

Caso familiar com diagnóstico para doença de Fabry

Familiar case with diagnostics for Fabry disease

Fernanda Trevisol¹, Ariovaldo Manfio², Glauber Wagner¹

Recebido da Universidade do Oeste de Santa Catarina.

RESUMO

A doença de Fabry é uma enfermidade genética ligada ao cromossomo X e de caráter progressivo, causada pela deficiência parcial ou total da enzima alfa galactosidase A (α -Gal A). Habitualmente o diagnóstico é tardio em função das complicações patológicas provocadas pela deficiência da enzima. **OBJETIVO:** Neste estudo, descrevemos os aspectos clínicos de um caso familiar através do acompanhamento ao longo de 3 anos, durante o tratamento pela reposição enzimática. **MÉTODOS:** O método adotado foi indutivo, relacionado ao estudo de caso familiar de pacientes com doença de Fabry. Quanto à natureza das informações, a pesquisa foi qualitativa, utilizando-se, quanto ao seu objetivo, à pesquisa exploratória. Com relação as fonte de informação e procedimento de coleta, a pesquisa caracteriza-se como sendo bibliográfica e documental. A amostra foi composta por três pacientes que realizam acompanhamento quinzenal para aplicação de terapia de reposição enzimática. O critério de inclusão para a pesquisa partiu do pressuposto de se considerar que a doença de Fabry é uma afecção rara e que a família estudada contempla com riqueza manifestações clínicas, capazes de caracterizar a doença de Fabry. **RESULTADOS:** Os principais sintomas clínicos relatados pelos pacientes foram: crise de dor generalizada, fadiga, acroparestesia, febre, mialgia, dor abdominal, hipohidrose, intolerância ao frio, calor e ao exercício físico. Esses sintomas segundo os pacientes surgiram na infância e foram amenizados após o uso da terapia de reposição enzimática, propiciando uma melhor qualidade de vida para os mesmos. Também, se observou sinais específicos desta patologia nos pacientes, como córnea *verticillata* e angioqueratoma. Através da genotipagem se verificou a semelhança da mutação entre

os pacientes do estudo, demonstrando padrão típico de herança recessiva ligada ao cromossomo X. **CONCLUSÃO:** Os pacientes deste estudo apresentaram quadro clínico semelhante, sendo que a sintomatologia iniciou na infância. Córnea *verticillata* e angioqueratoma umbilical foram sinais encontrados nos pacientes do sexo masculino e são considerados manifestações clínicas frequentes desta patologia. A herança encontrada nesta amostra tem um padrão típico de herança recessiva ligada ao cromossomo X. Desta forma, apesar de ser uma afecção rara na população em geral, o diagnóstico precoce e a terapia de reposição enzimática permitem a evolução clínica favorável e a melhoria da qualidade de vida do paciente.

Descritores: Doença de Fabry/diagnóstico; Glucana 1,4-alfa-glucosidase; Angioqueratoma

ABSTRACT

Fabry disease is a genetic disorder linked to the X chromosome and progressive, caused by partial or total deficiency of alpha galactosidase A (α -Gal A). Usually the diagnosis is delayed due to the pathological complications caused by deficiency of the enzyme. **OBJECTIVE:** In this study, we describe the clinical aspects of a family case by monitoring for over three years, during the treatment by enzyme replacement. **METHODS:** The method adopted was inductive, related to the study of a family case with patients with Fabry disease. About the nature of the information, the research was qualitative, using, as its goal, the exploratory research. Regarding the source of information and collection procedure, the research is characterized as bibliographical and documentary. The sample was composed of three patients submitted to biweekly monitoring for application of enzyme replacement therapy. The inclusion criterion for the research assumed to consider that Fabry disease is a rare disease and that the studied family contemplates with wealth the clinical manifestations, able to characterize the Fabry disease. **RESULTS:** The main clinical symptoms related by patients were: generalized pain crisis, fatigue, acroparesthesia, fever, myalgia, abdominal pain, hypohidrosis, intolerance to cold, heat and exercise. These symptoms according to patients emerged in childhood and were alleviated after the use of enzyme replacement therapy, providing a better quality of life for them. Also, we found specific signs of this disease in patients, as *verticillata* cornea and angiokeratoma. By genotyping, it was found the similarity of the mutation among patients in the study, showing typical pattern of recessive inheritance linked to chromosome X. **CONCLUSION:** The patients in this study

1. Universidade do Oeste de Santa Catarina (UNOESC), Joaçaba, SC, Brasil.
2. Policlínica Municipal, Concórdia, SC, Brasil.

Data de submissão: 13/07/2015 – Data de aceite: 06/08/2015

Conflito de interesses: nenhum.

Endereço para correspondência:

Fernanda Trevisol
Laboratório de Doenças Infecciosas e Parasitárias
Universidade do Oeste de Santa Catarina
Rua Getúlio Vargas, 2125 – Bairro Flor da Serra
CEP: 89600-000 – Joaçaba, SC, Brasil
E-mail: fernandadermato@icloud.com

Instituição: Fundação Universidade do Oeste de Santa Catarina - Unoesc

© Sociedade Brasileira de Clínica Médica

showed similar clinical condition, and the symptoms began in childhood. Verticillata cornea and umbilical angiokeratoma signs were found in male patients and are considered common clinical manifestations of this pathology. The heritage found in this sample has a typical pattern of recessive inheritance linked to chromosome X. Thus, despite being a rare disease in general population, early diagnosis and enzyme replacement therapy allow favorable clinical evolution and improved patient quality of life.

Keywords: Fabry disease/diagnosis; Glucan 1,4-alpha-Glucosidase; Angiokeratoma

INTRODUÇÃO

A doença de Fabry é um erro inato do metabolismo dos glicoesfingolipídeos, em especial da globotriasilceramida, resultante da atividade ineficiente da enzima alfa-galactosidase A. O gene que codifica esta enzima está localizado no braço longo do cromossomo X (Xq 22.1), portanto gerando um padrão típico de herança recessiva ligada ao cromossomo X.⁽¹⁾

Esta patologia evolui com lesões graves em órgãos nobres como: rins, coração e cérebro. A deposição endotelial de um cerebrosídeo leva a proteinúria, falência renal, infarto agudo do miocárdio, hipertrofia ventricular esquerda, acidente vascular cerebral, córnea *verticillata* e crises de dores.⁽²⁾

O diagnóstico da doença de Fabry é importante para o diagnóstico e instituição precoce do tratamento, reduzindo assim a morbidade e mortalidade.

O objetivo deste estudo é descrever um caso Familiar da doença de Fabry.

MÉTODOS

O raciocínio utilizado para o desenvolvimento do presente estudo foi o método indutivo, relacionado ao estudo de caso familiar de pacientes com doença de Fabry.

Quanto à natureza das informações, a pesquisa foi qualitativa, utilizando-se, quanto aos seus objetivos, à pesquisa exploratória. Com relação as fonte de informação e procedimento de coleta, a pesquisa caracteriza-se como sendo bibliográfica e documental.

A amostra foi composta por três pacientes que realizam acompanhamento quinzenal para aplicação de terapia de reposição enzimática. O critério de inclusão à pesquisa partiu do pressuposto de se considerar que a doença de Fabry é uma afecção rara. Embora haja sete pacientes, com o mesmo diagnóstico, acompanhados nesta cidade, o critério de exclusão partiu de contemplar a riqueza de manifestações apresentadas clinicamente pela família, capazes de caracterizar a doença de Fabry.

O referido trabalho foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade do Oeste de Santa Catarina (UNOESC) sob o número de protocolo CAAE 10820213.7.0000.5367, parecer 220.198. Somente foram entrevistados e se utilizou dados de pacientes que expressaram sua vontade em participar do presente estudo através do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, deixando claro os objetivos, métodos e razões da pesquisa.

RESULTADOS

Foram avaliados três pacientes, sendo um do sexo feminino e dois do sexo masculino. A paciente do sexo feminino, de 45 anos, mãe dos pacientes do sexo masculino, exibia acroparestesia associada à crise generalizada de dor e febre desde a infância. Com o passar dos anos outros sintomas foram surgindo como fadiga, mialgia, tontura, perda de força, dormência, hipohidrose, cefaléia, intolerância ao calor e atividade física. Em estudo de ecocardiografia transtorácica foi possível evidenciar espessamento valvar aórtico. Contudo, a ressonância magnética morfológica e funcional do coração demonstrou função sistólica global e segmentar biventricular dentro da normalidade, espessura muscular do ventrículo esquerdo normal, volumes cavitários do ventrículo esquerdo e direito dentro da normalidade, átrios de tamanho normal e sinais de fibrose mesocárdica difusa e heterogênea no segmento ínfero basal do ventrículo esquerdo, compatível com cardiopatia não isquêmica.

Um dos pacientes do sexo masculino com idade 22 anos, reporta que desde os seus 6 anos foi levado pelos pais ao serviço médico em decorrência de crise severa de dor generalizada associada a acroparestesia e fadiga. Com o passar dos anos foram surgindo sintomas como falta de ar, mialgia, perda de força, hipohidrose, febre recorrente, intolerância ao frio, calor e a exercícios. Com 18 anos, foi evidenciado em exame oftalmológico a presença de córnea *verticillata* (Figura 1).

Em documentação eletrocardiográfica observa-se a presença de bradicardia sinusal, com espessamento valvar aórtico. Demais exames complementares apresentavam-se normais: hemograma, função renal, pesquisa microalbuminúria, proteína de 24 horas, ecodoppler das artérias carótidas e ressonância magnética do crânio. O diagnóstico para Doença de Fabry realizado com 17 anos foi confirmado através do teste de atividade enzimática que demonstrou valores enzimáticos de 0,7 nmol/hr/mL para valores de normalidade acima de 1,4 nmol/hr/mL, e genotipagem do gene alfa-galactosidase A mostrando deleção $\Delta 364$ (CGC[^]TCT TAT ACC ATC), com formação de um código de parada da tradução na posição 365, gerando assim uma enzima truncada sem atividade.

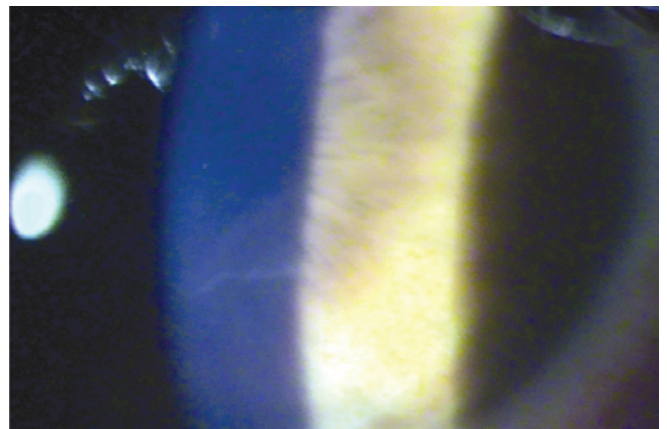


Figura 1. Córnea Verticillata. Aumento de 12 dioptrias. Imagem feita em março 2014.

O outro paciente do sexo masculino, com 14 anos de idade, relata que desde os seus seis anos é levado pelos pais ao serviço médico em decorrência de crise severa de dor generalizada associado à acroparestesia e fadiga. Com o passar dos anos outros sintomas foram surgindo como constipação, tontura, mialgia, dormência, hipodrose, febre recorrente, cefaléia, intolerância ao frio e ao exercício físico. Na avaliação dermatológica observa-se a presença de angioqueratomas umbilicais (Figura 2).

Em exame eletrocardiográfico verifica-se alterações de repolarização ventricular e na ecocardiografia transtorácica visualizou-se espessamento valvar aórtico. No estudo por ressonância magnética morfológico e funcional do coração observou-se função sistólica global e segmentar biventricular dentro da normalidade, ventrículo esquerdo de volumes cavitários aumentados e espessura muscular normal, ventrículo direito de volumes cavitários aumentados, átrios de tamanho normal, ausência de sinais de fibrose miocárdica no ventrículo esquerdo. Assim como no caso do irmão, os demais exames complementares laboratoriais e de imagem se apresentaram normais. Com 9 anos de idade, foi realizado teste de atividade enzimática que mostrou valores enzimáticos de 0,79nmol/hr/ML abaixo para valores de referência de normalidade (acima de 1,4nmol/hr/mL). Através da genotipagem do gene alfa-galactosidase A foi também evidenciada a deleção $\Delta 364$ (CGC[^]TCT TAT ACC ATC), com formação do códon de parada para a tradução da proteína na posição 365.

A genotipagem dos três pacientes revelou a mesma mutação: polimorfismo no Exon 7 do gene da α -GAL A, sendo este polimorfismo uma mutação do tipo nonsense em decorrência da deleção na posição 364 do Exon (CGC[^]TCTTAT ACCATC). Esta deleção, portanto, gera a formação de código de parada da tradução na posição 365 da proteína, resultando em uma proteína com apenas 364 aminoácidos ao invés dos 429 aminoácidos esperados para tal proteína, comprovando o diagnóstico para a doença de Fabry. Os pacientes realizam reposição enzimática com α -GAL A quinzenalmente há cinco anos e relatam melhora significativa da sintomatologia no seguimento de três anos.



Figura 2. Angioqueratomas. Imagem feita em janeiro 2014.

DISCUSSÃO

Os primeiros sintomas da doença de Fabry nos três casos estudados iniciaram na infância, por volta dos 6 aos 8 anos de idade e por meio de crise de dor generalizada, as quais tendiam a ser intensas associadas a acroparestesia e, dificultavam a atividade diária dos pacientes. A acroparestesia é comumente o primeiro sintoma identificado nos pacientes acometidos pela Doença de Fabry, a dor crônica é considerada a principal morbidade nas três primeiras décadas de vida evoluindo para insuficiência renal e doença cardíaca, ao longo da terceira e quinta décadas de vida. Sabe-se que sem o devido tratamento, a expectativa de vida dos pacientes é de em média 50 anos.⁽³⁾

No presente estudo, a mulher (progenitora) apresentou sintomas típicos iniciais da doença, acroparestesia, desta forma, esta paciente é heterozigota para o alelo identificado nos demais filhos.

Na doença de Fabry se observam alterações conjuntivais como dilatação, tortuosidade, e aneurisma, bem como a presença de córnea *verticillata*, caracterizado por uma opacidade corneana e, considerada um achado habitual desta patologia⁽⁴⁾. Neste estudo, foi possível verificar a presença de córnea *verticillata* no paciente de 22 anos e não observada nos demais portadores da doença. Também, foi observado no paciente de 14 anos a presença de angioqueratomas na região umbilical, sendo esse uma das manifestações clínicas mais frequentes da doença de Fabry e, que pode levar ao diagnóstico da patologia⁽⁵⁾.

Apesar de ser considerada uma doença recessiva ligada ao X, as mulheres heterozigotas podem manifestar os sintomas da doença em até 70% dos casos, em função da inativação do cromossomo X aleatória.⁽⁶⁾

Os pacientes do sexo masculino apresentam o mesmo polimorfismo identificado pelos testes de genotipagem (deleção na posição 364 do Exon 7), desta forma herdados da mãe (paciente sexo feminino). Os achados patológicos distintos na mesma família estão de acordo com a heterogenicidade patológica da Doença de Fabry e demonstram que sintomas crônicos dessa doença podem ser diferentes mesmo a partir do mesmo polimorfismo gênico.

Portanto a caracterização precoce dos sintomas, o aparecimento de angioqueratoma, córnea *verticillata* e confirmação laboratorial são importantes para antecipar o tratamento enzimático e prevenir as complicações tardias, como doenças cardíacas graves, reduzindo assim a morbidade e mortalidade associados à doença⁽¹⁾.

Com este estudo, podemos concluir que a identificação das características clínicas, o aconselhamento genético, o diagnóstico precoce da Doença de Fabry e o efetivo tratamento com a reposição enzimática nos pacientes do sexo masculino desta família, foram importantes para evitar as complicações tardias desta doença.

CONCLUSÃO

Os pacientes deste estudo apresentaram quadro clínico semelhante, sendo que a sintomatologia iniciou na infância. Córnea *verticillata* e angioqueratoma umbilical foram sinais encontrados nos pacientes do sexo masculino e são considerados manifestações clínicas frequentes desta patologia, o que converge com dados apresentados nas literaturas revisadas.

Também, foi observado através da genotipagem a semelhança da mutação entre os pacientes do estudo. A herança encontrada nesta amostra tem um padrão típico de herança recessiva ligada ao cromossomo X conforme descrito na literatura.

A reposição enzimática feita quinzenalmente pelos pacientes pesquisados esta sendo de extrema importância, pois os mesmos relataram diminuição significativa dos sintomas apresentados pré-infusão, melhorando assim a qualidade de vida e prevenindo futuras complicações.

A despeito das considerações demonstradas neste trabalho a partir de referencial teórico específico e do relato de caso analisado, pode-se afirmar que a doença de Fabry, por ser uma enfermidade rara na população geral e apresentar-se de forma inespecífica pode ter o seu diagnóstico retardado, o que em si contribui para a evolução da doença. Cabe então, mediante suspeita clínica, iniciar a investigação diagnóstica afim de afastar as possíveis afecções que apresentam curso semelhante, porém prognóstico diferente. Frente a um caso de doença de Fabry é possível instituir a terapia de reposição enzimática, a qual é efetiva para a patologia.

As complicações osteomusculares, cardiopulmonares, renais, gastrointestinais, dermatológicas são as que implicam com a morbidade aos portadores desta doença. Para tanto, a investigação das

crises de dores e sintomas inespecíficos se faz necessária, por método que analise o sequenciamento genômico, sendo o sequenciamento de DNA genômico o de escolha.

Portanto, a doença de Fabry é uma enfermidade passível de tratamento com a terapia específica, garantindo desta forma, junto ao adequado manejo clínico, bom prognóstico aos pacientes e sobrevida semelhante à população geral.

REFERÊNCIAS

1. Ramaswami U. Update on role of agalsidase alfa in management of Fabry disease. *Drug Des Devel Ther.* 2011;5:155-73.
2. Baynes JW, Dominiczak MH. *Bioquímica Médica.* 3ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2010.
3. Grabowski GA, Hopkin RJ. Enzyme therapy for lysosomal storage disease: principles, practice, and prospects. *Annu Rev Genomics Hum Genet.* 2003;4:403-36.
4. Cordeiro CA, Oréfice F, Lasmar EP, Santos HH, Valadares ER. [Cornea verticilata: a clinical marker of Fabry disease: case report]. *Arq Bras Oftalmol.* 2007;70(4):701-5. Portuguese.
5. Nascimento LV. Outras genodermatoses. In: Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP. *Dermatologia.* 2ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2011. p. 864-5.
6. Schiffmann R. Fabry disease. *Pharmacol Ther.* 2009;122(1):65-77.