



UNIVERSIDADE
FERNANDO
PESSOA

ESFINGOLIPIDOSES E SUA RELAÇÃO COM DOENÇAS DA CAVIDADE ORAL – REVISÃO INTEGRATIVA

[Sphingolipidoses and their relationship with oral cavity diseases – Integrative review]

Dissertação de Mestrado

[Mestrado Integrado em Medicina Dentária]

Pedro Filipe da Silva Costa

Orientadora: Doutora Maria Inês de Avelar Lopes Cardoso

Coorientadora: Doutora Maria Fernanda Carvalho Leal

Setembro 2025

ESFINGOLIPIDOSES E SUA RELAÇÃO COM DOENÇAS DA CAVIDADE ORAL – REVISÃO INTEGRATIVA

[Sphingolipidoses and their relationship with oral cavity diseases – Integrative review]

Dissertação de Mestrado

[Mestrado Integrado em Medicina Dentária]

Pedro Filipe da Silva Costa

Orientadora: Doutora Maria Inês de Avelar Lopes Cardoso

Coorientadora: Doutora Maria Fernanda Carvalho Leal

Setembro 2025

AGRADECIMENTOS

Começo por agradecer à minha orientadora, Doutora Inês Lopes Cardoso, que aceitou orientar a minha dissertação, estando sempre disponível e sendo incansável nesta importante etapa. Quero também enaltecer a sua generosidade e sabedoria, pois os seus conselhos e palavras de ânimo foram verdadeiramente fundamentais durante todo este processo que agora finda. Uma palavra de agradecimento para a minha coorientadora, a Doutora Fernanda Leal.

Agradecer também aos meus amigos, Daniel, Tiago, João e João Pedro, Guilherme, André, Luís e Rafael. Aos que tiveram presentes desde o início da jornada, aos que cruzaram o meu caminho e que de alguma forma me inspiraram, a todos eles deixo o meu agradecimento.

Quero também expressar a minha gratidão à minha namorada Telma, por todo o amor, compreensão e companhia em todas as horas. Por seres um suporte para mim e um exemplo maior de superação, dedicação e bondade. Obrigado

Presto também homenagem à minha família. Ao meu pai José, à minha mãe Carolina, à minha irmã Filipa, ao meu tio Francisco, ao meu avô António e à minha avó Tereza que infelizmente não está presente para festejar a minha conquista, mas que certamente estará a ver com orgulho e alegria. Vocês são o meu esteio, obrigado pelo vosso amor incondicional, pela herança de ideais e valores e por toda a aprendizagem. São redutoras as palavras para descrever tudo o que fizeram por mim.

Para terminar, resta-me agradecer a Deus por iluminar o meu caminho e por permitir que tudo se proporcione da forma certa.

A todos vocês, o meu sincero e sentido obrigado.

RESUMO

As esfingolipidoses são um grupo de doenças metabólicas hereditárias raras, causadas pela deficiência de enzimas lisossomais que levam à acumulação de glicosfingolípidos nos tecidos. Clinicamente, estas patologias, como a Doença de Fabry, a Doença de Gaucher e a Doença de Tay-Sachs aqui abordadas, caracterizam-se por uma disfunção multissistêmica progressiva. Existem diversas alterações orais que estão diretamente relacionadas com estas doenças, comprometendo a saúde oral dos doentes. Deste modo, estes pacientes apresentam maior suscetibilidade ao desenvolvimento de patologias orais específicas com declínio da saúde oral geral.

Neste trabalho foi realizada uma revisão integrativa seguindo o modelo do Joanna Briggs Institute, com pesquisa nas bases de dados PubMed, ScienceDirect e Web of Science, utilizando combinações de termos MeSH relacionados com "Fabry disease", "Gaucher disease", "Tay-Sachs disease" e manifestações orais. Aplicando dos critérios de inclusão e exclusão, foram selecionados 12 artigos para análise, 8 sobre a doença de Gaucher e 4 sobre a doença de Fabry. Nesta pesquisa não foram encontrados artigos que focassem as alterações orais observadas na doença de Tay-Sachs. Verificou-se que as manifestações orais variam significativamente entre estas duas doenças. A doença de Fabry caracteriza-se pela presença de angioqueratomas e xerostomia, enquanto a doença de Gaucher apresenta predominantemente alterações radiográficas mandibulares, como rarefação óssea, e tendência hemorrágica. Face a estes resultados, o médico dentista pode desempenhar um papel fundamental no diagnóstico precoce através da identificação destes sinais e sintomas. Desta forma, aconselha-se uma abordagem multidisciplinar e a implementação de estratégias preventivas rigorosas para superar as dificuldades que possam surgir durante os tratamentos dentários e para melhorar a qualidade de vida destes doentes.

Palavras-chave: doença de Fabry; doença de Gaucher; doença de Tay-Sachs; manifestações orais; doenças orais; cavidade oral; saúde oral; doenças da boca

ABSTRACT

Sphingolipidoses are a group of rare hereditary metabolic diseases caused by lysosomal enzyme deficiency, leading to the accumulation of glycosphingolipids in tissues. Clinically, these pathologies, such as Fabry disease, Gaucher disease, and Tay-Sachs disease, which are discussed here, are characterised by progressive multisystemic dysfunction. There are several oral changes that are directly related to these diseases, compromising the oral health of patients. Thus, these patients are more susceptible to developing specific oral pathologies with a decline in overall oral health.

In this study, an integrative review was conducted following the Joanna Briggs Institute model, with research in the PubMed, ScienceDirect, and Web of Science databases, using combinations of MeSH terms related to 'Fabry disease', 'Gaucher disease', 'Tay-Sachs disease', and oral manifestations. Applying the inclusion and exclusion criteria, 12 articles were selected for analysis, 8 on Gaucher disease and 4 on Fabry disease. No articles focusing on oral changes observed in Tay-Sachs disease were found in this search. It was found that oral manifestations vary significantly between these two diseases. Fabry disease is characterised by the presence of angiokeratomas and xerostomia, while Gaucher disease predominantly presents mandibular radiographic changes, such as bone rarefaction and a tendency to haemorrhage. Given these results, dentists can play a key role in early diagnosis by identifying these signs and symptoms. Therefore, a multidisciplinary approach and the implementation of rigorous preventive strategies are recommended to overcome the difficulties that may arise during dental treatment and to improve the quality of life of these patients.

Keywords: Fabry disease; Gaucher disease; Tay-Sachs disease; oral manifestations; oral diseases; oral cavity; oral health; mouth disorders

ÍNDICE GERAL

Resumo	I
Abstract.....	III
Índice de Figuras	VII
Índice de Tabelas	IX
Lista de Siglas, Abreviaturas e Acrónimos	XI
1. INTRODUÇÃO.....	1
1.1. Metabolismo dos esfingolípidos.....	1
1.2. Esfingolipidoses.....	3
2. METODOLOGIA.....	13
2.1. Critérios de inclusão e exclusão	14
2.2. Estratégia de pesquisa.....	14
2.3. Seleção de artigos	15
2.4. Análise e apresentação de dados	16
3. RESULTADOS	19
4. DISCUSSÃO.....	25
5. CONCLUSÃO.....	27
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	29

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1 <i>Síntese de ceramida (Lopes Cardoso et al., 2020)</i>	2
Figura 2 <i>Síntese de esfingomielina e esfingolípidos (Lopes Cardoso et al., 2020)</i>	3
Figura 3 <i>Via catabólica dos esfingolípidos catalisada por enzimas lisossomais. Algumas esfingolipidoses estão evidenciadas. NANA: ácido N-acetilneuramínico (ácido siálico); Cer: ceramida; Glu: glucose; Gal: galactose; GalNAc: N-acetilgalactosamina (Lopes Cardoso & Leal, 2024)</i>	4
Figura 4 <i>Fluxograma do processo de seleção dos artigos adaptado do PRISMA 2000 flow diagram (Page et al., 2021)</i>	16

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1 <i>Deficiências enzimáticas em diferentes esfingolipidoses</i>	4
Tabela 2 <i>Estratégia PICO (Population, Intervention/Exposure, Comparison, Outcome)</i>	13
Tabela 3 <i>Estratégia da pesquisa bibliográfica efetuada</i>	14
Tabela 4 <i>Lista dos artigos selecionados</i>	16
Tabela 5 <i>Resultados dos artigos selecionados sobre a doença de Gaucher</i>	20
Tabela 6 <i>Resultados dos artigos selecionados sobre a doença de Fabry</i>	22

LISTA DE SIGLAS, ABREVIATURAS E ACRÓNIMOS

AGA: α -Galactosidase A

Cer: Ceramida

CoA: Coenzima A

DF: Doença de Fabry

DG: Doença de Gaucher

DTS: Doença de Tay-Sachs

ECA: Enzima conversora da angiotensina

FADH₂: Forma reduzida da flavina adenina dinucleótido

Gal: Galactose

GalNAc: N-Acetilgalactosamina

Gb3: Globotriaosil-ceramida

GBAI: Gene codificante da enzima glucocerebrosidase β 1

GCase: Glucocerebrosidase β 1

GLA: Gene codificante da enzima α -galactosidase A

Glu: Glucose

HDL: Lipoproteínas de alta densidade (do inglês *high-density lipoproteins*)

HEXA: Gene codificante da enzima β -hexosaminidase A

LDL: Lipoproteínas de baixa densidade (do inglês *low-density lipoproteins*)

NADPH: Forma reduzida da nicotinamida adenina dinucleótido fosfato

NANA: Ácido N-acetilneuramínico (do inglês *N-acetylneuraminic acid*)

PAPS: 3'-Fosfoadenosina-5'-fosfosulfato (do inglês *3'-phosphoadenosine-5'-phosphosulfate*)

TRAP: Fosfatase ácida resistente ao tartarato (do inglês *tartrate-resistant acid phosphatase*)

UPR: Resposta a proteínas mal enoveladas (do inglês *unfolded protein response*)

1. INTRODUÇÃO

1.1. Metabolismo dos esfingolípídios

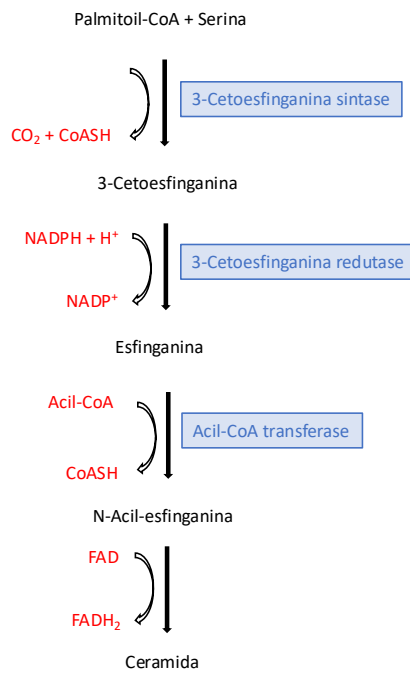
Os esfingolípídios são componentes importantes das membranas celulares que contêm longas cadeias de aminoálcoois (em animais, é a esfingosina). O núcleo é a ceramida, uma amida derivada do ácido gordo da esfingosina (Lopes Cardoso et al., 2020).

Os glicosfingolípídios são um grupo complexo de esfingolípídios, no qual a estrutura da ceramida é modificada pela adição de um grupo de hidrato de carbono através de uma ligação O-glicosídica. Os glicosfingolípídios mais simples são denominados cerebrosídeos e têm uma única porção de monohexose (glucose ou galactose) ligada à ceramida. Ao longo da evolução, o grupo de cabeça de hidrato de carbono aumentou em complexidade, sendo os derivados da estrutura central da glucosilceramida os mais comuns. A galactosilceramida e o seu derivado sulfatado têm uma distribuição muito mais restrita e geralmente estão confinados à mielina e ao rim. Quando o grupo de cabeça oligossacarídica dos glicosfingolípídios derivados da glucosilceramida contém um ácido siálico, eles são carregados e denominados gangliosídeos, sendo os principais glicoconjugados encontrados no sistema nervoso (Lopes Cardoso et al., 2020; Lopes Cardoso & Leal, 2024).

A síntese da ceramida (Figura 1) começa com a condensação da palmitoil-CoA com a serina para formar 3-cetoesfinganina, catalisada pela 3-cetoesfinganina sintase (enzima dependente do piridoxal-5'-fosfato). A 3-cetoesfinganina é então reduzida pelo NADPH para formar esfinganina. A síntese da esfinganina ocorre no retículo endoplasmático liso. Em seguida, num processo de duas etapas envolvendo acil-CoA e FADH₂, a esfinganina é convertida em ceramida (Lopes Cardoso et al., 2020; Lopes Cardoso & Leal, 2024).

Figura 1

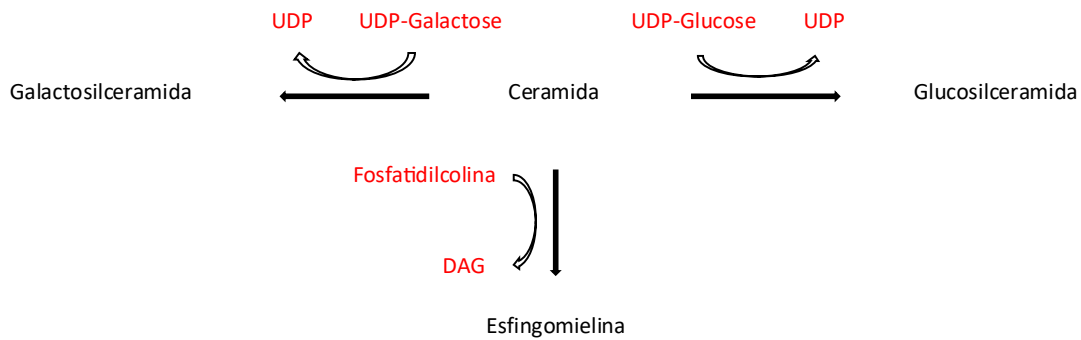
Síntese de ceramida (Lopes Cardoso et al., 2020)



A esfingomielina e os esfingolípídeos são sintetizados (Figura 2) no lado luminal da membrana do complexo de Golgi. A esfingomielina é sintetizada quando a ceramida reage com a fosfatidilcolina. Numa reação alternativa, utiliza-se CDP-colina em vez de fosfatidilcolina. Quando a ceramida reage com UDP-glucose, forma-se glucosilceramida (um cerebrosídeo comum, glucosilcerebrosídeo). O galactocerebrosídeo (precursor de outros glicolípídeos) é sintetizado quando a ceramida reage com UDP-galactose. Os sulfatídeos são sintetizados quando os galactocerebrosídeos reagem com uma molécula doadora de sulfato, 3'-fosfoadenosina-5'-fosfosulfato (PAPS). A transferência de grupos sulfato é catalisada pela enzima sulfotransferase microssomal (Lopes Cardoso & Leal, 2024).

Figura 2

Síntese de esfingomielina e esfingolípídoses (Lopes Cardoso et al., 2020)

**1.2. Esfingolipídoses**

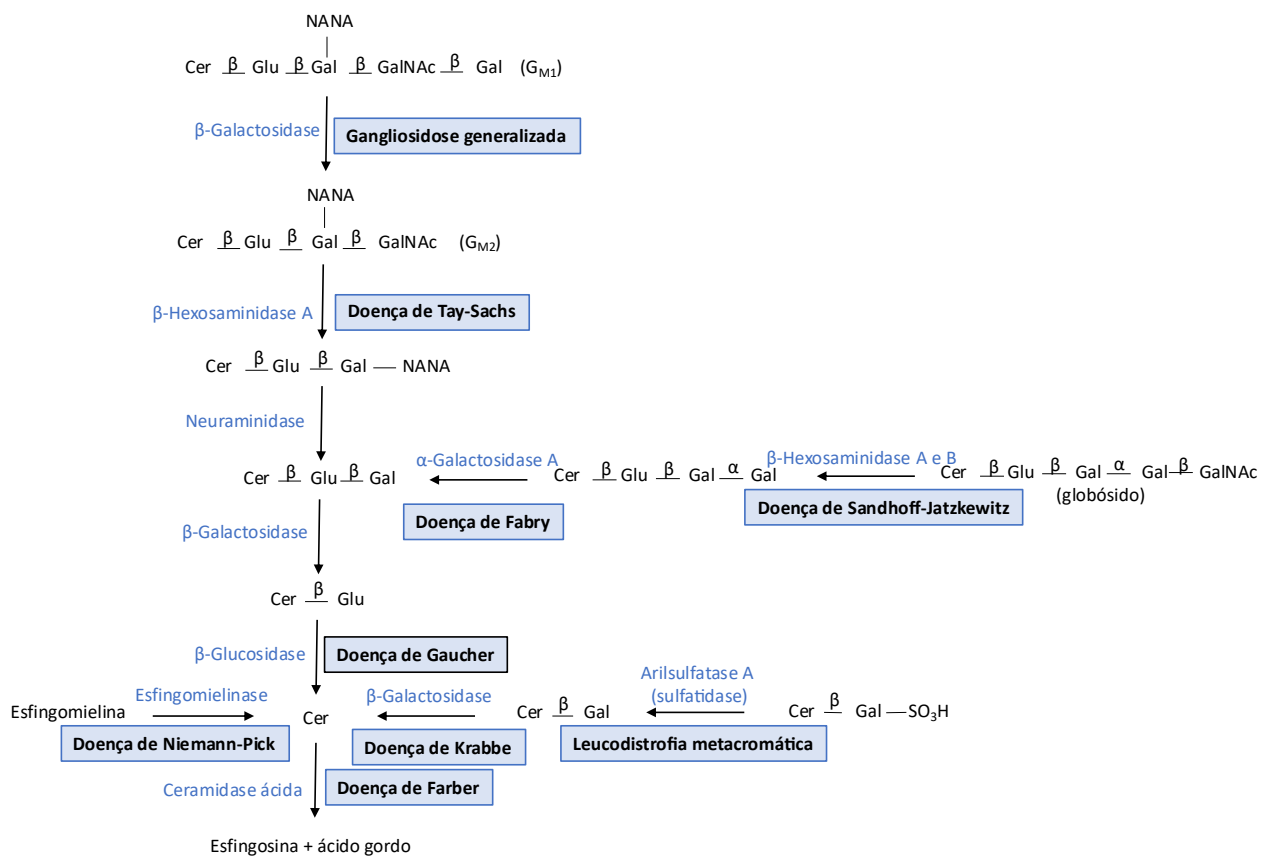
Os esfingolípídoses são normalmente degradados nos lisossomas das células fagocíticas, em particular nos histiócitos ou macrófagos do sistema reticuloendotelial, localizados principalmente no fígado, baço e medula óssea. A via global do catabolismo dos esfingolípídoses é composta por uma série de enzimas que clivam ligações específicas nestes compostos (Figura 3).

Figura 3

Via catabólica dos esfingolípídoses catalisada por enzimas lisossomais. Algumas esfingolipidoses estão evidenciadas. NANA: ácido N-acetilneuramínico (ácido siálico); Cer: ceramida; Glu: glucose; Gal: galactose; GalNAc: N-acetilgalactosamina (Lopes Cardoso & Leal, 2024)

Esfingolipídios e sua Relação com Doenças da Cavidade Oral

Revisão Integrativa



Doenças específicas, as esfingolipídioses, ocorrem quando a atividade de uma das enzimas hidrolíticas é significativamente reduzida devido a um erro genético, o substrato da enzima defeituosa ou ausente acumula-se e é depositado nos lisossomas do tecido responsável pelo catabolismo desse esfingolípido (Tabela 1 e Figura 3). Portanto, as esfingolipídioses são um grupo de doenças de armazenamento lisossomal hereditárias (Lopes Cardoso & Leal, 2024).

Tabela 1*Deficiências enzimáticas em diferentes esfingolipidoses*

Doença	Deficiência enzimática	Principal substância armazenada
Tay-Sachs	Hexosaminidase A	Gangliosídeo G _{M2}
Gaucher	Glucocerebrosidase	Glucocerebrosídeo
Fabry	α -Galactosidase A	Ceramida trihexosido
Niemann-Pick	Esfingomielinase	Esfingomielina
Krabbe	Galactocerebrosidase	Galactocerebrosídeo
Leucodistrofia metacromática	Arilsulfatase A (sulfatidase)	Sulfatídeo
Gangliosidose generalizada	G _{M1} gangliosídeo: β -galactosidase	G _{M1} gangliosídeo
Sandhoff-Jatzkewitz	Hexosaminidase A e B	G _{M2} gangliosídeo (globosídeo)
Farber	Ceramidase acídica	Ceramida
Fucosidose	α -L-Fucosidase	Pentahexosilfucoglicolípido

Individualmente, as esfingolipidoses são raras e ocorrem com incidências < 1:100.000. No entanto, a incidência é maior em alguns grupos étnicos.

Nas esfingolipidoses, os sintomas são permanentes e progressivos, o quadro clínico é independente de intercorrências, não há relação com a ingestão de alimentos e as manifestações clínicas ocorrem em todas as idades. Os pacientes podem apresentar, por exemplo, hepatoesplenomegalia, hipotonia, atraso no desenvolvimento e cardiomiopatia.

De todas as esfingolipidoses listadas na tabela 1, as doenças de Gaucher, Fabry e Tay-Sachs são as que apresentam maior prevalência, tendo sido esta a razão da restrição desta revisão integrativa a estas três patologias.

Doença de Gaucher

A doença de Gaucher (DG) é uma patologia hereditária rara, crônica e progressiva. Esta patologia está entre as doenças de armazenamento lisossomal mais comuns, resultando de mutações no gene *GBA1* codificante da enzima glucocerebrosidase $\beta 1$ (GCase). Esta enzima catalisa a hidrólise de glucosilceramida e de glucosilesfingosina em glucose e ceramida ou em glucose e esfingosina, respetivamente (Figura 3). Mutações neste gene originam a deficiência desta enzima, resultando na acumulação de glicosfingolípidos (Roh et al., 2022).

A fisiopatologia da DG é complexa e encontra-se associada a uma multiplicidade de condições, como manifestações esqueléticas e com a doença de Parkinson. Deste modo, as complicações inerentes à DG estão associadas ao stress oxidativo e a respostas inflamatórias associadas a vários fatores, entre eles o stress do retículo endoplasmático, desregulação da via de resposta a proteínas mal enoveladas (UPR), desregulação do cálcio, disfunção mitocondrial, autofagia defeituosa, acumulação de aglomerados da proteína α -sinucleína e alterações na secreção e função das vesículas extracelulares, além de hiperatividade imunológica (Stirnemann et al., 2017; Minervini et al., 2023).

A DG divide-se em três tipos, com base na presença ou ausência de sinais e sintomas neurológicos.

A DG tipo 1 (não-neuropática) é a forma mais comum da doença sendo caracterizada pela ausência de envolvimento do sistema nervoso central. Os sintomas variam entre ligeiros ou mais graves e incluem a hepatoesplenomegalia, anemia, trombocitopenia, artrite, dores ósseas e fraturas. Este tipo de DG é bastante mais predominante entre os judeus Ashkenazi, apresentando uma prevalência de cerca de 1/850. Quanto ao envolvimento neurológico, embora tradicionalmente considerada não-neuropática, alguns estudos relataram sintomas neurológicos em doentes com DG tipo 1, sugerindo que a divisão entre tipos deverá ser revista (Biegstraaten et al., 2008; Grabowski et al., 2015).

A DG tipo 2 (neuropática aguda) é a forma da doença mais grave. Esta é caracterizada por um rápido declínio neurológico, sendo progressiva e fatal, levando frequentemente à morte muito precoce, ainda na infância. Os doentes podem apresentar sintomas neurológicos graves, incluindo disfunção do tronco cerebral, convulsões e espasticidade.

Podem também apresentar outros sintomas como hepatoesplenomegalia e envolvimento sistêmico grave (Tayebi et al., 1999; Weiss et al., 2015).

O tipo 3 da DG (neuropática crônica) é uma forma crônica com envolvimento neurológico variável. Apresenta sintomas sistêmicos semelhantes ao tipo 1 e também manifestações neurológicas, ainda que menos graves e de progressão mais lenta comparativamente aos do tipo 2. Os sintomas neurológicos incluem movimentos oculares sacádicos horizontais, ataxia e déficit cognitivo. Quanto aos sintomas sistêmicos, é possível observar hepatoesplenomegalia, dor óssea e fraturas (Grabowski et al., 2015).

Existem vários marcadores bioquímicos que podem ser utilizados no diagnóstico desta doença. Diversas proteínas séricas, como a enzima conversora da angiotensina (ECA), a fosfatase ácida resistente ao tartarato (TRAP), a quitotriosidase e a quimiocina CCL18, encontram-se consistentemente elevadas nesta patologia, sendo usadas como biomarcadores para monitorização da doença (Mistry et al., 2011; Weinreb et al., 2022). Contudo, níveis elevados destes marcadores não são por si só suficientes para diagnosticar a doença, uma vez que podem estar presentes noutras patologias. Outras alterações bioquímicas associadas com a DG são baixos níveis de vitamina B12, baixos níveis de lipoproteínas de baixa densidade (LDL) e lipoproteínas de alta densidade (HDL), e ferritina elevada (Mistry et al., 2011; Weinreb et al., 2022).

Doença de Fabry

A doença de Fabry (DF) é uma patologia hereditária rara, causada pela deficiência da enzima lisossomal α -galactosidase A (AGA) (Figura 3). Esta condição foi descrita independentemente por Johannes Fabry, dermatologista alemão, e William Anderson, cirurgião britânico, em 1898, sendo também conhecida como “angiokeratoma corporis diffusum universale” (Baccaglini et al., 2001; Larralde et al., 2004).

A DF resulta de mutações no gene *GLA* localizado no braço longo do cromossoma X, no locus Xq22.1. Este gene codifica a enzima AGA, responsável pela clivagem da ligação α -galactosídica terminal dos glicoesfingolípido. O déficit desta enzima catabólica causa a acumulação progressiva de glicoesfingolípido contendo resíduos α -galactosil, particularmente a globotriaosil-ceramida (Gb3), em múltiplos órgãos e tipos celulares,

incluindo células endoteliais vasculares, células epiteliais renais, células miocárdicas, neurónios e córnea (Larralde et al., 2004; Salam et al., 2024).

A nível epidemiológico a incidência estimada da DF varia entre 1:40.000 a 1:117.000 pessoas em todo o mundo, embora estudos recentes de rastreio neonatal sugiram uma prevalência mais elevada, particularmente para variantes de manifestação tardia (Spada et al., 2006). O defeito genético que causa a DF é altamente heterogéneo, tendo já sido identificadas mais de 630 mutações no gene *GLA*, incluindo mutações missense, nonsense, inserções, deleções e mutações nos locais de splicing. Na maioria dos casos, a doença é hereditária, encontrando-se perpetuada ao longo das gerações em cada família, havendo mutações diferentes em famílias não aparentadas. No entanto, foram já documentadas mutações de novo (Larralde et al., 2004).

A fisiopatologia da DF está centrada na acumulação anormal de Gb3 e outros glicosfingolípidos nos lisossomas de diversas células. Uma fonte primária de Gb3 são as membranas dos eritrócitos senescentes, que contêm o precursor glicosfingolípido globosídeo. Os depósitos de Gb3 nos lisossomas das células endoteliais, periteliais e do músculo liso dos vasos sanguíneos provocam o abaulamento do vaso para o lúmen, causando estreitamento e dilatação vascular que progride para isquemia e enfarte. Este mecanismo fisiopatológico explica a natureza multissistémica da condição (Larralde et al., 2004).

A acumulação de Gb3 nas glândulas salivares causa disfunção glandular significativa, resultando em hipossalivação e alterações na composição da saliva. Esta disfunção compromete as funções naturais da saliva, incluindo hidratação da cavidade oral, tamponamento de ácidos e proteção antimicrobiana, predispondo os doentes a cáries dentárias, doença periodontal e infeções orais (Salam et al., 2024).

Devido à herança ligada ao cromossoma X, os indivíduos hemizigóticos masculinos geralmente apresentam manifestações clínicas mais pronunciadas do que as mulheres heterozigóticas. Contudo, devido à inativação aleatória do cromossoma X (lionização), uma proporção significativa de mulheres pode apresentar sintomas tão graves quanto os homens, necessitando de tratamento adequado (Wilcox et al., 2008).

A DF clássica manifesta-se tipicamente na infância ou adolescência com as seguintes manifestações precoces:

- Acroparestesias crônicas (dor, formiguelo ou queimação nas mãos e pés)
- Episódios de dor abdominal e/ou acral grave (crises de Fabry)
- Intolerância ao calor e diminuição da transpiração (hipohidrose)
- Angioqueratomas (lesões cutâneas características)
- Alterações oculares, incluindo córnea verticilada

Quanto às manifestações cutâneas mais características são os angioqueratomas que mais se verificam, apresentando-se como pequenas pápulas vermelhas a azul-escuras, de 1 a 5 mm de diâmetro, podendo ou não estar cobertas por escamas brancas finas. Nos homens classicamente afetados, as primeiras lesões são observadas durante a infância nas mãos, joelhos, cotovelos e flancos. Durante a adolescência, o número aumenta com lesões nos genitais (pênis, escroto e virilhas), região lombar e sacro, fenda glútea e tronco. Na idade adulta, os angioqueratomas podem aparecer nos lábios, umbigo, áreas periungueais e palmas das mãos (Zampetti et al., 2012).

Doença de Tay-Sachs

A doença de Tay-Sachs (DTS) foi descrita pela primeira vez em 1881 pelo oftalmologista britânico Warren Tay, que observou uma "mancha vermelho-cereja" na retina de lactentes com uma doença neurodegenerativa de início precoce (Lui et al., 2024). Pouco depois, em 1887, o neurologista americano Bernard Sachs descreveu as alterações celulares da doença e nomeou-a de "idiotia familiar amaurotica". Apenas mais tarde se compreendeu que a base da doença era a acumulação de glicosfingolípido nas células neuronais (Lui et al., 2024).

A DTS é uma doença de deposição lisossomal neurodegenerativa, com um padrão de hereditariedade autossômico recessivo (Cheema et al., 2019; Lui et al., 2024). A deficiência da enzima β -hexosaminidase A (Figura 3) foi identificada como a causa da doença, e o gene *HEXA* foi localizado no cromossoma 15q23-q24, no final da década de 1980 (Lui et al., 2024). A deficiência ou ausência desta enzima impede a degradação de glicosfingolípido. A gravidade da doença está inversamente correlacionada com o nível de atividade residual da enzima β -hexosaminidase A (Maegawa et al., 2006; Lui et al., 2024). Esta enzima é crucial para a degradação do gangliosídeo GM2. A sua deficiência

leva à acumulação massiva e progressiva deste gangliosídeo, principalmente nos lisossomas dos neurónios do sistema nervoso central e autónomo, e nas células da retina (Cheema et al., 2019). Este armazenamento anormal provoca um inchaço característico dos neurónios, com distensão dos axónios e perda de mielina, levando a uma disfunção neuronal progressiva e, por fim, à morte celular (Lui et al., 2024). A consequência é uma neurodegeneração generalizada que afeta múltiplas funções do cérebro e do corpo.

A DTS divide-se em três tipos, com base na idade de início e gravidade dos sintomas.

A DTS infantil (forma clássica) é a forma mais comum e mais grave da doença. Os sintomas iniciam-se entre os 3 e 6 meses de idade, com uma resposta de sobressalto exagerada a estímulos sonoros (hiperacusia). As crianças apresentam fraqueza muscular, perda de marcos do desenvolvimento motor e regressão psicomotora (Lui et al., 2024). A "mancha vermelho-cereja" na mácula é um achado oftalmológico clássico e quase universal nesta forma da doença (Cheema et al., 2019; Lui et al., 2024). Outros sinais incluem hipotonia, convulsões e macrocefalia progressiva. A doença evolui rapidamente, levando a um estado vegetativo e ao óbito, geralmente entre os 3 e 5 anos de idade (Lui et al., 2024).

A DTS juvenil (forma subaguda) caracteriza-se pelo aparecimento de sintomas entre os 2 e 10 anos de idade (Udwadia-Hegde & Hajirnis, 2017). A apresentação mais comum inclui distúrbios da marcha (ataxia), descoordenação e problemas de fala (disartria) (Maegawa et al., 2006). A progressão é mais lenta que na forma infantil. Podem ocorrer regressão cognitiva, espasticidade, convulsões e distúrbios psiquiátricos (Maegawa et al., 2006). A perda de visão ocorre mais tarde e a mancha vermelho-cereja não é uma característica consistente. A sobrevivência estende-se até à segunda década de vida (Maegawa et al., 2006).

A DTS de início tardio (forma do adulto) é a mais rara, tendo início dos sintomas na adolescência ou na idade adulta (Riboldi & Lau, 2022). A progressão é muito lenta e variável. As manifestações são heterogéneas e podem incluir fraqueza muscular progressiva, ataxia cerebelar, disartria, tremor e, frequentemente, sintomas psiquiátricos como psicose e depressão (Riboldi & Lau, 2022). Os doentes com a forma de início tardio podem apresentar-se inicialmente a diferentes especialistas, sendo frequentemente mal diagnosticados com doenças neuromusculares (como esclerose lateral amiotrófica ou atrofia muscular espinal), síndromes cerebelares (como ataxias espinocerebelares) ou

perturbações psiquiátricas primárias. Um sinal distintivo desta forma é o "sinal do tríceps", que consiste numa fraqueza seletiva da extensão do antebraço e perda do reflexo tricipital, com retenção da flexão do antebraço e outros reflexos nos membros superiores (Riboldi & Lau, 2022).

As manifestações orofaciais na DTS não são as características principais da doença, mas constituem uma consequência direta da neurodegeneração progressiva que afeta o controlo motor e a função bulbar. Os problemas de fala (disartria) constituem uma dificuldade em articular palavras, sendo um sintoma comum, especialmente nas formas juvenil e de início tardio, devido à ataxia e à fraqueza dos músculos orofaciais (Maegawa et al., 2006; Riboldi & Lau, 2022). A disfagia caracteriza-se por dificuldades de deglutição, representando uma complicação significativa, particularmente nas fases avançadas de todas as formas da doença (Lui et al., 2024). As fasciculações da língua podem ocorrer, especialmente na forma de início tardio, como parte do envolvimento do neurónio motor inferior (Riboldi & Lau, 2022). A hipotonia facial, resultante da fraqueza geral dos músculos (hipotonia) na forma infantil, também afeta os músculos faciais, contribuindo para dificuldades de alimentação (Lui et al., 2024).

O diagnóstico da DTS confirma-se através da medição da atividade da enzima β -hexosaminidase A em leucócitos ou plasma, mostrando níveis significativamente reduzidos. A análise genética molecular do gene *HEXA* permite a identificação das mutações específicas e confirmação definitiva do diagnóstico. Em doentes com apresentações atípicas ou tardias, a ressonância magnética cerebral demonstra consistentemente atrofia cerebelar, mesmo quando os sinais cerebelares não são proeminentes (Udwadia-Hegde & Hajirnis, 2017; Cheema et al., 2019).

2. METODOLOGIA

Foi elaborado em protocolo de investigação de acordo com o modelo de *Joanna Briggs Institute* (JBI) (Pearson et al., 2005; Pearson et al., 2012; Jordan et al., 2019), que conduziu à formulação da seguinte questão: Qual a relação entre as esfingolipidoses (doenças de Gaucher, Fabry e Tay-Sachs) e as manifestações/doenças da cavidade oral descritas na literatura científica? Assim, o acrónimo PICO utilizado para esta revisão integrativa foi o apresentado na tabela 2.

Tabela 2

Estratégia PICO (Population, Intervention/Exposure, Comparison, Outcome)

Elemento	Definição
População (P)	Pacientes com diagnóstico confirmado de doença de Fabry, Gaucher ou Tay-Sachs.
Exposição/Intervenção (I)	Manifestações orais e/ou doenças da cavidade oral.
Comparação (C)	Indivíduos sem diagnóstico de esfingolipidoses (quando aplicável).
Outcome (O)	Alterações clínicas e/ou radiográficas na cavidade oral.

A metodologia aplicada baseou-se numa pesquisa de artigos científicos sem restrição temporal. As bases de dados utilizadas neste estudo foram *Pubmed*, *ScienceDirect* e *Web of Science*, tendo sido aplicadas as combinações de termos Mesh apresentados na tabela 3.

Os artigos foram selecionados através do *Rayyan* após terem sido recuperados das bases de dados acima registadas. Para a revisão final, foram utilizados os itens identificados nos relatórios elaborados para a orientação de revisões sistemáticas e extensão de meta-análises (PRISMA-ScR). O protocolo desta revisão foi registado no OSF (<https://osf.io/gyvmb/>).

2.1. Critérios de inclusão e exclusão

Foram incluídos nesta revisão estudos originais em humanos que descrevam manifestações orais associadas a doença de Fabry, Gaucher ou Tay-Sachs. A seleção considerou estudos publicados em inglês, português, espanhol ou francês.

Por outro lado, foram excluídos estudos em modelos animais ou in vitro, revisões sistemáticas ou narrativas, ou artigos sem acesso ao texto completo ou que após a leitura do resumo não apresentavam conteúdo científico relevante para esta revisão.

2.2. Estratégia de pesquisa

A pesquisa foi realizada nas bases de dados *PubMed*, *ScienceDirect* e *Web of Science*, complementada por pesquisa manual direta, por citação.

Foi efetuada uma pesquisa preliminar a 13 de maio de 2025 nas bases de dados selecionadas para identificar as palavras-chave utilizadas nas publicações relativas ao tema. Isso permitiu o desenvolvimento da estratégia de pesquisa para cada base de dados apresentada na tabela 3.

Tabela 3

Estratégia da pesquisa bibliográfica efetuada

Base de dados	Estratégia de pesquisa	Registos
<i>PubMed</i>	("Fabry disease" OR "Gaucher disease" OR "Tay-Sachs disease") AND ("oral manifestations" OR "oral diseases" OR "oral cavity" OR "oral health" OR "mouth disorders")	13
<i>ScienceDirect</i>	("Fabry disease" OR "Gaucher disease" OR "Tay-Sachs disease") AND ("oral manifestations" OR "oral diseases" OR "oral cavity" OR "oral health" OR "mouth disorders")	595
<i>Web of Science</i>	ALL=("Fabry disease" OR "Gaucher disease" OR "Tay-Sachs disease") AND ("oral manifestations" OR "oral diseases" OR "oral cavity" OR "oral health" OR "mouth disorders"))	16

As listas de referências de todos os artigos incluídos foram revistas de modo a verificar a possibilidade de inclusão de artigos adicionais. Após a pesquisa, os artigos identificados foram depositados no programa ENDNOTE. Os resultados da pesquisa eletrônica foram exportados para o Rayyan® (Ouzzani et al., 2016), e os duplicados eliminados. A seleção de artigos foi feita manualmente. O Rayyan® foi utilizado como uma ferramenta de apoio, apenas para reunir todos os artigos encontrados nas diferentes bases de dados descritas acima e identificar duplicados.

2.3. Seleção de artigos

A seleção preliminar foi realizada por dois revisores independentes, que começaram pela análise do título e resumo dos artigos e, em seguida, do texto completo. Após essa análise, 5% do total de artigos foram utilizados para obter pelo menos 75% de consenso entre os revisores. Na etapa seguinte da pesquisa, 2% dos artigos de texto completo foram utilizados para obter o mesmo nível de concordância.

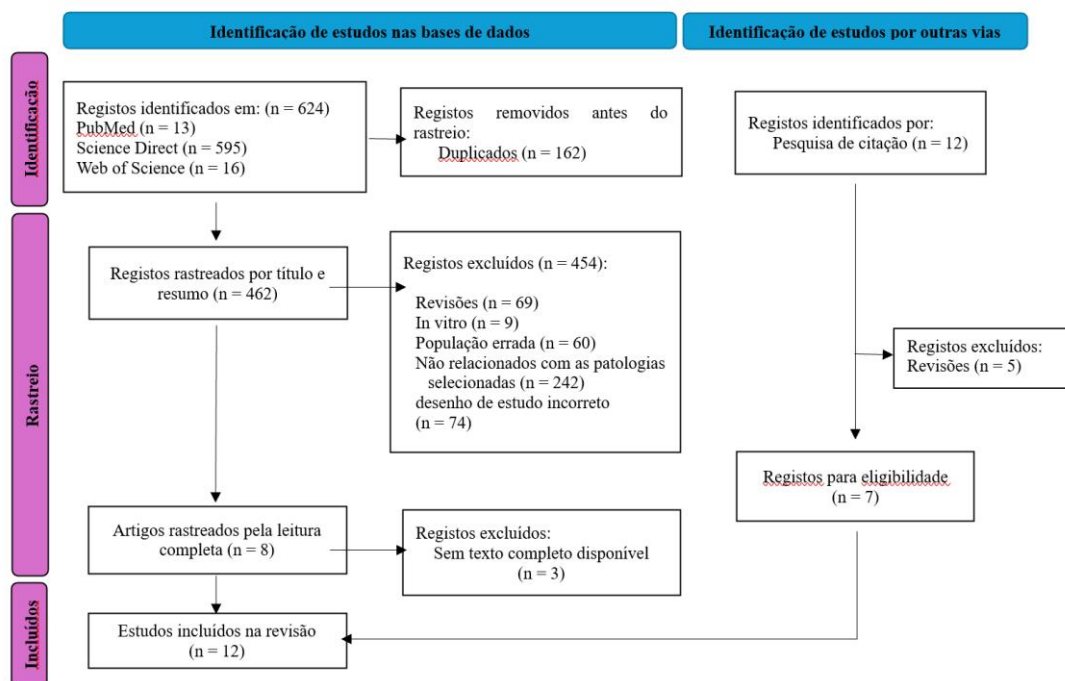
Uma vez alcançado o consenso necessário, prosseguiu-se com o processo de seleção completo. Os mesmos dois revisores avaliaram de forma independente todos os títulos e resumos com base nos critérios de inclusão predefinidos. Os textos completos dos estudos potencialmente relevantes foram então recuperados de acordo com as diretrizes da JBI. Quaisquer divergências entre os dois revisores foram resolvidas através de discussão com um terceiro revisor.

Após a remoção de duplicados (162) do total de registros identificados nas bases de dados (624), restaram 462 artigos para triagem por título e resumo. Desta seleção, foram excluídos 454 registros pelas razões apresentadas na figura 4. Restaram 8 publicações para avaliação através da leitura integral de cada artigo, das quais 3 foram excluídas por indisponibilidade do texto completo. Por pesquisa por citação foram ainda encontrados mais 12 artigos. Destes, 5 foram excluídos por serem artigos de revisão. No total, foram incluídos nesta revisão integrativa 12 artigos. Na seleção de artigos, não foram encontradas publicações que abordassem a presença de alterações orais em pacientes com a doença de Tay-Sachs. Assim, nos resultados foram apenas abordadas as doenças de Gaucher e de Fabry.

O processo de seleção de artigos é ilustrado utilizando o fluxograma PRISMA 2020 (Figura 4).

Figura 4

Fluxograma do processo de seleção dos artigos adaptado do PRISMA 2000 flow diagram (Page et al., 2021)



2.4. Análise e apresentação de dados

Após a leitura dos artigos completos incluídos nesta revisão, os dados foram extraídos de acordo com os objetivos e questões de investigação da presente revisão, incluindo as seguintes informações relevantes: autor(es), ano de publicação, título, tipo de estudo, país de origem e revista, conforme apresentado na tabela 4.

Tabela 4*Lista dos artigos selecionados*

Autor (ano)	Título	Tipo de Estudo	País de Origem	Revista
Carter et al. (1998)	The nature and extent of jaw involvement in Gaucher disease: Observations in a series of 28 patients	Séries de caso	<i>Estados Unidos da América</i>	<i>Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology</i>
Baccaglioni et al. (2001)	Oral and craniofacial findings in Fabry's disease: A report of 13 patients	Séries de caso	<i>Estados Unidos da América</i>	<i>Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology</i>
Fischman et al. (2003)	Dental profile of patients with Gaucher disease	Séries de caso	<i>Estados Unidos da América</i>	<i>BMC Oral Health</i>
Larralde et al. (2004)	Fabry disease: a study of 6 hemizygous men and 5 heterozygous women with emphasis on dermatologic manifestations	Série de casos	<i>Argentina</i>	<i>Archives of Dermatology</i>
Horwitz et al. (2007)	Oral Aspects of Gaucher's Disease: A Literature Review and Case Report	Relato de caso	<i>Israel</i>	<i>Journal of Periodontology</i>
Bidra et al. (2011)	Fixed prosthodontic rehabilitation in a wear patient with Fabry's disease	Relato de caso	<i>Estados Unidos da América</i>	<i>Journal of Prosthodontics</i>
Nobre et al. (2012)	Dentomaxillofacial manifestations of Gaucher's disease: preliminary clinical and radiographic findings	Série de casos	<i>Brasil</i>	<i>Dentomaxillofacial Radiology (DMFR)</i>
Sousa et al. (2014)	Oral health of a child being treated for subtype I Gaucher's disease	Relato de caso	<i>Brasil</i>	<i>Special Care in Dentistry</i>

Dutra-Clarke et al. (2020)	Variable clinical features of patients with Fabry disease and outcome of enzyme replacement therapy	Série de casos	<i>Estados Unidos da América</i>	<i>Molecular Genetics and Metabolism Reports</i>
Mohamed et al. (2020)	Jaw bones' involvement and dental features of type I and type III Gaucher disease: a radiographic study of 42 paediatric patients	Séries de caso	<i>Egito</i>	<i>European Archives of Paediatric Dentistry</i>
Aşantöğrol et al. (2021)	Evaluation of the Relationship Between Jaw Involvement and Systemic Involvement in Type 1 Gaucher Disease	Série de casos	<i>Turquia</i>	<i>Turkish Journal of Endocrinology and Metabolism</i>
D'Amore et al. (2021)	Jaw involvement in Gaucher disease: a not-so-uncommon feature of a rare disease	Relato de caso	<i>Reino Unido</i>	<i>BMJ Case Reports</i>

3. RESULTADOS

Foi feita uma leitura cuidada e criteriosa dos artigos selecionados, tendo sido elaborados quadros resumindo os objetivos e principais resultados apresentados em cada estudo selecionado.

Para uma mais fácil análise, os resultados foram compilados em duas tabelas, cada uma referente a uma das esfingolipidoses abordadas nesta revisão integrativa.

Doença de Gaucher (DG)

A tabela 5 apresenta resumidamente os principais resultados presentes nos estudos selecionados sobre a DG. Os estudos selecionados revelam uma forte associação entre a DG e o aparecimento de manifestações orais, com um destaque particular para as alterações radiográficas na mandíbula. A maioria dos estudos aponta para uma elevada prevalência de achados imagiológicos, sendo a rarefação óssea generalizada e o alargamento dos espaços medulares as características mais consistentemente relatadas. Mohamed et al. (2020) e Aşantoğrol et al. (2021) quantificaram estas alterações, observando a presença de espaços medulares alargados em 75% dos pacientes avaliados e osteopenia em 62,5%, respetivamente. Além destes, o afinamento da cortical óssea, a perda de definição do canal mandibular e a presença de lesões radiolúcidas pseudocísticas são também descritas em vários estudos.

As manifestações clínicas, embora menos uniformes, são também relevantes. Horwitz et al. (2007) e D'Amore et al. (2021) relatam casos com sintomatologia significativa, incluindo sangramento gengival recorrente, petéquias, periodontite severa, mobilidade dentária e dor. Em pacientes pediátricos, o atraso na erupção dentária foi uma observação importante, como destacado por Carter et al. (1998).

No entanto, a literatura apresenta alguma heterogeneidade. Estudos como os de Nobre et al. (2012) e Fischman et al. (2003) não encontraram alterações clínicas orais relevantes, como sangramento gengival aumentado, mesmo em pacientes com trombocitopenia sistémica. Este último estudo notou que, apesar de 89% dos pacientes apresentarem alterações radiográficas mandibulares, não houve aumento da doença gengival ou perda dentária. Finalmente, Sousa et al. (2014) sugerem um potencial efeito protetor da terapia

de reposição enzimática precoce, uma vez que o paciente não apresentava as manifestações orais e ósseas tipicamente descritas na doença.

Tabela 5

Resultados dos artigos selecionados sobre a doença de Gaucher

Autor (ano)	Tipo de estudo	Amostra	Resultados
Carter et al. (1998)	Série de casos	de 28 pacientes com DG tipo 1 (12 homens e 16 mulheres)	<ul style="list-style-type: none"> - 25 pacientes apresentaram alterações radiográficas nos maxilares, sendo a mandíbula o local mais afetado. - Alargamento dos espaços medulares, radiolucências, escavação endosteal, afinamento cortical, reabsorção radicular, deslocamento inferior ou apagamento do canal mandibular. - Atraso na erupção dentária permanente foi observado em mais de metade dos pacientes com menos de 20 anos. - Não houve correlação direta entre os achados orais e a gravidade sistêmica.
Fischman et al. (2003)	Série de casos	de 87 pacientes (4-68 anos; 37 homens e 50 mulheres); 31 portadores assintomáticos	<ul style="list-style-type: none"> - Menor incidência de cáries do que portadores assintomáticos - Não houve aumento de doença gengival, sangramento ou perda dentária clínica, mesmo com anemia (38%) e trombocitopenia (42%). - Em 28 radiografias, 89% apresentaram envolvimento mandibular (alargamento de espaços medulares, afilamento cortical, escavação endosteal). - Menor número de dentes perdidos em comparação aos portadores.
Horwitz et al. (2007)	Relato de caso	de 1 paciente DG tipo 1 (mulher de 47 anos judia Ashkenazi)	<ul style="list-style-type: none"> - Sangramento gengival recorrente. - Petéquias. - Periodontite severa, mobilidade dentária, perda óssea alveolar. - Lesões císticas mandibulares, reabsorção radicular apical.
Nobre et al. (2012)	Série de casos	de 10 pacientes DG tipo I (4 homens e 6 mulheres; 9-42 anos) Grupo controle: 20 indivíduos.	<ul style="list-style-type: none"> - Nenhuma alteração clínica relevante na cavidade oral; com mucosa e gengiva normais; ausência de atraso de erupção, sangramento gengival, dor, mobilidade dentária, fraturas ou ulcerações.

Sousa et al. (2014)	Relato de caso	de 1 paciente com DG tipo I (rapaz de 8 anos)	<ul style="list-style-type: none"> - Ausência das manifestações orais comumente relatadas na DG (gingivorragia espontânea, erupção dentária tardia e lesões ósseas mandibulares). - Presença de higiene oral moderada. - Perda prematura de dentes decíduos e gengivite leve. - Evidência de bons resultados da terapia de reposição enzimática precoce.
Mohamed et al. (2020)	Série de casos	de 42 pacientes pediátricos (16 DG tipo I, 26 tipo III); 26 meninos e 16 meninas Grupo controle: 84 crianças saudáveis	<ul style="list-style-type: none"> - Achados comuns: rarefação óssea generalizada (18,75% tipo I; 19,23% tipo III), rarefação localizada (30,77% tipo III; 18,75% tipo I), espaços medulares alargados (mais prevalente no tipo I), afilamento cortical, lesões radiolúcidas pseudocísticas, anodontia e anomalias dentárias (mais prevalentes no tipo III).
Aşantoğrol et al. (2021)	Série de casos	de 16 pacientes (5 homens e 11 mulheres, 19-60 anos) Grupo controle: 16 indivíduos saudáveis da mesma idade e sexo	<ul style="list-style-type: none"> - 62,5% com osteopenia mandibular generalizada ou rarefação em CBCT. - 75% com espaços medulares alargados. - Afilamento da lâmina dura e perda de cortical do canal mandibular.
D'Amore et al. (2021)	Relato de caso	de 1 homem de 63 anos com DG tipo I	<ul style="list-style-type: none"> - Dor dentária e hipersensibilidade. - Rarefação trabecular, periodontite. - Biópsia descartou osteonecrose. - Infiltrado por células de Gaucher confirmado. - Alterações mandibulares frequentes por vezes não são diagnosticadas.

Doença de Fabry (DF)

A análise dos resultados apresentados nos artigos sobre a DF encontra-se sumariada na tabela 6. Os artigos selecionados evidenciam um conjunto característico de manifestações orofaciais, afetando tanto os tecidos moles da cavidade oral como as estruturas dentárias e esqueléticas, com destaque para as lesões mucocutâneas. Os angioqueratomas e as telangiectasias são as alterações mais consistentemente relatadas, localizando-se nos lábios, língua e mucosa jugal (Baccaglini et al., 2001; Larralde et al., 2004; Bidra et al., 2011; Dutra-Clarke et al., 2020). A sua prevalência é elevada, afetando tanto homens

como mulheres, com um estudo a reportar lesões intraorais em 80% das mulheres heterozigóticas (Larralde et al., 2004).

Para além das alterações mucosas, são descritas anomalias esqueléticas e oclusais, como o prognatismo maxilar e/ou mandibular e a presença de diastemas (Baccaglioni et al., 2001; Bidra et al., 2011). Anomalias do desenvolvimento dentário também foram observadas, incluindo agenesias, erupção tardia e impactação dentária (Baccaglioni et al., 2001). Adicionalmente, foram também reportadas outras alterações como xerostomia, língua fissurada, desgaste dentário severo e prevalência de quistos e pseudoquistos nos seios maxilares (Baccaglioni et al., 2001).

Tabela 6

Resultados dos artigos selecionados sobre a doença de Fabry

Autor (ano)	Tipo de estudo	Amostra (Idade/Sexo)	Resultados
Baccaglioni et al. (2001)	Série de casos	13 pacientes (homens entre 21 e 51 anos)	- Prevalência de quistos e pseudoquistos nos seios maxilares. - Prognatismo maxilar e mandibular. - Agenesias dentárias, maloclusão, diastemas. - Erupção tardia, impactação dentária. - Angioqueratomas, telangiectasias. - Língua fissurada. - Xerostomia e respiradores bucais.
Larralde et al. (2004)	Série de casos	11 pacientes (6 homens hemizigóticos; 5 mulheres heterozigóticas)	- Angioqueratomas mucocutâneos (83% homens; 80% mulheres). - Lesões intraorais em 80% das mulheres. - Hipohidrose nos homens.
Bidra et al. (2011)	Relato de caso	1 paciente (homem de 41 anos)	- Desgaste dentário severo. - Angioqueratomas e telangiectasias orais/periorais.

Dutra-Clarke et al. (2020)	Série de casos	23	pacientes (homens e mulheres de idades variadas)	- 3 pacientes apresentaram angioqueratomas orais localizados nos lábios superior e inferior, língua e mucosa jugal.
----------------------------	----------------	----	--	---

4. DISCUSSÃO

A análise comparativa das manifestações orais nas doenças de Gaucher e Fabry, as esfingolipidoses mais prevalentes na população, revela perfis clínicos distintos diretamente relacionados com as suas respectivas fisiopatologias. Embora partilhem uma origem metabólica comum, a forma como afetam a cavidade oral difere de maneira notória, sublinhando o papel do médico dentista no reconhecimento de padrões específicos de doenças sistêmicas.

A marca da DG na cavidade oral é predominantemente óssea. A infiltração da medula óssea por células de Gaucher resulta num quadro radiográfico característico, com rarefação óssea generalizada, lesões pseudoquísticas e apagamento de estruturas anatómicas como o canal mandibular. Alterações estas que são diretas e primárias, não encontrando paralelo nas outras duas doenças.

Na DF, as alterações ósseas são mais discretas, limitando-se a relatos de prognatismo, sem a evidência de infiltração destrutiva observada em Gaucher.

Na DG é o osso o mais afetado, não havendo um envolvimento muscular primário. Por outro lado, sintomas presentes na DF, como a língua fissurada, são alterações morfológicas sem impacto funcional profundo.

A DF distingue-se pelas suas manifestações mucocutâneas, os angioqueratomas e telangiectasias. Estas lesões vasculares, resultantes da acumulação de glicosfingolípido no endotélio, são um sinal diagnóstico chave e podem ser encontradas nos lábios e na mucosa oral. Estas lesões primariamente vasculares diferem das manifestações hemorrágicas da DG (petéquias, gengivorragia), que resultam de trombocitopenia sistémica e não de uma anomalia vascular local.

No que diz respeito às anomalias dentárias e à saúde oral, as duas doenças apresentam pontos de contacto e de divergência. O atraso na erupção dentária é uma característica possível nas duas condições, mas por diferentes mecanismos: em Gaucher, pode ser explicado pela infiltração óssea; e em Fabry, como parte de um quadro de anomalias de desenvolvimento. Da mesma forma, os desafios à saúde oral variam: em Gaucher, o principal risco está na gestão de procedimentos invasivos devido à trombocitopenia,

enquanto em Fabry, a respiração bucal, a xerostomia ou até a dor frequente nos membros pode aumentar o risco de cárie, neste último caso por incapacidade.

Em conclusão, esta análise demonstra que, embora agrupadas como esfingolipidoses, as doenças de Gaucher e Fabry manifestam-se na cavidade oral de formas muito específicas. Apesar dessas diferenças, um ponto comum entre estas doenças é a necessidade de abordagem multidisciplinar na vigilância da saúde oral, dado que as manifestações podem ser variáveis, podendo ser mal diagnosticadas e por vezes negligenciadas, embora possam ter impacto significativo na qualidade de vida dos pacientes.

5. CONCLUSÃO

A análise das esfingolipidoses e das suas manifestações na cavidade oral revela um conjunto complexo e diversificado de alterações que afetam tanto os tecidos moles como a estrutura óssea e os dentes. A presente revisão evidencia que estas patologias raras apresentam um espectro significativo de manifestações orofaciais, com implicações importantes para a prática de clínica dentária.

As manifestações orais das esfingolipidoses apresentam características distintas consoante a patologia específica. Na DF, os angioqueratomas e telangiectasias constituem os achados mais consistentemente relatados, localizando-se preferencialmente nos lábios, língua e mucosa jugal. Adicionalmente, observam-se anomalias esqueléticas como prognatismo maxilar e/ou mandibular, anomalias do desenvolvimento dentário incluindo agenesias, erupção tardia e impactação, bem como outras alterações como xerostomia, língua fissurada e desgaste dentário severo.

Na DG, as manifestações orais caracterizam-se fundamentalmente por alterações radiográficas mandibulares, sendo a rarefação óssea generalizada e o alargamento dos espaços medulares as características mais prevalentes. O afinamento cortical, a perda de definição do canal mandibular e a presença de lesões radiolúcidas pseudocísticas são igualmente relevantes. Outros sinais incluem o atraso na erupção dentária e complicações hemorrágicas, como o sangramento gengival, consequência da trombocitopenia.

Por outro lado, a DTS distingue-se pela ausência de manifestações orais estruturais específicas. As suas consequências derivam de neurodegeneração progressiva, que resulta numa perda de controlo motor, com dificuldades na mastigação e disfagia, sendo esta última considerada um sinal clínico proeminente.

O papel do médico dentista nestas doenças é multifacetado e pode assumir uma função crucial no diagnóstico, uma vez que a identificação das alterações orais pode ser o primeiro indício da doença. O reconhecimento precoce destas manifestações é extremamente importante, pois o início atempado do tratamento, que consiste na terapia de reposição enzimática, pode prevenir ou minimizar as complicações sistémicas e orais, melhorando significativamente o prognóstico e a qualidade de vida dos pacientes.

Assim sendo, as esfingolipidoses representam um desafio diagnóstico e terapêutico que requer uma abordagem multidisciplinar integrada. As manifestações orais destas

patologias, embora variáveis na sua apresentação, constituem elementos importantes no diagnóstico, monitorização e tratamento destes pacientes.

A formação contínua dos profissionais de medicina dentária sobre estas patologias raras é essencial para garantir um reconhecimento precoce e uma abordagem terapêutica adequada. A investigação futura deverá focar-se na estandardização dos protocolos de avaliação oral, na otimização das estratégias terapêuticas específicas para as manifestações orais e na definição de diretrizes para o seguimento a longo prazo destes pacientes.

A integração da medicina dentária nas equipas multidisciplinares de tratamento das esfingolipidoses poderá não só melhorar os resultados clínicos, como também contribuir para uma abordagem mais holística e humanizada do cuidado destes pacientes, reconhecendo assim a importância da saúde oral na sua qualidade de vida.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Aşantoğrol, F., Dursun, H., Canger, E. M., & Bayram, F. (2022). Clinical and radiological evaluation of dentomaxillofacial involvement in Type I Gaucher disease. *Oral Radiology*, 38(2), 210-223. <https://doi.org/10.1007/s11282-021-00546-2>
- Baccaglioni, L., Schiffmann, R., Brennan, M. T., Lancaster, H. E. Jr., Kulkarni, A. B., & Brahim, J. S. (2001). Oral and craniofacial findings in Fabry's disease: A report of 13 patients. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*, 92(4), 415-419. <https://doi.org/10.1067/moe.2001.114833>
- Biegstraaten, M., Schaik, I., Aerts, J., & Hollak, C. (2008). 'Non-neuronopathic' Gaucher disease reconsidered. Prevalence of neurological manifestations in a Dutch cohort of type I Gaucher disease patients and a systematic review of the literature. *Journal of Inherited Metabolic Disease*, 31, 337-349. <https://doi.org/10.1007/s10545-008-0832-y>
- Bidra, A. S. (2011). Fixed prosthodontic rehabilitation in a wear patient with Fabry's disease. *Journal of Prosthodontics*, 20(Suppl 2), S2-S8. <https://doi.org/10.1111/j.1532-849X.2011.00764.x>
- Carter, L. C., Fischman, S. L., Mann, J., Elstein, D., Stabholz, A., & Zimran, A. (1998). The nature and extent of jaw involvement in Gaucher disease: observations in a series of 28 patients. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*, 85(2), 233-239. [https://doi.org/10.1016/s1079-2104\(98\)90432-2](https://doi.org/10.1016/s1079-2104(98)90432-2)
- Cheema, H. A., Waheed, N., & Saeed, A. (2019). Unusual case of juvenile Tay-Sachs disease. *BMJ Case Reports*, 12, e230140. <https://doi.org/10.1136/bcr-2019-230140>
- D'Amore, S., Kumar, N., & Ramaswami, U. (2021). Jaw involvement in Gaucher disease: a not-so-uncommon feature of a rare disease. *BMJ Case Reports*, 14(11), e244298. <https://doi.org/10.1136/bcr-2021-244298>
- Dutra-Clarke, M., Tapia, D., Curtin, E., Ruenger, D., Lakatos, A., Alandy-Dy, Z., Freedkin, L., Hall, K., Ercelen, N., Alandy-Dy, J., Freedkin, L., Hall, K., Ercelen, N., Alandy-Dy, J., Knight, M., Pahl, M., Lombardo, D., & Kimonis, V. (2021). Variable

- clinical features of patients with Fabry disease and outcome of enzyme replacement therapy. *Molecular Genetics and Metabolism*, 132(Suppl S2), S36. <https://doi.org/10.1016/j.ymgmr.2020.100700>
- Fischman, S. L., Elstein, D., Sgan-Cohen, H., Mann, J., & Zimran, A. (2003). Dental profile of patients with Gaucher disease. *BMC Oral Health*, 3(1), 4. <https://doi.org/10.1186/1472-6831-3-4>
- Grabowski, G., Zimran, A., & Ida, H. (2015). Gaucher disease types 1 and 3: Phenotypic characterization of large populations from the ICGG Gaucher Registry. *American Journal of Hematology*, 90(Suppl 1), S12-S18. <https://doi.org/10.1002/ajh.24063>
- Horwitz, J., Hirsh, I., & Machtei, E. E. (2007). Oral aspects of Gaucher's disease: a literature review and case report. *Journal of Periodontology*, 78(4), 783-788. <https://doi.org/10.1902/jop.2007.060341>
- Jordan, Z., Lockwood, C., Munn, Z., & Aromataris, E. (2019). The updated Joanna Briggs Institute model for evidence-based healthcare. *International Journal of Evidence Based Healthcare*, 17(1), 58-71. <https://doi.org/10.1097/XEB.0000000000000155>
- Larralde, M., Boggio, P., Amartino, H., & Chamoles, N. (2004). Fabry disease: a study of 6 hemizygous men and 5 heterozygous women with emphasis on dermatologic manifestations. *Archives of Dermatology*, 140(12), 1440-1446. <https://doi.org/10.1001/archderm.140.12.1440>
- Lopes Cardoso, I., Leal, F., & Lemos, C. (2020). Biochemical changes during the human lifespan. Cambridge Scholars Publishing. ISBN: 978-1-5275-5450-4.
- Lopes Cardoso, I., & Leal, F. (2024). Pathologies and Clinical cases in Biochemistry. Publicações Fundação Fernando Pessoa. ISBN: 978-989-643-190-7.
- Lui, F., Ramani, P. K., & Sankaran, B. P. (2024). Tay-Sachs disease. In StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing.
- Maegawa, G. H. B., Stockley, T., Tropak, M., Banwell, B., Blaser, S., Kok, F., Giugliani, R., Mahuran, D., & Clarke, J. T. R. (2006). The natural history of juvenile or subacute GM2 gangliosidosis: 21 new cases and literature review of 134 previously reported. *Pediatrics*, 118(5), e1550-e1562. <https://doi.org/10.1542/peds.2006-0588>

- Minervini, G., Franco, R., Marrapodi, M. M., Mehta, V., Fiorillo, L., Badnjević, A., Cervino, G., & Cicciù, M. (2023). Gaucher: A systematic review on oral and radiological aspects. *Medicina (Kaunas)*, 59(4), 670. <https://doi.org/10.3390/medicina59040670>
- Mistry, P. K., Cappellini, M. D., Lukina, E., Ozsan, H., Pascual, S. M., Rosenbaum, H., Solano, M. H., Spigelman, Z., Villarrubia, J., Watman, N. P., & Massenkeil, G. (2011). A reappraisal of Gaucher disease - diagnosis and disease management algorithms. *American Journal of Hematology*, 86(1), 110-115. <https://doi.org/10.1002/ajh.21888>
- Mohamed, Y. S. A., Zayet, M. K., Omar, O. M., & El-Beshlawy, A. M. (2020). Jaw bones' involvement and dental features of type I and type III Gaucher disease: a radiographic study of 42 paediatric patients. *European Archives of Paediatric Dentistry*, 21(2), 241-247. <https://doi.org/10.1007/s40368-019-00471-3>
- Nobre, R. M., Ribeiro, A. L. R., Alves-Junior, S. M., Tuji, F. M., Rodrigues Pinheiro M. G., Pinheiro, L. R., & Pinheiro, J. J. V. (2012). Dentomaxillofacial manifestations of Gaucher's disease: preliminary clinical and radiographic findings. *Dentomaxillofacial Radiology*, 41(7), 541-547. <https://doi.org/10.1259/dmfr/43023353>
- Ouzzani, M., Hammady, H., Fedorowicz, Z., & Elmagarmid, A. (2016). Rayyan - a web and mobile app for systematic reviews. *Systematic Reviews*, 5(1), 210. <https://doi.org/10.1186/s13643-016-0384-4>
- Page, M. J., McKenzie, J. E., Bossuyt, P. M., Boutron, I., Hoffmann, T. C., Mulrow, C. D., Shamseer, L., Tetzlaff, J. M., Akl, E. A., Brennan, S. E., Chou, R., Glanville, J., Grimshaw, J. M., Hróbjartsson, A., Lalu, M. M., Li, T., Loder, E. W., Mayo-Wilson, E., McDonald, S., McGuinness, L. A., Stewart, L. A., Thomas, J., Tricco, A. C., Welch, V. A., Whiting, P., & Moher, D. (2021). The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *Systematic Reviews*, 10(171), 89. <https://doi.org/10.1186/s13643-021-01626-4>
- Pearson, A., Wiechula, R., Court, A., & Lockwood, C. (2005). The JBI model of evidence-based healthcare. *International Journal of Evidence-Based Healthcare*, 3(8), 207-215. <https://doi.org/10.1111/j.1479-6988.2005.00026.x>

- Pearson, A., Jordan, Z., & Munn, Z. (2012). Translational science and evidence-based healthcare: A clarification and reconceptualization of how knowledge is generated and used in healthcare. *Nursing Research and Practice*, 2012, 792519. <https://doi.org/10.1155/2012/792519>
- Riboldi, G. M., & Lau, H. (2022). Diagnostic tips from a video series and literature review of patients with late-onset Tay-Sachs disease. *Tremor and other Hyperkinetic Movements*, 12(1), 34. <https://doi.org/10.5334/tohm.726>
- Roh, J., Subramanian, S., Weinreb, N. J., & Kartha, R. V. (2022). Gaucher disease - more than just a rare lipid storage disease. *Journal of Molecular Medicine*, 100(4), 499-518. <https://doi.org/10.1007/s00109-021-02174-z>
- Salam, S., Gupta, T., Kumar, A., Shilpa, L. S., Chunara, F., Kumari, A., & Kashwani, R. (2024). Impact of Fabry disease on salivary gland function and oral health: implications for multidisciplinary care. *Acta Scientific Dental Sciences*, 8(12), 14-18.
- Sousa, L. L. A., Rocha, M. M. F., Mendes, R. F., & Pradox Jr., R. R. (2014). Oral health of a child being treated for subtype I Gaucher's disease. *Special Care in Dentistry*, 34(2), 100-104. <https://doi.org/10.1111/scd.12026>
- Stirnemann, J., Belmatoug, N., Camou, F., Serratrice, C., Froissart, R., Caillaud, C., Levade, T., Astudillo, L., Serratrice, J., Brassier, A., Rose, C., Villemeur, T., & Berger, M. (2017). A review of Gaucher disease pathophysiology, clinical presentation and treatments. *International Journal of Molecular Sciences*, 18(2), 441. <https://doi.org/10.3390/ijms18020441>
- Tayebi, N., Stone, D., & Sidransky, E. (1999). Type 2 Gaucher disease: an expanding phenotype. *Molecular Genetics and Metabolism*, 68(2), 209-219. <https://doi.org/10.1006/mgme.1999.2918>
- Udwadia-Hegde, A., & Hajirnis, O. (2017). Temporary efficacy of pyrimethamine in juvenile-onset Tay-Sachs disease caused by two unreported HEXA mutations in the Indian population. *Child Neurology Open*, 4, 1-5. <https://doi.org/10.1177/2329048X16687887>
- Weinreb, N. J., Goker-Alpan, O., Kishnani, P. S., Longo, N., Burrow, T. A., Bernat, J. A., Gupta, P., Henderson, N., Pedro, H., Prada, C. E., Vats, D., Pathak, R. R., Wright, E., & Ficicioglu, C. (2022). The diagnosis and management of Gaucher disease in

pediatric patients: Where do we go from here?. *Molecular Genetics and Metabolism*, 136(1), 4-21. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2022.03.001>

Weiss, K., Gonzalez, A., Lopez, G., Pedoeim, L., Groden, C., & Sidransky, E. (2015). The clinical management of Type 2 Gaucher disease. *Molecular Genetics and Metabolism*, 114(2), 110-122. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2014.11.008>

Wilcox, W. R., Oliveira, J. P., Hopkin, R. J., Ortiz, A., Banikazemi, M., Feldt-Rasmussen, U., Sims, K., Waldek, S., Pastores, G. M., Lee, P., Eng, C. M., Marodi, L., Stanford, K. E., Breunig, F., Wanner, C., Warnock, D. G., Lemay, R. M., Germain, D. P., & Registry, F. (2008). Females with Fabry disease frequently have major organ involvement: lessons from the Fabry Registry. *Molecular Genetics and Metabolism*, 93(2), 112-128. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2007.09.013>