

Doença de Fabry: Diagnóstico Inaugural de uma Família

Fabry Disease: New Diagnosis of a Family

Débora Sousa (<https://orcid.org/0000-0003-0995-8146>); Bebiana Gonçalves (<https://orcid.org/0000-0002-3172-6360>); Alexandra Bayão Horta (<https://orcid.org/0000-0002-8696-6089>)

Resumo:

A doença de Fabry é uma doença hereditária rara, ligada ao cromossoma X, cujo defeito metabólico decorre da diminuição da atividade da alfa-galactosidase A. Descreve-se o caso de um homem de 59 anos, internado através do serviço de urgência onde recorreu por queda precedida de dor torácica. O ecocardiograma mostrou exuberante hipertrofia do ventrículo esquerdo, confirmada por ressonância magnética cardíaca que mostrou fibrose intramiocárdica. Do restante estudo salientava-se proteinúria de 2,15 g/24 horas. O doente tinha história prévia de acidente vascular cerebral isquémico aos 50 anos e angina vasospástica aos 52 anos, destacando-se ainda sintomas compatíveis com acroparestesias com anos de evolução e angiokeratomas desde a infância. Colocada a hipótese de doença de Fabry, pelo que se doseou a alfa-galactosidase A, que mostrou redução grave da atividade enzimática, confirmando o diagnóstico. O estudo genético identificou a mutação *p.G35E* no gene galactosidase-alfa no doente, nas suas três filhas e em uma neta.

Palavras-chave: Alfa-Galactosidase; Doença de Fabry; Doenças raras.

Abstract:

*Fabry's disease is a rare inherited disease, linked to the X chromosome, that results from a deficiency of alpha-galactosidase A activity. We report the case of a 59-year-old man admitted in the emergency department after a fall heralded by chest pain. Cardiac ultrasound showed exuberant left ventricle hypertrophy and complementary study with cardiac magnetic resonance showed intramyocardial fibrosis. The rest of the study also showed a proteinuria of 2.15 g/24 hours. Past medical history highlighted an ischemic stroke at 50 years-old and vasospastic angina at 52 years-old. He also reported many years of symptoms compatible with acroparesthesias and had angiokeratomas since childhood. Suspecting Fabry's disease, we measured the blood levels of alpha-galactosidase A, which showed a severe reduction in enzyme activity, confirming the diagnosis. Genetic study showed the *p.G35E* mutation in the alpha-galactosidase gene in our patient, his three daughters and one grandchild.*

Serviço de Medicina Interna, Hospital da Luz-Lisboa, Lisboa, Portugal

DOI: 10.24950/CC/268/20/1/2021

Keywords: *alpha-Galactosidase; Fabry Disease; Rare Diseases.*

Introdução

A doença de Fabry é uma doença hereditária ligada ao cromossoma X, causada por mutações no gene da galactosidase alfa (*GLA*). É um distúrbio de sobrecarga lisossomal, cujo defeito metabólico decorre da diminuição da atividade da alfa-galactosidase A (α -Gal A).¹ É uma doença sistémica e progressiva, que apresenta um amplo espectro de manifestações clínicas.

A α -Gal A é responsável pela clivagem hidrolítica do terminal da galactose do globotriaosilceramida (Gb3), um glicoesfingolípido presente num grande número de células, particularmente nas células do endotélio vascular. O défice de α -Gal A resulta na acumulação lisossomal de Gb3, com subsequente ativação de vias citotóxicas, contribuindo para eventos pró-inflamatórios e pró-fibróticos.^{1,2}

Devido ao padrão de transmissão ligada ao cromossoma X, os homens (hemizigóticos) expressam doença mais cedo que as mulheres e de forma mais grave, sendo que a maioria apresenta alterações neurológicas, renais e cardíacas antes da quinta década de vida.³

As mulheres (heterozigóticas) expressam um fenótipo de doença muito variável, desde a ausência de sintomas a uma doença grave semelhante à dos homens. Este padrão é em parte explicado pela inativação aleatória de um dos seus cromossomas X (hipótese de Lyon).⁴

Caso Clínico

Homem de 59 anos, admitido no serviço de urgência (SU) após queda da própria altura, precedida de dor torácica retroesternal, com duração de minutos e com resolução espontânea. Referia que este quadro era recorrente, tendo sido já observado previamente no SU pelo mesmo.

Da história médica do doente destacava-se internamento por acidente vascular cerebral (AVC) isquémico aos 50 anos, cujo estudo etiológico foi inconclusivo, resultando numa hemiparesia esquerda sequelar. Aos 52 anos foi diagnosticado com angina vasospástica, após ter realizado coronariografia para avaliação de quadro de angina instável, que não identificou lesões nas artérias coronárias, mas que documentou vasospasmo coronário. Foi medicado com antagonista dos



Figura 1: Ecocardiograma transtorácico.

canais de cálcio, com melhoria dos sintomas. O ecocardiograma transtorácico (ETT) desse internamento mostrava uma boa função do ventrículo esquerdo, sem alterações estruturais e sem alterações da cinética segmentar.

Da restante anamnese destacava-se quadro compatível com acroparestesias (referência a dor e parestesias, com sensação de queimadura episódicas, nas mãos e nos pés) com início por volta dos 40 anos de idade e de agravamento progressivo, para o qual já havia realizado estudo com eletromiografia (EMG) dos membros inferiores, que foi considerada normal. Apresentava também angioqueratomas desde a infância.

Da história familiar destacava-se que a mãe do doente teve um AVC isquêmico aos 50 anos e que um primo materno em primeiro grau, de 30 anos, tinha doença renal crônica, sob hemodiálise, e sem etiologia identificada. Não havia doenças de transmissão hereditária conhecidas.

No exame objetivo no SU o doente encontrava-se hipertenso, sem outras alterações de relevo. O eletrocardiograma mostrou sinais de hipertrofia do ventrículo esquerdo, inversão de ondas T em DII, DIII, AVF e nas derivações precordiais e no estudo analítico destacava-se elevação do valor da troponina I acima do valor de referência, 0,43 pg/L (valor de referência 0,06 pg/L).

Neste contexto realizou ETT que mostrou hipertrofia ventricular esquerda concêntrica exuberante (Fig. 1), sem alterações da cinética segmentar, e boa função sistólica global. Para caracterização, realizou ressonância magnética (RM)

cardíaca que mostrou hipertrofia assimétrica e a avaliação da viabilidade por “realce tardio” foi considerada anormal, com fibrose intramiocárdica (Fig. 2). Estes achados levantaram a hipótese de doença infiltrativa do miocárdio, sugerindo amiloidose ou eventual doença de Fabry.

Na restante investigação apresentava ainda proteinúria de 2,15 g/24 horas, sem alterações da função renal.

A existência de:

- 1) angioqueratomas;
- 2) acroparestesias;
- 3) angina vasospástica;
- 4) AVC isquêmico em idade jovem no doente e na sua mãe;
- 5) doença renal terminal precoce num familiar de primeiro grau;

conjugadas com hipertrofia do ventrículo esquerdo com fibrose intramiocárdica e proteinúria, levou-nos a considerar a hipótese de doença de Fabry. Foi realizado o doseamento da α -Gal A, que mostrou uma redução grave da atividade enzimática (2 nmol/h/mg), confirmando o diagnóstico.

O estudo prosseguiu com o sequenciamento genético, que identificou a mutação *p.G35E* no gene da GLA. Foi estudada a família, onde se encontrou a mesma mutação nas três filhas do doente e em uma neta.

O doente foi referenciado a um centro de doenças raras onde iniciou terapêutica de reposição enzimática. Apesar do tratamento faleceu três anos após o diagnóstico devido a complicações cardiovasculares da doença.

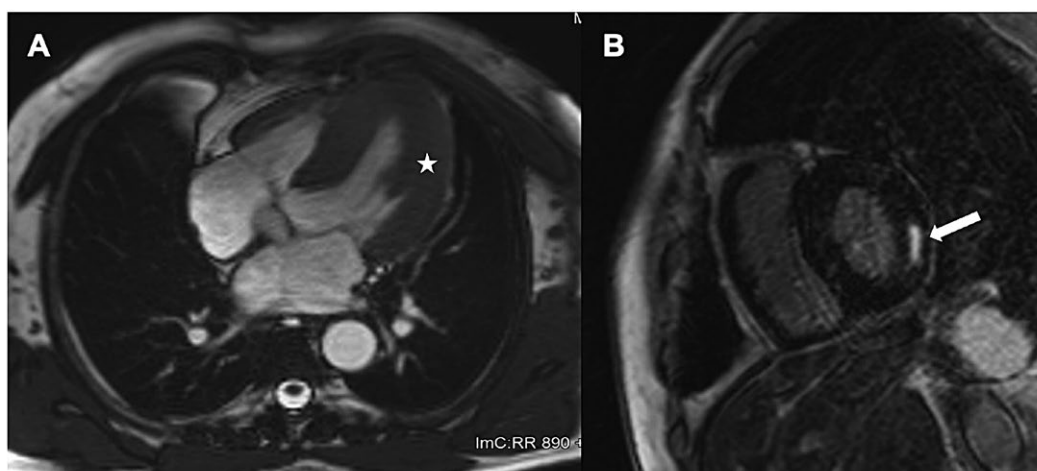


Figura 2: Ressonância magnética cardíaca. Painel A: Hipertrofia do ventrículo esquerdo (estrela); Painel B: Fibrose intramiocárdica (seta).

Discussão

Lidove *et al* denominaram a doença de Fabry como “*The new great imposter*” dado apresentar um amplo espectro de manifestações clínicas que podem simular outras doenças e cuja odisseia diagnóstica requer um elevado índice de suspeição clínica.⁵

É uma doença heterogênea, que se expressa em dois fenótipos principais, o fenótipo clássico e o fenótipo tardio. O primeiro é o mais grave e é mais frequente em homens que têm uma atividade nula ou quase nula da α -Gal A. O fenótipo tardio corresponde ao nosso caso descrito e é o mais comum, ocorrendo em doentes que apresentam atividade residual da α -Gal A.⁶

O diagnóstico da doença de Fabry é muitas vezes tardio, sendo que, retrospectivamente, é possível documentar sintomas muitos anos antes do diagnóstico ser estabelecido. Isto foi o que encontramos no caso do nosso doente, dado que apresentava um quadro de acroparestesias com pelo menos 19 anos de evolução e compromisso de órgão alvo há pelo menos 9 anos, sendo a primeira manifestação documentada o AVC isquémico.

As acroparestesias decorrem de uma neuropatia de pequenas fibras por ganglionopatia consequente à acumulação de Gb3. Esta manifestação, que se pode tornar importante com interferência na qualidade de vida dos doentes, nem sempre tem tradução no EMG.^{7,8} De facto, a doença de Fabry deve ser sempre considerada no diagnóstico diferencial de acroparestesias em doentes com EMG normal, dado ser um sintoma precoce, e que geralmente surge antes de haver compromisso cardíaco, renal ou cerebrovascular.⁹

O AVC isquémico é o evento grave mais frequente da doença de Fabry. É umas das manifestações mais precoces, pelo que vários autores propõem que a doença de Fabry entre no diagnóstico diferencial do AVC criptogénico

do doente jovem (entre os 15 e os 55 anos). Assim sendo recomendam que este grupo seja considerado de alto risco e que, portanto, seja realizado por rotina o doseamento da α -Gal A e/ou o estudo genético de mutações da GAL.¹⁰

Mais de 50% dos doentes com doença de Fabry têm envolvimento cardíaco, sendo que o espectro de doença é largo e vai desde distúrbios arritmogénicos a doença estrutural cardíaca e coronária. A doença cardíaca é a principal causa de morte.^{10,11}

O nosso doente apresentava diagnóstico prévio de angina vasospástica, manifestação que é frequente na doença de Fabry. De facto, a acumulação endotelial de Gb3 contribui para doença de pequenos vasos e para o desenvolvimento de lesões estenosantes nas artérias coronárias epicárdicas.¹¹ A disfunção endotelial, a hiperreactividade do músculo liso vascular e a disfunção da via do óxido nítrico culminam em disfunção microvascular, o que aumenta o risco de espasmo coronário multivaso.¹² Estas alterações aumentam o risco de arritmias potencialmente fatais, que podem também resultar de defeitos de condução por infiltração de Gb3 no sistema condutor cardíaco.¹¹

A hipertrofia do ventrículo esquerdo foi, no caso descrito, o sinal que motivou uma avaliação mais detalhada do doente, com subsequente suspeita de doença de Fabry. A realização de ETT por um especialista experiente é essencial, pois muitas vezes a primeira suspeita surge com base em achados deste exame. A cardiopatia de Fabry é ecograficamente semelhante à cardiomiopatia hipertrófica e a outras doenças infiltrativas, como a amiloidose, no que respeita à morfologia.¹³ Nesse sentido, é fundamental identificar os sintomas e as manifestações sistémicas da doença de Fabry quando se discute o diagnóstico diferencial. Estes doentes evoluem com fibrose miocárdica, objetivada por realce tardio em RM cardíaca, sendo que nesta fase as alterações são irreversíveis.^{10,11,13}

A cardiopatia de Fabry é uma manifestação relativamente tardia da doença, mas responsável por morbidade e mortalidade importantes.^{10,11,13}

A nefropatia é frequente na doença de Fabry e a sua prevalência aumenta com a idade. A proteinúria é o sinal mais frequente e precoce, surgindo antes do declínio da função renal, o que foi evidente no nosso doente, que apresentava proteinúria grave, sem disfunção renal.¹⁴

Este caso ilustra as manifestações típicas desta doença hereditária, que atualmente pode ser tratada eficazmente e com segurança com a terapêutica de reposição enzimática ou com terapêutica com moléculas *chaperone*.¹⁵

O diagnóstico precoce da doença de Fabry é essencial para o prognóstico e qualidade de vida dos doentes e da sua família. O aconselhamento genético da família, com triagem de todos os indivíduos em risco, incluindo os assintomáticos, permite o início precoce de tratamento, antes do desenvolvimento de sintomas e de complicações da doença.

O nosso doente foi diagnosticado numa fase tardia de doença, já com alterações irreversíveis, pelo que, apesar de ter iniciado a terapêutica de reposição enzimática, o benefício que teve com a mesma foi escasso. No entanto, permitiu estabelecer o diagnóstico de doença de Fabry na sua família, visto que a mesma mutação estava presente nas suas três filhas e em uma das suas netas, todas elas ainda assintomáticas, conferindo a esta família melhores perspetivas de futuro. ■

Responsabilidades Éticas

Conflitos de Interesse: Os autores declaram a inexistência de conflitos de interesse na realização do presente trabalho.

Fontes de Financiamento: Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

Confidencialidade dos Dados: Os autores declaram ter seguido os protocolos da sua instituição acerca da publicação dos dados de doentes.

Consentimento: Consentimento do doente para publicação obtido.

Proveniência e Revisão por Pares: Não comissionado; revisão externa por pares.

Ethical Disclosures

Conflicts of interest: The authors have no conflicts of interest to declare.

Financing Support: This work has not received any contribution, grant or scholarship

Confidentiality of Data: The authors declare that they have followed the protocols of their work center on the publication of data from patients.

Patient Consent: Consent for publication was obtained.

Provenance and Peer Review: Not commissioned; externally peer reviewed.

© Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) e Revista SPMI 2021. Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC. Nenhuma reutilização comercial.
© Author(s) (or their employer(s)) and SPMI Journal 2021. Re-use permitted under CC BY-NC. No commercial re-use.

Correspondence / Correspondência:

Débora Sousa – dsouza.sousa@gmail.com

Serviço de Medicina Interna, Hospital da Luz - Lisboa, Lisboa, Portugal

Av. Lusíada 100, 1500-650, Lisboa

Received / Recebido: 13/11/2020

Accepted / Aceite: 17/12/2020

Publicado / Published: 15 de março de 2021

REFERÊNCIAS

- Winchester B, Young E. Biochemical and genetic diagnosis of Fabry disease. In: Mehta A, Beck M, Sunder-Plassmann G, editors. Fabry Disease: Perspectives from 5 Years of FOS. Oxford: Oxford PharmaGenesis; 2006. Chapter 18.
- Weidemann F, Sanchez-Niño MD, Politei J, Oliveira JP, Wanner C, Warnock D, et al. Fibrosis: a key feature of Fabry disease with potential therapeutic implications. *Orphanet J Rare Dis*. 2013;8:116. doi: 10.1186/1750-1172-8-116.
- Perretta F, Antongiovanni N, Jaurrette S. Major Organic Involvement in Women with Fabry Disease in Argentina. *ScientificWorldJournal*. 2018;2018:6515613. doi: 10.1155/2018/6515613.
- Juchniewicz P, Kloska A, Tylki-Szymanska A, Jakóbkiewicz-Banecka J, Wegrzyn G, Moskot M, et al. Female Fabry disease patients and X-chromosome inactivation. *Gene*. 2018;641:259-64. doi: 10.1016/j.gene.2017.10.064.
- Lidove O, Kaminsky P, Hachulla E, Leguy-Seguín V, Lavigne C, Marie I, et al. Fabry disease the New Great Imposter: results of the French Observatoire in Internal Medicine Departments (FIMeD). *Clin Genet*. 2012;81:571-7. doi: 10.1111/j.1399-0004.2011.01718.x.
- Arends M, Wanner C, Hughes D, Mehta A, Oder D, Watkinson OT, et al. Characterization of Classical and Nonclassical Fabry Disease: A Multicenter Study. *J Am Soc Nephrol*. 2017;28:1631-41. doi: 10.1681/ASN.2016090964.
- Akpınar ÇK, Türker H, Bayrak O, Cengiz N. Electroneuromyographic Features in Fabry Disease: A Retrospective Review. *Noro Psikiyatrs Ars*. 2015;52:258-62. doi: 10.5152/npa.2015.7646.
- İnan R, Mese M, Bicik Z. Multidisciplinary approach to Fabry disease: from the eye of a neurologist. *Acta Neurol Belg*. 2020;120:1333-9. doi: 10.1007/s13760-019-01138-y.
- Yagita Y, Sakai N, Miwa K, Ohara N, Tanaka M, Sakaguchi M, et al. Magnetic Resonance Imaging Findings Related to Stroke Risk in Japanese Patients With Fabry Disease. *Stroke*. 2019;50:2571-3. doi: 10.1161/STROKEAHA.119.025528.
- Vardarli I, Rischpler C, Herrmann K, Weidemann F. Diagnosis and Screening of Patients with Fabry Disease. *Ther Clin Risk Manag*. 2020;16:551-8. doi: 10.2147/TCRM.S247814.
- Linhart A, Germain DP, Olivetto I, Akhtar MM, Anastasakis A, Hughes D, et al. An expert consensus document on the management of cardiovascular manifestations of Fabry disease. *Eur J Heart Fail*. 2020;22:1076-96. doi: 10.1002/ejhf.1960.
- Kitani Y, Nakagawa N, Sakamoto N, Takeuchi T, Takahashi F, Momosaki K, et al. Unexpectedly High Prevalence of Coronary Spastic Angina in Patients With Anderson-Fabry Disease. *Circ J*. 2019;83:481-4. doi: 10.1253/circj.CJ-18-0734.
- Cho SC, Yoo HW, Lee JW, Jang JY, Heo R, Song JM. Fabry Disease Presenting with Hypertrophic Cardiomyopathy and Tricuspid Regurgitation. *J Cardiovasc Ultrasound*. 2016;24:324-8. doi:10.4250/jcu.2016.24.4.324.
- Waldek S, Feriozzi S. Fabry nephropathy: a review - how can we optimize the management of Fabry nephropathy?. *BMC Nephrol*. 2014;15:72. doi: 10.1186/1471-2369-15-72.
- van der Veen SJ, Hollak CEM, van Kuilenburg ABP, Langeveld M. Developments in the treatment of Fabry disease. *J Inher Metab Dis*. 2020;43:908-21. doi: 10.1002/jimd.12228.