativas terapêuticas estão sendo estudadas e é importante que elas sejam incrementadas e que a acessibilidade a todos os portadores da doença de Gaucher.

#### 4 CONCLUSÃO

A partir das evidências científicas apresentadas nesta revisão torna-se evidente a importância do conhecimento não só das causas genéticas da Doença de Gaucher, mas dos determinantes dessa patologia para um diagnóstico rápido e tratamento eficaz.

Assim deve-se atentar às mudanças macroscópicas que levam a alterações estruturais e funcionais nessa doença, visando reconhecê-la no início para se ter um bom prognóstico e tratamento eficiente uma vez que essas alterações são o foco do tratamento da doença.

Além disso, apesar de a literatura científica é unânime em reconhecer os benefícios da terapia de reposição enzimática nos pacientes portadores de DG, medidas auxiliares a esse tratamento farmacológico, como adaptação nutricional, devem ser pensadas.

#### REFERÊNCIAS

Beutler E, Grabowski G. Gaucher disease. In: Scriver C, Beaudet A, Sly W *et al.*, eds. **Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease**. New York: McGraw, p.3635-8, 2001.

Cirurgias conservadoras do baço para tratamento da doença de Gaucher. **Rev. Bras. Hematol. Hemoter**, v.26, n.1, p. 13-18, 2004.

Doença de Gaucher: uma desordem subdiagnosticada. **Rev. paul. pediatr.** v.29, n.1, p. 122-125, 2011.

FERREIRA, Jovino S.; FERREIRA, Vera Lúcia P. C. e FERREIRA, David C..Estudo da doença de Gaucher em Santa Catarina. **Rev. Bras. Hematol. Hemoter**, v.30, n.1, p. 5-11, 2008.

Ginzburg L, Kacher Y, Futerman AH. The pathogenesis of glycosphingolipid storage disorders. **Semin Cell Dev Biol**, v.15,n.4, p.417-31, 2004.

Hruska KS, LaMarca ME, Scott CR, Sidransky E. Gaucher disease: mutation and polymorphism spectrum in the glucocerebrosidase gene (GBA). **Hum Mutat**, v.29,p.567-83, 2008.

Jmoudiak M, Futerman AH. Gaucher disease: pathological mechanisms and modern management. **Br J Haematol**.p.129, 2005.

Jeyakumar M, Butters TD, Dwek RA, Platt FM. Glycosphingolipidlysosomal storage diseases: therapy and pathogenesis. **Neuropathol Appl Neurobiol**, v.28, n.5, p.343-57, 2002.

Martins AM. Inborn errors of metabolism: a clinical overview. São Paulo **Med J**, v.117 n.2. p.178-88, 1999.

Martins AM *et al.* Tratamento da doença de Gaucher: um consenso brasileiro/Gaucher disease treatment: a brazilian consensus. **Rev. bras. hematol. Hemoter**,v.25, n.2,p.89-95, 2003.

MENDONCA, Vinicius França de; PAULA, Maria Tereza Machado de; FERNANDES, César e BOASQUEVISQUE, Edson Mendes.Manifestações esqueléticas da doença de gaucher. **Radiol Bras**, v.34, n.3, p. 151-154, , 2001.

Oliveira, F. L. Avaliação da qualidade de vida de pacientes com doença de gaucher, doença de fabry e mucopolissacaridoses. Repositório Digital da Universidade Federal do Rio Grande do Sul 2010-12-14T04:19:19Z

OLIVEIRA, Maria Christina L.A.; OLIVEIRA, Benigna M.; QUEIROS, Elisa e VIANA, Marcos B..Aspectos clínicos e nutricionais da doença de Gaucher: estudo prospectivo de 13 crianças em um único centro. **J. Pediatr. (Rio J.)** v..78, n.6, p. 517-522, 2002.

Simpson WL, Hermann G, Balwani M. Imaging of Gaucher disease. **World J Radiol** v.6, n.9, p. 657-668, 2014. Available from:  
URL: <http://www.wjgnet.com/1949-8470/full/v6/i9/657.htm> DOI:  
<http://dx.doi.org/10.4329/wjr.v6.i9.657>

SOBREIRA, Elisa A. P. and BRUNIERA, Paula.Avaliação de dois anos de tratamento da doença de Gaucher tipo 1 com terapia de reposição enzimática em pacientes do estado de São Paulo, Brasil. **Rev. Bras. Hematol. Hemoter**. V..30, n.3, p. 193-201, 2008. ISSN 1516-8484. <http://dx.doi.org/10.1590/S1516-84842008000300007>.

SOBREIRA, Elisa A. P. e BRUNIERA, Paula.Avaliação de dois anos de tratamento da doença de Gaucher tipo 1 com terapia de reposição enzimática em pacientes do estado de São Paulo, Brasil. **Rev. Bras. Hematol. Hemoter**. 2008,

C. M. Oliveira; H. T. C. Rodrigues; G. B. Rocha; D. M. Parente

Tratamento da doença de Gaucher: um consenso brasileiro. **Rev. Bras. Hematol. Hemoter**, v.25, n.2, p. 89-95, 2003.

Wenstrup RJ, Roca-Espiau M, Weinreb NJ, Bembi B. Skeletal aspects of Gaucher disease: a review. **Br J Radiol**, v.75,n.Suppl 1: A2-122002.

