



Complexo
HUPES

UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA - UFBA
HOSPITAL UNIVERSITÁRIO PROFESSOR EDGARD SANTOS
PROGRAMA DE RESIDÊNCIA MÉDICA EM CLÍNICA MÉDICA

BIANCA GOMES ESTEVEZ AMOEDO

DOENÇA DE NIEMANN PICK TIPO B: RELATO DE CASO

Salvador

2024

Bianca Gomes Estevez Amoedo

DOENÇA DE NIEMANN PICK TIPO B: RELATO DE CASO

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à comissão avaliadora do Hospital Universitário Professor Edgard Santos, como requisito obrigatório para conclusão da Residência Médica em Clínica Médica.

Orientador: Prof. Me. Vinicius Santos Nunes

Salvador

2024

Bianca Gomes Estevez Amoedo

DOENÇA DE NIEMANN PICK TIPO B: RELATO DE CASO

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à comissão avaliadora do Hospital Universitário Professor Edgard Santos, como requisito obrigatório para conclusão da Residência Médica em Clínica Médica.

Data da aprovação:

Conceito:

Banca examinadora:

Prof. Me. Vinicius Santos Nunes (HUPES/EBSERH)
Orientador

(HUPES/EBSERH)
Examinador

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho à minha querida avó Teresa, cuja sabedoria e amor incondicional sempre foram minha maior motivação. Sua presença, mesmo à distância, ilumina meu caminho na Medicina e na vida, inspirando-me a seguir em frente com coragem e determinação.

DOENÇA DE NIEMANN PICK TIPO B: RELATO DE CASO

Bianca Gomes Estevez Amoedo¹
Vinicius Santos Nunes²

RESUMO

Introdução: A Doença de Niemann-Pick (DNP) é uma condição genética rara, autossômica recessiva, descrita pela deficiência da esfingomielinase ácida, levando ao acúmulo de esfingomielina nos lisossomos. A DNP é dividida em três subtipos principais: A, B e C, cada um com manifestações clínicas distintas e variabilidade fenotípica. **Relato de caso:** Paciente masculino de 42 anos diagnosticado com DNP tipo B na infância, a partir de investigação de quadro de aumento de volume abdominal, porém com interrupção do acompanhamento médico na pré-adolescência. Na idade adulta, foi encaminhado ao ambulatório de hepatologia devido episódios de gengivorragia e epistaxe, sendo constatada hepatoesplenomegalia, hipertensão portal, anemia e plaquetopenia. Revisão de prontuário mostrou biópsia hepática com resultado anatomopatológico sugestivo de doença de depósito e mielograma com achado de células espumosas, ambos exames realizados na infância. Submetido a tomografia de tórax, sendo diagnosticado com doença intersticial pulmonar, embora assintomático. Ecocardiograma evidenciou estenose aórtica moderada a grave, sem repercussões clínicas. Prosseguida investigação, detectou-se de deficiência de atividade de esfingomielinase (SMPD1), compatível com diagnóstico de DNP tipo B. **Discussão:** A DNP tipo B se apresenta com grande heterogeneidade fenotípica, podendo ter hepatoesplenomegalia, hipertensão portal e comprometimento hematológico, levando a complicações como anemia e plaquetopenia. O acometimento pulmonar é frequente e se manifesta como doença intersticial. Envolvimento cardíaco primário não é típico, mas complicações secundárias podem ocasionalmente levar a manifestações cardíacas. **Conclusão:** Diagnóstico precoce e o acompanhamento contínuo são fundamentais para o manejo adequado do DNP tipo B. A introdução de terapias modificadas, como a Olipudase alfa, traz esperanças significativas para o tratamento. A experiência relatada ressalta a necessidade de aumentar a conscientização sobre a doença, melhorar as estratégias de detecção precoce e de monitoramento contínuo.

Palavras-chave: Doença de Niemann Pick; SMPD1; Esfingomielinase.

¹ Médica Residente em Clínica Médica pela Universidade Federal da Bahia-UFBA. Endereço eletrônico: biancaamoedo@gmail.com

² Prof. Me. da Universidade Federal da Bahia-UFBA. Endereço eletrônico: snunesvinicius02@gmail.com

ABSTRACT

Introduction: Niemann-Pick Disease (NPD) is a rare genetic condition, an autosomal recessive disorder, that can be identified by the acid sphingomyelinase deficiency, which leads to the buildup of sphingomyelin on lysosomes. The NPD is categorized into three main subclassifications: A, B, and C, each one with different clinical manifestations and phenotype variabilities. **Case report:** A 42-years-old male patient diagnosed in childhood with NPD-B under conditions of increased abdominal volume, medical follow-up was interrupted during pre-adolescence. In adulthood, the patient was referred to hepatology outpatient after gingivorrhagia, and epistaxis, it has been detected hepatosplenomegaly, portal hypertension, anemia, and thrombocytopenia. The medical records reviews showed a hepatic biopsy within anatomopathological results suggesting deposit disease and a myelogram within indication of foam cells, both examinations were performed during childhood. A chest tomography was performed, leading to the diagnosis of interstitial lung disease, although asymptomatic. The echocardiogram revealed a moderate to severe aortic stenosis, without clinical repercussions. On further investigation, it was detected sphingomyelinase deficiency (SMPD1), compatible with diagnoses of NPD type B. **Discussion:** NPD-B presents with significant phenotypic heterogeneity, which may include hepatosplenomegaly, portal hypertension, and hematologic involvement, leading to complications such as anemia and thrombocytopenia. Pulmonary involvement is common and manifests as interstitial lung disease. Primary cardiac involvement is not typical, but secondary complications may occasionally lead to cardiac manifestations. **Conclusion:** Early diagnosis and continuous follow-up are crucial for the proper management of Niemann-Pick Disease type B. The introduction of modified therapies, such as Olipudase alfa, brings significant hope for treatment. The reported experience highlights the need to increase awareness about the disease, improve early detection strategies, and ensure continuous monitoring

Keywords: Niemann-Pick Disease; SMPD1; Sphingomyelinase.

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1 - Tomografia computadorizada de abdome mostrando fígado de dimensões aumentadas, contornos levemente lobulados e densidade preservada. Coexiste esplenomegalia, com densidade heterogênea, às custas de calcificações esparsas e imagens hipodensas, sem realce ao meio de contraste 13
- Figura 2 – Tomografia computadorizada de tórax evidenciando opacidades em vidro fosco, configurando pavimentação em mosaico, predominando em lobos inferiores 13
- Figura 3 – Aspirado de medula óssea mostrando células espumosas (cedida pelo Serviço de Patologia do Hospital Universitário Professor Edgard Santos) 14

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	09
2	MÉTODOS	10
3	RELATO DE CASO	11
4	DISCUSSÃO	15
5	CONCLUSÃO	17
	REFERÊNCIAS	18

1 INTRODUÇÃO

A Doença de Niemann-Pick (DNP) faz parte de um grupo de condições genéticas raras, de caráter autossômico recessivo, que afetam o metabolismo dos lipídios. Caracteriza-se pela deficiência da enzima esfingomielinase ácida, resultando em acúmulo anormal de esfingomielinina nos lisossomos. Atualmente, a doença é classificada em três subtipos principais: A, B e C. As manifestações clínicas são heterogêneas e decorrem do acúmulo de macrófagos repletos de lipídios em diversos órgãos, como fígado, baço, pulmões, medula óssea e cérebro. Os subtipos A e B são causados por mutações no gene SMPD1, enquanto o subtipo C é associado a mutações nos genes NPC1 ou NPC2 (BAJWA, 2023).

A DNP tipo A é a forma mais grave, com sinais e sintomas frequentemente surgindo nos primeiros meses de vida. Caracteriza-se por hepatoesplenomegalia, déficits neurológicos severos e uma alta taxa de mortalidade na primeira infância (MCGOVERN et al., 2006). Em contraste, a DNP tipo B tem uma idade de início variável, que pode ocorrer desde a infância até a idade adulta. É marcada por hepatoesplenomegalia, doença pulmonar intersticial, trombocitopenia, anemia e dislipidemia, sendo que a maioria dos pacientes apresenta pouco ou nenhum envolvimento neurológico, e a gravidade é menor em comparação com o tipo A (CASSIMAN et al., 2016). O tipo C é caracterizado por uma neurodegeneração progressiva, com um amplo espectro clínico que varia de distúrbios neonatais rapidamente fatais a doenças neurodegenerativas crônicas com início na idade adulta. Os indivíduos afetados podem apresentar ataxia, distonia, paralisia supranuclear do olhar, disfonia, disfagia, além de graves problemas hepáticos e pulmonares (VANIER, 2010).

Os tratamentos disponíveis variam conforme o tipo específico da doença, sendo que atualmente não há uma cura definitiva para nenhuma das formas. As abordagens terapêuticas incluem terapia de reposição enzimática, transplante de órgãos sólidos, transplante de medula óssea e cuidados de suporte (TIRELLI et al., 2024).

Este estudo descreve o caso de um paciente com Doença de Niemann-Pick tipo B, destacando os achados clínicos, o processo diagnóstico e a estratégia de tratamento adotada. Dada a natureza rara e frequentemente difícil de reconhecer da doença, o objetivo deste estudo é fornecer informações detalhadas sobre suas manifestações clínicas, contribuindo para o aprimoramento do reconhecimento e manejo da patologia.

2 MÉTODOS

Trata-se de um relato de caso de um paciente acompanhado no Hospital Universitário Professor Edgard Santos (HUPES), da Universidade Federal da Bahia (UFBA), em Salvador-BA. Este relato de caso respeita as normas estabelecidas pela resolução nº 466, de 12 de dezembro de 2012, do Conselho Nacional de Saúde, referente à Ética em Pesquisa com Seres Humanos. Foi explicado em sua integralidade e aplicado Termo de Consentimento Livre e Esclarecido à paciente participante, tendo este se apresentado de acordo com a utilização de seus dados clínicos, laboratoriais e exames de imagem para a elaboração deste relato de caso.

Os dados foram obtidos através da revisão de prontuário eletrônico e físico do paciente (evoluções médicas e da equipe multiprofissional; interconsultas de especialistas; exames laboratoriais e de imagem), após acompanhamento com equipes de Gastroenterologia, Pneumologia, Genética Médica e Cardiologia. Recortes de exames de imagem foram feitos a partir da plataforma ClearCanvas, utilizada pelo hospital. Imagens das lâminas de mielograma foram disponibilizadas pelo serviço de Hematologia da instituição.

3 RELATO DE CASO

Paciente sexo masculino, 42 anos, casado, natural e procedente de Ipirá-BA, artesão. Foi atendido no ambulatório de hepatologia do Hospital das Clínicas, em maio de 2024, encaminhado devido à episódios de gengivorragia e epistaxe, após procedimento de extração dentária, para avaliação clínica e laboratorial. No momento da consulta, paciente referia ter diagnóstico de hepatopatia crônica desde infância, com histórico de ligadura de varizes esofágicas em 2023, mas não sabia fornecer mais detalhes. Ao exame físico apresentava icterícia discreta, chamava atenção hepatoesplenomegalia, com fígado palpável a 9 cm do rebordo costal direito e 11 cm do apêndice xifoide, borda fina, superfície ligeiramente nodular e consistência endurecida, não doloroso e espaço de Traube ocupado, com baço palpável a 5,5 cm do rebordo costal esquerdo, sem estigmas de cirrose. Em ausculta cardíaca tinha sopro sistólico em rebordo esternal direito alto e rebordo esternal esquerdo. Exames laboratoriais com anemia discreta, plaquetopenia e elevação de bilirrubina total, a custa de bilirrubina indireta.

Encontrado registro no prontuário físico do paciente, que havia sido acompanhado por equipe de pediatria e genética médica durante sua infância, no mesmo hospital, sendo obtidas as seguintes informações: Filho de pais consanguíneos, iniciou quadro clínico com aproximadamente 11 meses de idade, com relato de aumento do volume abdominal e episódios de diarreia. Aos 4 anos foi internado e passou por investigação clínica, sendo submetido a endoscopia digestiva alta e biópsia hepática, com resultado anatomopatológico sugestivo de doença de depósito. Durante endoscopia, cursou com sangramento oral e nasal, necessitando de internação em leito de UTI para compensação de plaquetopenia e coagulopatia (Plaquetas: $40.000/\text{mm}^3$ e TP: 51%). Realizado mielograma, com achado de células espumosas, sugestivas, mas não patognomônicas de Doença de Niemann-Pick. Manteve acompanhamento irregular com hepatologista desde então, entretanto, por volta dos 13 anos de idade, perdeu o seguimento ambulatorial.

Foi solicitado internamento para complementar investigação clínica e realização de procedimento odontológico. Durante internação, realizou tomografia computadorizada de tórax, em 22 de maio de 2024, que revelou enfisema parasseptal e centrolobular predominando nos lobos inferiores, opacidades em vidro fosco nos pulmões, configurando pavimentação em mosaico, predominando nos lobos inferiores. A tomografia de abdome, realizada na mesma data, mostrou fígado aumentado com contornos levemente lobulados e densidade preservada, aumento do calibre das veias porta e esplênica, destacando-se dilatação aneurismática com

trombo excêntrico na veia esplênica, apresentando calcificações periféricas, compatível com trombo crônico, medindo aproximadamente 4,1 cm. Coexistindo aumento das dimensões do baço, com índice esplênico de 4619 (limite superior da normalidade de 480), com densidade heterogênea, às custas de calcificações esparsas e imagens hipodensas, sem realce ao meio de contraste, medindo até 1,3 cm, além de circulação colateral e vasos ectasiados no hilo hepático, em parede abdominal anterior e no hilo esplênico e sinais de shunt esplenorrenal. Apresentou resultado de espirometria com valores dentro da normalidade, no entanto, em resultado da pletismografia foi observado sinal de leve obstrução, capacidade pulmonar total de 5,07 e 4,88 L e volume residual de 3,71 e 3,2 L, não realizou medida da difusão do monóxido de carbono (DLCO) por indisponibilidade no Serviço. Realizou endoscopia digestiva alta em 27 de maio de 2024, com achado de varizes esofágicas erradicadas e gastropatia hipertensiva portal, sem sangramento ativo. Ecocardiograma transtorácico com calcificação da valva aórtica, estenose da valva aórtica moderada a grave (velocidade máxima 3,8 m/s; área 1,1 cm²; razão de velocidade 0,3), insuficiência mitral leve, insuficiência tricúspide leve.

Durante todo internamento, manteve-se assintomático, e foi submetido a extração de unidades dentárias, sem intercorrências ou necessidade de hemotransfusão. Realizou coleta de sangue em papel filtro, para realização de pesquisa para Doença de Niemann-Pick, tendo como resultado de atividade de esfingomielinase (SMPD1) 0,07 mcmol/L/h (valor de referência: superior ou igual a 1,02 mcmol/L/h), compatível com diagnóstico de Doença de Niemann-Pick tipo B. Recebeu alta hospitalar em boas condições clínicas, para manter seguimento ambulatorial.

Ambulatorialmente, foi avaliado por cardiologista, que avaliou sua estenose aórtica como moderada a grave, no entanto, não foram observados critérios de indicação cirúrgica, devendo o paciente manter controle com ecocardiograma anual e profilaxia para endocardite infecciosa.

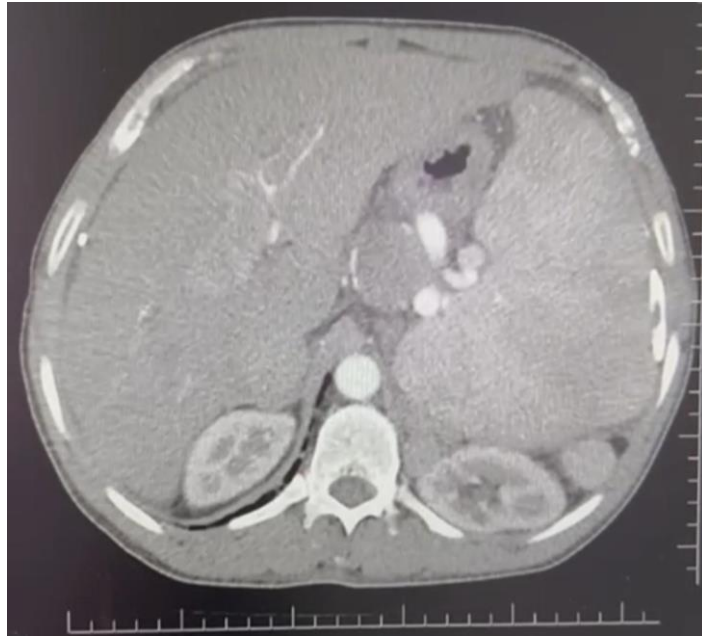


Figura 1 - Tomografia computadorizada de abdome mostrando fígado de dimensões aumentadas, contornos levemente lobulados e densidade preservada. Coexiste esplenomegalia, com densidade heterogênea, às custas de calcificações esparsas e imagens hipodensas, sem realce ao meio de contraste.

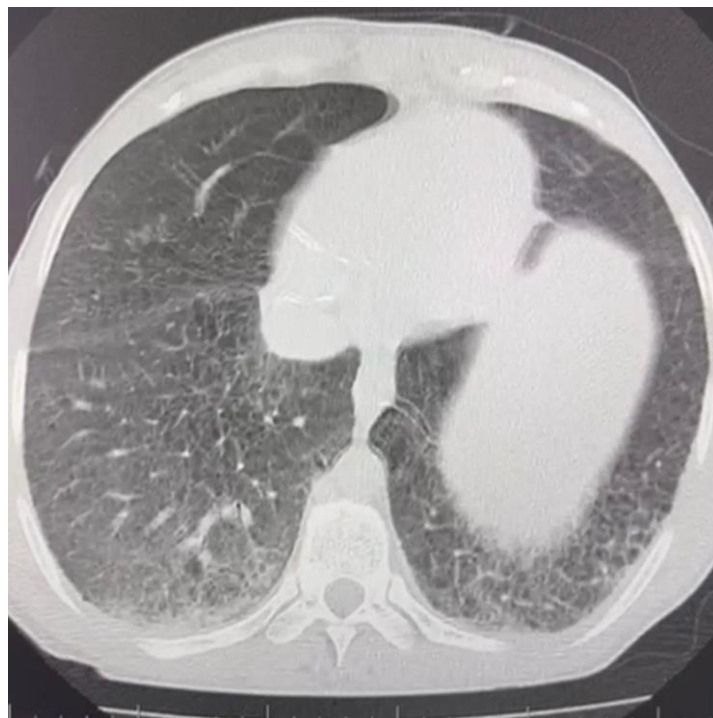


Figura 2 - Tomografia computadorizada de tórax evidenciando opacidades em vidro fosco, configurando pavimentação em mosaico, predominando em lobos inferiores.

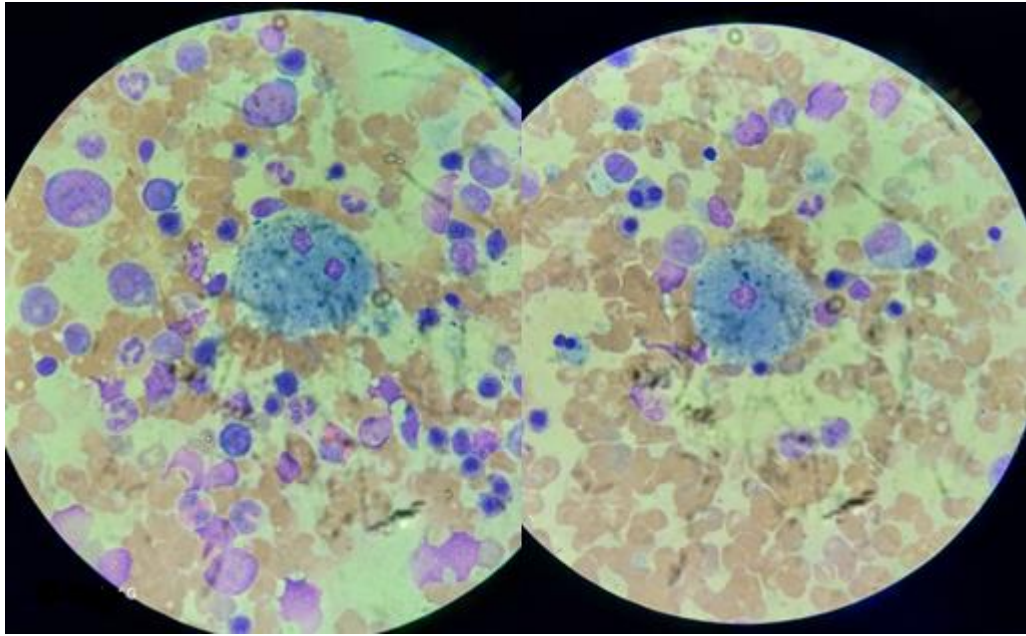


Figura 3 – Aspirado de medula óssea mostrando células espumosas (cedida pelo Serviço de Patologia do Hospital Universitário Professor Edgard Santos).

4 DISCUSSÃO

Este relato de caso descreve um paciente com DNP tipo B com uma apresentação que incluiu hepatoesplenomegalia, hipertensão portal, anemia, plaquetopenia, coagulopatia e doença pulmonar intersticial, de progressão lenta e para a qual não recebeu tratamento específico. O curso clínico prolongado é particularmente notável, evidenciando um grau relativamente alto de tolerância aos efeitos da deficiência enzimática.

A DNP tipo B é causada por mutações no gene *SMPD1*, e geralmente segue um padrão de herança autossômica recessiva. No entanto, em alguns casos, indivíduos heterozigotos podem apresentar sintomas leves ou manifestações da doença (TIRELLI et al., 2024). No caso apresentado, foi identificada consanguinidade parental, com as avós do paciente sendo irmãs. O casamento entre parentes consanguíneos aumenta a probabilidade de manifestação de doenças hereditárias, uma vez que alelos recessivos comuns podem se combinar dentro da mesma família. Isso sublinha a importância do aconselhamento genético e da vigilância rigorosa para detecção precoce da doença em familiares.

A DNP tipo B é uma doença multissistêmica com grande heterogeneidade fenotípica, manifestando-se com gravidade e taxa de progressão variadas entre os pacientes. A hepatoesplenomegalia é a manifestação inicial mais comum, frequentemente acompanhada de hipertensão portal e varizes esofágicas secundárias à insuficiência hepática (MCGOVERN et al., 2008). O acometimento pulmonar é frequente e se manifesta como doença intersticial, geralmente com sintomas respiratórios leves, como tosse e dispneia moderada, além de infecções respiratórias recorrentes (VON RANKE et al., 2016). Alterações tomográficas comuns incluem espessamento dos septos interlobulares, linhas intralobulares e opacidades em vidro fosco, com um padrão de pavimentação em mosaico, predominantemente nas regiões pulmonares inferiores (FREITAS et al., 2017). Os testes de função pulmonar frequentemente mostram volumes pulmonares normais, mas uma capacidade de difusão reduzida para monóxido de carbono. Mesmo em casos avançados, com infiltrados intersticiais e DLCO significativamente comprometida, os volumes pulmonares e as taxas de fluxo podem se manter relativamente preservados (TIRELLI et al., 2024). Como no caso do paciente descrito, que embora o paciente tenha apresentado alterações tomográficas típicas, apresentava função pulmonar preservada na espirometria, reforçando a necessidade de monitoramento pulmonar regular.

A plaquetopenia e a anemia na DNP tipo B são resultado de uma interação complexa entre esplenomegalia, infiltração de lipídios na medula óssea e comprometimento da produção hematopoiética. A presença de células espumosas, ricas em lipídios, decorrente da mutação genética, proporciona destruição do microambiente medular, gerando um quadro de pancitopenia (SANTOS et al., 2017).

O envolvimento cardíaco primário não é típico da DNP tipo B, mas complicações secundárias podem ocasionalmente levar a manifestações cardíacas. Um estudo multinacional envolvendo 59 pacientes com DNP tipo B revelou que 50% dos pacientes avaliados apresentaram anormalidades estruturais no ecocardiograma, com regurgitação valvar mitral leve sendo o achado mais comum. Adicionalmente, dois pacientes apresentaram doença aórtica moderada a grave (MCGOVERN et al., 2008). Embora o paciente descrito estivesse assintomático, foi diagnosticado com estenose aórtica moderada a grave, o que enfatiza a importância do rastreamento precoce com exames de imagem.

As evidências disponíveis indicam que a sobrevida de pacientes com DNP tipo B pode variar significativamente, refletindo a heterogeneidade fenotípica da doença. Enquanto muitos pacientes não sobrevivem até a idade adulta, alguns atingem a quinta ou sexta década de vida (MCGOVERN et al., 2017). A doença hepática grave e a insuficiência respiratória são as principais causas de morte tanto em pacientes pediátricos quanto em adultos (CASSIMAN et al., 2016).

No caso em questão, apesar do diagnóstico na infância, o paciente enfrentou dificuldades socioeconômicas que resultaram na perda de acompanhamento médico durante a pré-adolescência. Clinicamente, o paciente permaneceu predominantemente assintomático e sem limitações ao longo de sua vida, o que atrasou a busca por atendimento médico especializado e, conseqüentemente, o início do tratamento com terapia de reposição enzimática (TRE).

Atualmente, a TRE com Olipudase alfa é a primeira e única terapia modificadora da doença aprovada para pacientes com DNP tipos A e B. O estudo ASCEND demonstrou a segurança e eficácia da Olipudase alfa no tratamento das manifestações não neurológicas da doença, mostrando uma melhora significativa na capacidade de difusão do monóxido de carbono (DLCO) nos pulmões e na redução dos volumes do baço e do fígado em comparação com o placebo (WASSERSTEIN et al., 2023).

5 CONCLUSÃO

Este artigo descreveu um caso de Doença de Niemann-Pick tipo B com uma progressão lenta e ausência de terapia de reposição enzimática. Embora o diagnóstico tenha sido feito na infância, o paciente permaneceu por muitos anos com poucos sintomas e sem acompanhamento médico adequado, o que atrasou o início do tratamento com reposição enzimática. Este relato ressalta a complexidade e a variabilidade fenotípica da DNP tipo B, sublinhando a importância de um diagnóstico precoce e de um monitoramento contínuo. A experiência destacada neste estudo reforça a necessidade de aumentar a conscientização sobre a doença, aprimorar as estratégias de detecção precoce e assegurar um manejo adequado para melhorar a qualidade de vida dos pacientes. A introdução de terapias modificadoras, como a Olipudase alfa, oferece uma esperança significativa para o tratamento, mas a eficácia da intervenção depende fortemente de uma abordagem proativa e de acompanhamento regular.

REFERÊNCIAS

- BAJWA, H. **Niemann-Pick Disease**. [s.l.] StatPearls Publishing, 2023. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32310589/>. Acesso em: 08 ago. 2024.
- MCGOVERN, M. M. et al. Natural history of Type A Niemann-Pick disease: Possible endpoints for therapeutic trials. **Neurology**, v. 66, n. 2, p. 228–232, 2006.
- CASSIMAN, D. et al. Cause of death in patients with chronic visceral and chronic neurovisceral acid sphingomyelinase deficiency (Niemann-Pick disease type B and B variant): Literature review and report of new cases. **Molecular genetics and metabolism**, v. 118, n. 3, p. 206–213, 2016.
- VANIER, M. T. Niemann-Pick disease type C. **Orphanet journal of rare diseases**, v. 5, n. 1, p. 16, 2010.
- TIRELLI, C. et al. The genetic basis, lung involvement, and therapeutic options in Niemann-Pick Disease: A comprehensive review. **Biomolecules**, v. 14, n. 2, p. 211, 2024.
- MCGOVERN, M. M. et al. Disease manifestations and burden of illness in patients with acid sphingomyelinase deficiency (ASMD). **Orphanet Journal of Rare Diseases**, v. 12, n. 1, 23 fev. 2017.
- FREITAS, H. M. P. et al. Niemann-Pick disease type B: HRCT assessment of pulmonary involvement. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 43, n. 6, p. 451–455, dez. 2017.
- VON RANKE, F. M. et al. Pulmonary Involvement in Niemann-Pick Disease: A State-of-the-Art Review. **Lung**, v. 194, n. 4, p. 511–518, 1 ago. 2016.
- WASSERSTEIN, M. P. et al. Continued improvement in disease manifestations of acid sphingomyelinase deficiency for adults with up to 2 years of olipudase alfa treatment: open-label extension of the ASCEND trial. **Orphanet Journal of Rare Diseases**, v. 18, 2023.
- MCGOVERN, M. M. et al. A Prospective, Cross-sectional Survey Study of the Natural History of Niemann-Pick Disease Type B. **Pediatrics**, v. 122, n. 2, p. e341–e349, 1 ago. 2008.
- SANTOS, I. M. S. et al. Doença de Niemann-Pick: Características morfológicas na medula óssea. **Journal of Medicine and Health Promotion**, v. 2, n. 3, p. 724–729, 3 out. 2017.