

Doenças genéticas raras no Brasil: diagnóstico e acompanhamento de Fabry - uma revisão literária

Alessandra Ferreira de Carvalho Maio Rodrigues¹, Alessandra Jorge Di Carlantonio Teixeira¹, Rafaella de Carvalho Cardoso^{2*}.

¹Discente do Curso de Graduação em Biomedicina, Instituto Brasileiro de Medicina e Reabilitação, Rio de Janeiro, Brasil. ²Docente do Curso de Graduação em Biomedicina, Instituto Brasileiro de Medicina e Reabilitação, Rio de Janeiro, Brasil. *rafaella.cardoso@animaeducacao.com.br

Recebido em: 21/08/2023

Aceito em: 17/05/2024

Publicado em: 31/07/2024

<https://doi.org/10.29327/269504.6.1-35>

RESUMO

A Doença de Fabry faz parte do grupo de doenças relacionadas a erros inatos do metabolismo, causada por uma mutação genética ligada ao cromossomo X que afeta a produção da enzima alfa-galactosidase em diferentes níveis. As mutações podem se apresentar de forma degenerativa e cronicamente debilitantes, afetando as capacidades físicas, mentais, sensoriais e comportamentais do indivíduo. O diagnóstico precoce destas doenças permite que o cuidado seja direcionado à especificidade de cada indivíduo a partir das manifestações. Esta revisão bibliográfica objetivou relatar sobre a Doença de Fabry e suas atualizações em território brasileiro, a fim de demonstrar a relevância do conhecimento da patologia para a população. Foram analisados ao total 44 trabalhos publicados entre 2013 e 2023 em bases de dados como BVS, Scielo, PubMed e Google Acadêmico. As mutações clássicas da doença de Fabry são observadas majoritariamente em homens, pois são heterozigotos. A confirmação pode se dar através de exames bioquímicos e/ou genéticos, permitindo que a devida atenção seja conferida aos sinais e sintomas manifestados e possibilitando o delineamento da abordagem terapêutica para controle clínico e melhor qualidade de vida, visto que ainda não existe cura para a DF.

Palavras-chave: Doença de Fabry. Diagnóstico. Genética.

Rare genetic diseases in Brazil: diagnosis and follow-up of Fabry - a literature review

ABSTRACT

Fabry disease is part of the group of diseases related to inborn errors of metabolism, caused by a genetic mutation linked to the X chromosome that affects the production of the alpha-galactosidase enzyme at different levels. Mutations can be degenerative and chronically debilitating, affecting the physical, mental, sensory and behavioral capabilities of the individual. The early diagnosis of these diseases allows care to be directed to the specificity of each individual based on the manifestations. This bibliographic review aimed to report on Fabry Disease and its updates in Brazilian territory, in order to demonstrate the relevance of knowledge of the pathology for the population. A total of 44 works published between 2013 and 2023 in databases such as BVS, Scielo, PubMed and Google Scholar were analyzed. The classic mutations of Fabry disease are seen mostly in men, as they are heterozygous. Confirmation can take place through biochemical and/or genetic tests, allowing due attention to be given to the signs and symptoms manifested and the design of the therapeutic approach for clinical control and better quality of life, since there is still no cure for the pathology.

Keywords: Fabry disease. Diagnosis. Genetics.

INTRODUÇÃO

Doenças raras são patologias que afetam um pequeno número de indivíduos quando comparadas com a população em geral, o diagnóstico destas doenças permite que o cuidado seja direcionado à especificidade de cada indivíduo a partir das manifestações (OLIVEIRA et al., 2011). Estas patologias atípicas apresentam características de difícil reconhecimento e conseqüentemente diagnóstico, complexificando o manejo do paciente. Devido à baixa frequência da incidência da Doença de Fabry (DF), conhecimentos teóricos e práticos acerca da manifestação genotípica e fenotípica da patologia tornam-se inertes, resultando em déficit significativo do acervo científico relativo à mesma. Embora não exista tratamento específico para muitas delas, cuidados adequados podem ser empregados, de modo que ofereçam melhora da qualidade e expectativa de vida dos portadores da anomalia genética, proporcionando prolongamento e melhores condições de vida (OLIVEIRA et al., 2011).

O reconhecimento do que se designa por doenças genéticas raras como um problema de saúde global vem ganhando espaço de discussão, cada vez maior, no Brasil e no mundo. Segundo Interfarma (2023), elas afetam cerca de 8% da população mundial e, no Brasil, estima-se que 13 milhões de pessoas são acometidas (INTERFARMA, 2023). Calcula-se que existam entre 6 e 8 mil doenças raras no mundo e, para 95% delas, não há tratamento específico até o momento (BRASIL, 2023).

Há de se considerar que doenças genéticas raras, visto serem complexas, podem se apresentar de forma degenerativa e cronicamente debilitantes, afetando as capacidades físicas, mentais, sensoriais e comportamentais da pessoa adoecida e sua família (PICC, 2017). Tal perfil aponta que, a depender da especificidade de cada doença e do modo como incide na vida destes indivíduos, cuidados complexos e contínuos ao longo do tempo são demandados.

A doença de Fabry (DF) faz parte do grupo de doenças relacionadas a erros inatos do metabolismo (EIM). É causada por uma mutação genética ligada ao cromossomo X que afeta a produção da enzima alfa galactosidase em diferentes níveis. Doentes do sexo masculino, heterozigotos, manifestam a forma clássica da doença já em doentes do sexo feminino, homozigotos, a doença tem expressividade variável devido à inativação aleatória de um dos cromossomos X (hipótese de Lyon). As manifestações clínicas são muito variáveis e vão desde dor ou sensação de queimação nas mãos e pés até o desencadeamento, ao longo dos anos, de lesões progressivas no coração, rins, cérebro ou

pulmões, por exemplo, potencialmente guiando ao desenvolvimento de insuficiência renal ou cardíaca, arritmias cardíacas, cardiomiopatia, doença pulmonar intersticial, ou AVC isquêmico ou hemorrágico. O déficit da função desta enzima no organismo leva ao desenvolvimento e manifestação ainda na infância ou adolescência e evoluem progressivamente até a vida adulta (GHR, 2023; SCHIFFMANN, 2009).

A doença consiste num erro inato do metabolismo dos glicoesfingolipídeos, produzido por mutações do gene que codifica a enzima lisossômica α -galactosidase A (α -GAL) Redução ou ausência da atividade dessa enzima leva ao acúmulo progressivo de glicoesfingolipídeos neutros com resíduos terminais α -galactosil (sobretudo sob a forma de globotriasilceramida ou GL-3) no plasma e nos lisossomos das células endoteliais de variados órgãos, principalmente pele, rins, coração, olhos e cérebro, com o resultante aparecimento da doença. Existem mais de 1.000 variantes possíveis descritas para o gene GLA (ORTIZ et al., 2018; DESNICK, 2020; GHR, 2023).

O mau funcionamento da molécula enzimática induz as células do organismo à incapacidade de metabolizar substâncias conhecidas como glicoesfingolipídeos (tipo de molécula formada por gordura e carboidrato), que então se acumulam nas células do organismo; sendo a principal forma de armazenamento a globotriaosilceramida, conhecida pela abreviatura Gb3 ou GL-3. Devido à esta reserva de Gb3 nas células, a DF é classificada como uma doença de depósito lisossômico (BOGGIO et al., 2009).

Diante do exposto, o presente trabalho tem como objetivo geral realizar uma revisão bibliográfica sobre a Doença de Fabry, definindo-a e delineando sua etiologia, epidemiologia, fisiopatologia, manifestações clínicas e complicações, no intuito de discutir as principais possibilidades diagnósticas e terapêuticas, apresentando suas limitações e pertinência da terapêutica.

METODOLOGIA

A metodologia utilizada neste trabalho foi uma revisão literária científica qualitativa e analítica sobre a Doença de Fabry. Os materiais utilizados foram artigos provenientes de 4 bases de dados online: Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), Google Acadêmico, PubMed e Scientific Electronic Library Online (Scielo). O período temporal considerado para a pesquisa foi de publicações entre os anos de 2013 a 2023.

Ao todo, 44 trabalhos foram considerados; alguns foram excluídos por não apresentarem concordância com o título, 6 por fugirem ao período temporal limite para

publicação, 8 devido estruturação e resultados incompletos ou inconclusivos, totalizando 14 trabalhos descartados da presente revisão. Após seleção, 30 artigos estiveram de acordo com critérios de inclusão: como sendo um título adequado para a busca, condizente descrição de resultados e, publicados dentro o limite temporal estabelecido.

As autoras informam a inexistência de qualquer tipo de conflito de interesse

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Doenças raras

Segundo dados da Organização Mundial da Saúde (OMS), apesar de doenças genéticas raramente se manifestarem na população, estima-se que existam entre 6 a 8 mil doenças raras. O conceito de doença rara utilizado pelo Ministério de Saúde (MS) é o mesmo recomendado pela OMS, que relata que são complicações genéticas e incuráveis, caracterizadas por uma série de fatores, como esporadicidade, sintomas complexos e tratamentos específicos (SAÚDE, 2022).

O MS define que uma patologia é considerada rara quando afeta até 65 pessoas em um grupo de 100 mil indivíduos, existem, contudo, aquelas que resultam de infecções bacterianas ou virais, alergias, causas degenerativas e as de exposição a produtos químicos ou radiações, porém, na maioria dos casos as doenças são congênitas ou herdadas e atingem, principalmente, crianças nos primeiros anos de vida (SAÚDE, 2022).

De maneira geral, doenças raras são crônicas, degenerativas e causadas por alterações genéticas. Uma das características desse tipo de patologia é a grande variedade de sintomas e sinais que podem causar atrofia muscular, deformações dos membros superiores ou inferiores, danos ao sistema cardiovascular, perda da fala, da memória e da visão (SILVA et al., 2022). Os sintomas variam tanto de doença para doença quanto de pessoa para pessoa acometida pela mesma doença.

A Interfarma, Associação de Indústria Farmacêutica de Pesquisa, apresenta outro tipo de definição:

"O conceito de doença rara não é unânime no mundo. Em comum, entre todos os conceitos existentes, existe apenas a definição de que pertencem ao grupo das doenças de difícil diagnóstico e que afetam uma pequena parcela da população" (INTERFARMA, 2023).

De acordo com a mesma, o termo tem relação com doenças negligenciadas, devido à falta de incentivos para atividades de pesquisa, com isso traz o menor conhecimento sobre as doenças raras. Enquanto as doenças raras têm sua denominação decorrente da

baixa prevalência na população, as negligenciadas se referem às chamadas doenças tropicais, comuns em países ou regiões em desenvolvimento, e que atingem, em geral, populações de baixa renda, é o caso da Leishmaniose, Chagas, Hanseníase e outras endemias causadas por agentes infecciosos e parasitários (INTERFARMA, 2023).

Desnick et al., (2020) trouxe uma conceituação mais abrangente “[...] doença rara é uma condição médica que afeta menos de uma a cada mil pessoas, seu diagnóstico é difícil e não existem métodos de prevenção ou tratamento”. Complementando esta ideia, os autores também destacam que a indústria farmacêutica não possui interesse em desenvolver medicamentos para tratamento das doenças raras, “o mercado é tão pequeno que investimentos em pesquisa e desenvolvimento não são lucrativos e conseqüentemente, não há incentivos para trazer estas drogas para este mercado”.

Na literatura podem ser encontrados relatos de exemplos de doenças genética raras, como: Angioedema Hereditário, caracterizado por crises de edema que acometem o tecido subcutâneo e mucosas de diversos órgãos, manifestando-se principalmente por crises de angioedema e dor abdominal. Não respondem ao tratamento usual com adrenalina, anti-histamínicos e corticosteroides, assim se não identificados e tratados adequadamente, estes pacientes têm risco de morte por edema de laringe estimado em 25% a 40%. O tratamento do angioedema hereditário mudou drasticamente nos últimos anos, sendo hoje baseado em inibidores de C1 derivado de plasma e de C1 recombinante humano, antagonista do receptor B2 da bradicinina (icatibanto) e o inibidor da calicreína (ecalantide) (SERPA et al., 2021).

Há também a Síndrome de Chediak-higashi (SCH), que é uma patologia genética rara que decorrente de disfunção primária de fagócitos, caracterizada por albinismo parcial óculo-cutâneo e suscetibilidade aumentada às infecções com presença de inclusões gigantes em leucócitos do sangue periférico e na maioria das células. A fase crônica da SCH é caracterizada por albinismo, alteração da cor dos cabelos (cinza prata), infecções piogênicas frequentes e febre. A fase acelerada, também denominada de linfoproliferativa, evolui com febre, hepatoesplenomegalia, tendência a sangramentos, linfadenomegalia, pancitopenia e infecções graves. A prevenção da SCH consiste no diagnóstico pré-natal, possível pela identificação de células de Chediak-Higashi em cultura de células de vilosidades coriônicas, triagem dos pais por esfregaço de sangue periférico para verificar a presença dos grânulos amplos em linfócitos e em neutrófilos (heterozigotos) (COLLA, 2020).

Cerca de 95% das doenças raras não possuem tratamento. De acordo com o Instituto Alta Complexidade Política e Saúde, uma opção a ser seguida é o atendimento multiprofissional (INSTITUTO, 2023). Ainda de acordo com o instituto, a doença rara é um universo limitado de pacientes e, em sua maioria são crônicas, ou seja, não têm cura. Somente 7% dessas doenças têm medicamento disponível, portanto, a opção terapêutica para esse grupo de pacientes é o atendimento multiprofissional para controle de manifestações clínicas e ganho de qualidade de vida (SERPA et al., 2021).

Doença de Fabry

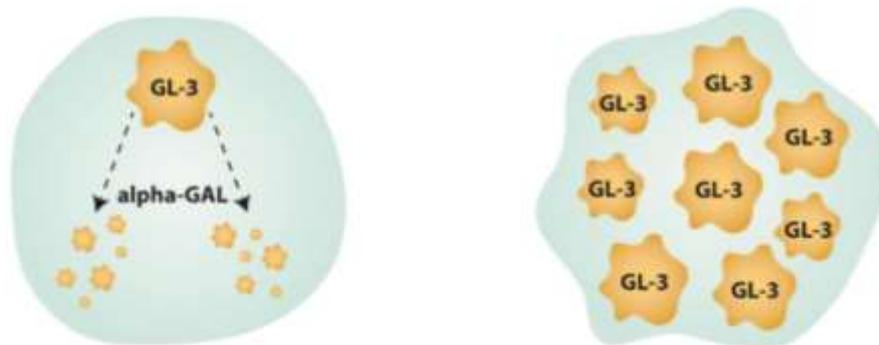
Os EIM são considerados potenciais geradores de diferentes grupos de patologias genéticas raras e caracterizam-se pela presença de mutações patogênicas em genes que causam codificações nas enzimas envolvidas em alguma parte do metabolismo, atingindo pelo menos um para cada mil nascimentos. Dentre os EIM estão as doenças lisossômicas, que são representadas por cerca de 50 desordens hereditárias, causadas por deficiências de proteínas de caráter lisossomais, podendo provocar falhas de órgãos e mortes prematuras. As primeiras doenças lisossômicas reconhecidas foram a doença de Gaucher, em 1882, e a doença de Fabry, em 1898, que incluem anormalidades ósseas, organometálica e distúrbios de sistema nervoso central e periférico (RODRIGUES et al., 2020).

A DF provém da herança ligada ao cromossomo X, causada por uma variante no gene GLA que codifica a enzima α -galactosidase A (α -GAL) (GHR, 2023; ROCHA, 2021). A atividade reduzida ou ausente da enzima resulta em acúmulo intralisossomal progressivo de glicosfingolipídios, principalmente globotriaosilceramida (GL3 ou Gb3) e de seu metabólito globotriaosilesfingosina (lyso-GL3) (BERNARDES, T. P., et al., 2020) (Figura 1).

Figura 1 - Demonstração da degradação normal (à esquerda) e falha (à direita) da GL3 .

Decomposição normal da GL-3
pela alfa-GAL na célula

Acumulação nociva de GL-3 na célula
devido à falta de ação da alfa-GAL



Fonte: (DESNICK, 2017).

Os depósitos desencadeiam uma cascata de eventos, como alterações no metabolismo energético, aumento de citocinas inflamatórias, lesão de pequenos vasos, estresse oxidativo e isquemia tecidual, culminando em disfunção e morte celular (SILVA et al., 2020).

Podem estar presentes em homens heterozigotos na sua forma clássica, com total perda funcional da enzima. Em mulheres heterozigotas, em virtude da inativação aleatória do cromossomo X, a intensidade da expressão fenotípica é amplamente heterogênea, podendo ser assintomática ou resultar em quadros tão graves quanto o presente em heterozigotos, dada a variabilidade da atividade enzimática residual da α -galactosidase. O gene está localizado nos locos Xq22 do cromossomo X, constituído em 7 éxons, cujo número de pares de base variam entre 92 e 291 (DESNICK, 2017).

A DF pode ser causada por vários tipos de mutações moleculares neste gene: missense (57%), nonsense (11%), deleções parciais (6%), inserção (6%) e defeitos no processamento do RNA, que levam a *splicings* abomináveis (6%). Esta última possibilidade consiste em mutações particulares, isto é, limitadas a uma ou poucas famílias. Não há relação genótipo-fenótipo estabelecida, uma vez que mutações distintas podem estar relacionadas a fenótipos similares, enquanto a mesma mutação pode expressar fenótipos distintos. Pacientes dos grupos sanguíneos AB ou B podem ter apresentações mais graves da doença, pois apresentam acúmulo adicional de glicosíngolípídeos na membrana dos eritrócitos do grupo sanguíneo B (SILVA et al., 2020; DEZUANE et al., 2021).

Manifestações clínicas

Dois manifestações clínicas da doença são bem descritas e encontradas na literatura, que variam entre os sexos feminino e masculino, sendo os fenótipos tipo 1, ou clássico, e tipo 2 não clássico ou de início tardio. Nos fenótipos clássicos no sexo masculino, os pacientes apresentam quadro que se manifesta com acroparestesias, pela deposição da GL3 em fibras finas de nervos periféricos, principalmente em extremidades distais, e as chamadas “crises de Fabry”, que são crises de dores de forte intensidade e incapacitantes, inicialmente nas mãos e nos pés, mas que podem irradiar para outras partes do corpo, sendo em minutos ou em semanas. Entre as manifestações clínicas iniciais destaca-se a dor, que afeta de 60% a 80% dos meninos, tipicamente entre os 3 e 10 anos de idade, mais tardiamente as meninas com 10 a 11 anos. O aumento da idade e o acúmulo progressivo dos depósitos de GL3 nos órgãos, os pacientes podem apresentar, geralmente aos 40 anos, infarto agudo do miocárdio (IAM), insuficiência cardíaca (IC) e doença renal crônica (DRC). (ABENSUR; REIS, 2017; SOARES; MOREIRA, 2019; PINEHIRO, 2023) Há presença de sintomas gastrointestinais, como vômitos, diarreias e dor abdominal (SILVA et al., 2020). Angioqueratomas são comuns em pacientes do sexo masculino, se manifestando como pápulas vermelhas escuras agrupadas, não pruriginosas predominante entre o umbigo e os joelhos, podendo, também, aparecer em lábios e região dorsal inferior (Figura 2).

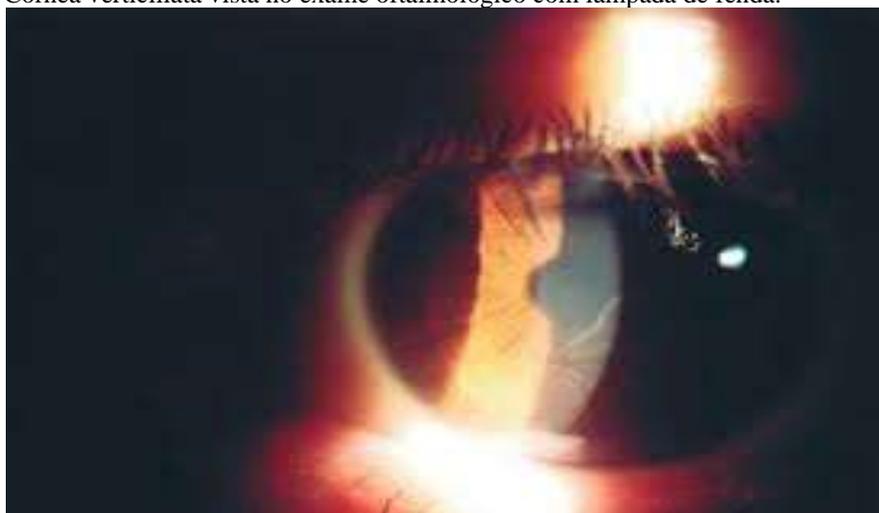
Figura 2 – Angioqueratomas região periumbilical.



Fonte: (PINHEIRO, 2023).

Sintomas menos comuns também podem surgir, como hipoidrose, gerado pelo acometimento das glândulas sudoríparas acarretando intolerância às mudanças de temperatura e, córnea verticillata (Figura 3) que é devido ao depósito de GL3 na córnea, observada pelo exame oftalmológico com lâmpada de fenda (SOARES; MOREIRA, 2019).

Figura 3 – Córnea verticillata vista no exame oftalmológico com lâmpada de fenda.



Fonte: (CORDEIRO, 2017).

As mulheres, apesar de heterozigotas, também podem enfrentar manifestações cardíacas, renais e cerebrais graves. Acredita-se que em cada célula da mulher apenas um cromossomo X esteja ativado, existindo uma inativação aleatória do outro cromossomo X. Portanto, as manifestações clínicas dependeriam do número de celular com cromossomo X alterado presentes em uma determinada mulher. O quadro clínico da DF é muito variável mesmo nos homens, pois depende do tipo de mutação sofrida pelo gene da α -galactosidase A e da atividade residual da enzima (PINHEIRO, 2023).

Entre a idade de 30 ou 40 anos do paciente, com a progressão do acúmulo de glicosfingolípídios, as consequências da doença nos rins, coração e cérebro constituem principal causa da morte pela doença. As complicações renais incluem esclerose glomerular, atrofia tubular, fibrose intersticial, microalbuminúria, hematúria, proteinúria e insuficiência renal que podem evoluir para falência dos órgãos (SOARES; MOREIRA, 2019; LACERDA; BARROS, 2022).

Os achados cardiovasculares compreendem hipertensão arterial, hipertrofia do ventrículo esquerdo, angina torácica, isquemia miocárdica, anormalidades eletrocardiográficas, dilatação da aorta ascendente e doenças valvares, como a

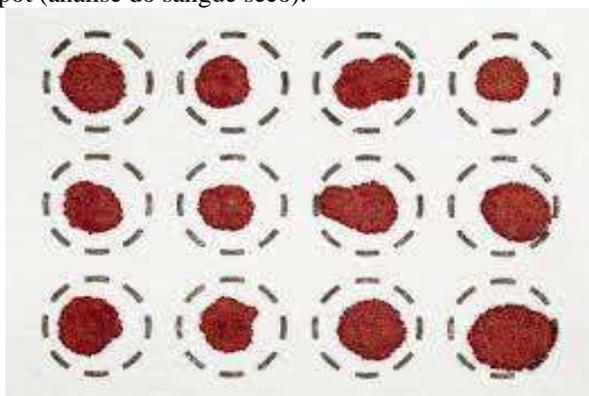
insuficiência da válvula mitral. Contudo, as manifestações neurológicas são resultantes da formação de depósitos de globotriasilceramida em neurônios do sistema nervoso central, nas células de Schwann e no gânglio da raiz dorsal, e consistem em neuropatia periférica, dor neuropática, ataque isquêmico transitório, acidente vascular cerebral e alterações autonômicas (DEZUANE et al., 2021).

A forma mais branda da doença, a qual a manifestação ocorre de forma mais tardia, com afecção primária dos rins ou do sistema cardiovascular, é chamada de variantes renais ou cardíacas ou de forma atípica da DF. Este quadro ocorre em pacientes com atividade enzimática detectável. Uma forma de gravidade moderada entre o fenótipo clássico e as variantes renais ou cardíacas foi descrita e referida como forma intermediária (PAZ et al., 2023).

Diagnóstico

O diagnóstico da Doença de Fabry é realizado mediante suspeita solicitada pelo exame clínico, bioquímica, genético ou ambos. A confirmação pode se dar por exames bioquímicos e/ou genéticos. A bioquímica se baseia na dosagem plasmática de globotriaosylesfingosina, substrato enzimático da da α -galactosil ou na determinação da atividade da enzima α -galactosil no plasma, em leucócitos e em fibroblastos, ou por meio do método dried blood spot (designação utilizada para descrever a técnica de coleta de amostras de sangue através da difusão em papel de filtro próprio, seguido de uma fase de secagem. Esta técnica de amostragem visando posterior extração e análise dos analitos de interesse a partir das amostras de sangue seco, reduz ao mínimo o risco de infecção associado ao manuseamento das amostras, uma vez que se trata de uma matriz seca) (Figura 4) (DESNICK, 2017; SAÚDE, 2022).

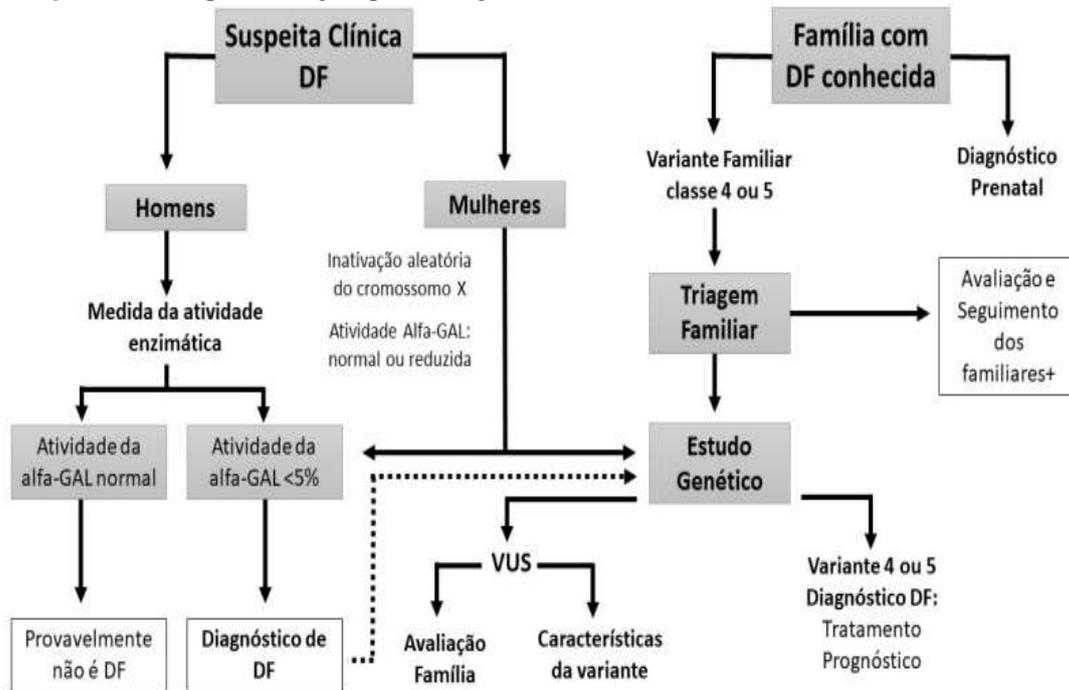
Figura 4 – Dried Blood Spot (análise do sangue seco).



Fonte: (ABENSUR, 2017).

O diagnóstico da DF é infrequente na pediatria pela natureza inespecífica dos sintomas iniciais. Segundo Pinheiro (2023) há um intervalo de 13,7 anos entre o início dos sintomas e o diagnóstico em homens e, de 16,3 anos em mulheres e a frequência de diagnósticos equivocados é em cerca de 25%. No diagnóstico em pacientes pediátricos, é recomendado que todos os familiares sejam investigados. A história clínica detalhada, somada ao exame físico minucioso, pode detectar pacientes pediátricos com clínica incipiente. Os métodos de rastreamento utilizados em pacientes pediátricos devem ser os mesmos utilizados para pacientes adultos. Sendo fundamental nos homens a medida da atividade da α -GAL e a análise genética nas mulheres, conforme exposto no Fluxograma 1 (ABENSUR; REIS, 2017).

Fluxograma 1 – Etapas de triagem para o diagnóstico.



Fonte: (VAISBICH et al., 2022).

A triagem de familiares dos pacientes com DF é um método simples e eficaz para o diagnóstico precoce. Assim, após a detecção em caso índice, é recomendado construir um heredograma com pelo menos 3 gerações e, investigar todos os familiares, mesmo os assintomáticos, seguindo o padrão de herança ligada ao cromossomo X (SILVA et al., 2020).

Confirmação diagnóstica

A medida da atividade enzimática é o primeiro passo para a confirmação é medir a atividade da enzima α -galactosil, que pode ser realizada no plasma, em leucócitos ou pelo método dried blood spot em papel de filtro. Neste exame de dosagem da enzima α -GAL, o sangue é coletado, impregnado em papel filtro e, então, plasma e leucócitos são separados. A atividade enzimática é determinada por fluorimetria. O diagnóstico da doença de Fabry é confirmado pela determinação de que a atividade leucocitária ou plasmática da enzima alfa Gal-A está abaixo da normalidade (valor considerado normal 1,95 a 9,20 nmol/h/mL) (PINHEIRO, 2023). Em mulheres heterozigotas, a atividade enzimática de α -GAL pode estar normal devido à inativação do cromossomo X, por isso, o estudo genético é considerado o padrão-ouro para o diagnóstico (TAKIZAWA et al., 2021).

Nos homens portadores de variantes clássicas, a atividade enzimática é muito reduzida chegando se menor que 5% ou ausente, nas variantes de início tardio, a atividade enzimática é variável, indo de 5% a 30%; A atividade reduzida ou ausente da enzima resulta em acúmulo intralisossomal progressivo de glicosfingolipídios, principalmente globotriaosilceramida (GL3 ou Gb3) e de seu metabólito globotriaosilesfingosina (lyso-GL3) (OLIVEIRA et al., 2011; ITERFAMA, 2023). Os depósitos desencadeiam uma cascata de eventos, como alterações no metabolismo energético, aumento de citocinas inflamatórias, lesão de pequenos vasos, estresse oxidativo e isquemia tecidual, culminando em disfunção e morte celular. Os órgãos mais impactados na DF são rins, coração e sistema nervoso central (SNC) (DESNICK, 2017; SERPA et al., 2021). A GL3 ou a lyso-GL3 são outras técnicas de confirmação; estes são considerados biomarcadores da DF. Mesmo que os níveis de GL3 sejam comumente elevados em pacientes com a doença, nem sempre existe uma correlação linear com as manifestações clínicas. Os níveis normais desses analitos não afastam a DF, particularmente em mulheres. A lyso-GL3 plasmática é mais sensível e específica em ambos os sexos, correlaciona-se com o fenótipo da DF, podendo estar elevada em mulheres com atividade enzimática normal. Pode predizer a patogenicidade e embasar o diagnóstico em casos de novas variantes genéticas ou na ausência de variantes (CORDEIRO, 2017; DESNICK, 2020; PINHEIRO, 2023).

A medida da atividade enzimática associada à concentração de lyso-GL3 melhora substancialmente a acurácia diagnóstica. Valores anormais de ambos os exames

mostraram 97% de valor preditivo positivo (VPP) para confirmação de DF. Quando apenas um dos valores está alterado, a lyso-GL3 elevada se mostrou um indicador mais sensível do que a atividade enzimática diminuída, VPP de 39% vs de 6%, respectivamente. Assim, aproximadamente 60% das mulheres afetadas não seriam diagnosticadas usando apenas a atividade enzimática (CORDEIRO, 2017).

Alternativas terapêuticas

O tratamento para doença de Fabry é específico, realizado através da Terapia de Reposição Enzimática (TRE). Atualmente no Brasil existem duas enzimas disponíveis para o uso clínico: agalsidase alfa (Replagal® da Takeda™) e a agalsidase beta (Fabrazyme® da Sanofi Genzyme™) (Tabela 1). A TRE tem como objetivo reverter as alterações causadas no metabolismo assim controlando a progressão da doença (ABENSUR; REIS, 2017).

Tabela 1 - Características das enzimas recombinantes disponíveis para terapia de reposição enzimática (TRE) na doença de Fabry.

Forma da Enzima	Nome comercial	Fabricante	Características da produção	Apresentações disponíveis no Brasil	Dose recomendada	Ano de licenciamento no Brasil*
Alfa-agalsidase	Replagal®	Shire Pharmaceuticals, UK.	Enzima recombinante produzida a partir de células humanas	Ampola 1mg/mL, com 3,5 mL	0,2mg/kg a cada 15 dias	2006
Beta-agalsidase	Fabrazyme®	Sanofi Genzyme, USA.	Enzima recombinante produzida a partir de células CHO	Solução reconstituída 35mg/20mL; Solução reconstituída 5mg/1mL.	1mg/kg a cada 15 dias	2009

Fonte: (PINHEIRO, 2023).

O tratamento realizado com TRE pode ser realizado por via endovenosa, quando o paciente é submetido a infusões em um centro especializado ou em *homecare*, ou, ainda existe a possibilidade de tratamento por via oral, o que pode possibilitar a diminuição do GB3 no organismo sem a necessidade de infusões periódicas. O tratamento adequado leva à melhora da dor neuropática, traz maior qualidade de vida relacionada à dor, às funções renal e cardíaca e, os níveis plasmáticos de GB3 tendem a ser normalizados. É recomendado o uso de TRE para pacientes homens acima de 16 anos a partir do momento do diagnóstico e para os menores de 16 anos, caso apresentem sintomas e sinais claros da DF. Já para as mulheres, quando houver comprometimento de algum órgão, tal como os rins e na pele, a TRE é indicada (TREVISOL et al., 2015).

Atualmente, Vaisbick et al., 2022 desenvolve um estudo clínico de uma opção terapêutica promissora para as variantes atípicas da DF chamada chaperonas moleculares. As mutações do gene GLA do tipo missense levam a tradução de uma α -galactosil A com atividade catalítica, porém com estrutura instável, formando agregados, que são rapidamente degradados, contudo as chaperonas moleculares são uma estratégia de estabilização farmacológica da estrutura da enzima, de modo a evitar sua rápida degradação e permitindo que se mantenha na sua conformação ativa para degradar os substratos. Tratando-se de moléculas de baixo peso molecular, as chaperonas teoricamente podem passar a barreira hematoencefálica (o que não ocorre na TRE clássica) (VAISBICH et al., 2022).

Epidemiologia da doença de Fabry

A prevalência estimada da DF varia de 1:8.454 a 1:117.000 indivíduos no sexo masculino, e tem sido descrita em vários grupos étnicos, sem predileção identificada até o momento. É provável que a doença tenha sido subdiagnosticada pois a triagem em recém-nascido sugere uma prevalência de até 1 em 8.800 recém-nascidos (SERPA et al., 2021). As mutações clássicas da doença de Fabry são observadas em aproximadamente 1:22.000 a 1:40.000 homens e 1:10.000 a 1:25.000 mulheres, enquanto apresentações atípicas estão associadas a cerca de 1:1.000 a 1:3.000 em indivíduos do sexo masculino e, de 1:6.000 a 1:40.000 em indivíduos do sexo feminino, como representado pelo gráfico 1 (ROCHA, 2021).

Gráfico 1 – Ilustração gráfica aproximada do predomínio da Doença de Fabry clássica entre sexos.



Fonte: Autoria própria, 2023.

Nas populações de risco, foi identificada prevalência de 0,21% no sexo masculino e 0,15% no feminino entre pacientes em hemodiálise (HD) e, em 0,94% em homens e 0,90% nas mulheres em portadores de cardiopatia (COLLA, 2020). Hsu & Niu, (2018) também demonstraram que há uma prevalência de aproximadamente 6,9% homens e, de 4,3% mulheres portadores de DF que apresentam sinais de acidente vascular encefálico. Estes últimos apresentam idades entre 39 e 46 anos quando manifestam os primeiros sinais clínicos.

Na maioria das doenças de herança ligada ao cromossomo X, os portadores não apresentam sintomatologia, pois os produtos dos alelos normais são capazes de suprir a demanda do acometimento clínico nos órgãos, evitando a manifestação clínica. Entretanto, inúmeros estudos que vêm mostrando que relevante porcentagem de indivíduos heterozigotos apresenta manifestações clínicas, chegando a 91%. A heterogeneidade clínica da DF exige uma abordagem individualizada para o atendimento ao paciente que reflete o genótipo, sexo, histórico familiar, fenótipo e gravidade dos sintomas clínicos específicos de um determinado paciente, na ausência de tratamento, a expectativa de vida geralmente é reduzida em 20 anos em pessoas do sexo masculino e em 15 anos nos indivíduos do sexo feminino (GHR, 2023; SERPA et al., 2021).

Ao acúmulo progressivo de Gb3 glicosíngolípídeos em tecidos e fluidos corporais é prejudicial no sistema vascular, células renais podem causar hipertrofiaventricular esquerda (HVE), miocardiopatia hipertrófica e insuficiência renal progressiva, resultando em doença renal terminal, o rim pode aumentar de tamanho, aumenta durante a terceira década de vida, seguida por uma diminuição do tamanho renal que ocorre entre a quarta e a quinta décadas de vida o que leva a mudança na qualidade de vida dos pacientes, onde muitos acabam realizando diálise e várias reposições de vitaminas (DESNICK, 2020).

A TRE é a base da terapia e, evidências são crescentes de que a resposta clínica ao tratamento é melhor com o início precoce do uso desta estratégia. É importante que os pacientes adultos do sexo masculino com uma mutação clássica de Fabry iniciem a terapia de reposição enzimática imediatamente, já mulheres adultas devem ser consideradas para o uso se apresentarem sintomas que sugerem envolvimento de órgãos importantes, ou assintomáticas que apresentam evidência laboratorial (SCHIFFMANN, 2009).

De acordo com Takizawa et al., (2021) para o paciente com DF a TRE iniciada precocemente é importante para prevenir a progressão de complicações cardíacas e renais.

Entretanto, ainda não há evidências de que o sistema nervoso central se beneficie do tratamento. Não há cura para a DF, porém, o tratamento proporciona aos portadores uma vida praticamente normal, quando este é disponibilizado ainda no início das manifestações clínicas, já que é capaz de reduzir os sintomas e evitar complicações futuras do quadro dos pacientes, estabilizando a doença e proporcionando mais tempo e melhor qualidade de vida (COLLA, 2020). É preciso entender e avaliar a melhor forma de tratamento para cada caso, personalizando a abordagem terapêutica aplicada para cada indivíduo e viabilizando estudos clínicos no contexto geral da Doença de Fabry.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Ainda que a DF tenha sido descoberta a mais de um século e a doença ainda não seja amplamente conhecida pela população, novos estudos abrem os horizontes para o conhecimento e aprimoramento científico acerca da patologia. Mesmo sendo rara a doença de Fabry pode gerar um importante acometimento sistêmico, tanto em indivíduos homozigotos quanto em heterozigotos. Sendo assim, a devida atenção deve ser conferida aos sinais e sintomas manifestados, a fim de diagnosticá-la precocemente, possibilitando o delineamento da abordagem terapêutica, visto que a TRE pode impedir a progressão da doença. É visto, também, que os portadores precocemente diagnosticados demonstram maiores chances do não desenvolvimento de quadros clínicos graves da doença e maior expectativa de vida.

A raridade desta enfermidade aliada à variabilidade clínica interfamiliar e intrafamiliar dificultam a possibilidade de estudos que consigam determinar um prognóstico adequado a determinados pacientes portadores de mutações já conhecidas. Também deve ser considerada a possibilidade de interferência de polimorfismos do gene GLA ou de outros genes envolvidos, por exemplo, em fatores de risco para doenças cardiovasculares. A educação médica é o único mecanismo capaz de modificar esta realidade, principalmente, na iminência da instituição de uma Política Nacional de Atendimento a Pacientes com Doenças Raras. A TRE para a DF vem sendo estudada apontando várias possibilidades de tratamento, juntamente a estágios experimentais. A despeito de perspectivas futuras, o uso de *chaperona migalastart* tem se mostrado promissor como possível tratamento para DF em estudos iniciados em 2018 nos Estados Unidos (DEZUANE et al., 2021; TAKIZAWA et al., 2021). Outros países estudam o mesmo componente e traçam objetivos de estudos clínicos importantes levando em

consideração a variabilidade genética em países desenvolvidos, onde está presente a imigração e miscigenação da população. Ademais, estudos nesta área se faz necessária para uma melhor compreensão e elucidação de questões abordadas neste trabalho.

REFERÊNCIAS

ABENSUR, H. Acometimento renal na doença de Fabry. **Jornal Brasileiro de Nefrologia**, v. 38, n. 2, p. 245-254, 2017.

BERNARDES, T. P.; FORESTO, R. D.; KIRSZTAJN, G. M. Fabry disease: genetics, pathology, and treatment. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 66, p. s10-s16, 2020.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Institui a Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras, aprova as Diretrizes para Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS) e institui incentivos financeiros de custeio**. Portaria nº 199, de 30 de janeiro de 2014. Disponível em: <http://bvsmms.saude.gov.br/bvms/saudelegis/gm/2014/>. Acesso em: 30 abril. 2023.

BOGGIO, P.; LUNA, P. C.; ABAD, M. E.; LARRALDE, M. Doença de Fabry. **Anais Brasileiro de Dermatologia**, v. 84, n. 4, p. 367-76, 2009.

COLLA, V. A.; CARVAÇO, B. C. T.; DOUGLAS, I. C.; PIRES, R. B.; SAÇGADO, M. M.; SAMPAIO, M. M. C.; SOLE, D.; NASPITZ, C. K. Síndrome de Chediak-Higashi: Relato de Caso e Revisão de Literatura. Chediak-Higashi's syndrome: a case report and review of literature. **Revista Brasileira de Alergia e Imunopatologia**, v.213, 2020.

CORDEIRO, C. A. **Córnea verticilata - marcador clínico da doença de Fabry: relato de caso**. Cornea verticillata - a clinical marker of Fabry disease: case report. 2017.

DESNICK, R. J. Fabry disease: α -galactosidase A deficiency. In: **Rosenberg's Molecular and Genetic Basis of Neurological and Psychiatric Disease**. Academic Press, 2020. p. 575-587.

DESNICK, R. J. **A α -Galactosidase A Deficiency: Fabry Disease**. Ed.4, 2017, v. 56.

DEZUANE, A. R. D. FREITAS, A. L. L.; ASSAD, G. G.; FERREIRA, V. Adesão do paciente com Doença de Fabry ao tratamento. **Brazilian Journal of Development**, v. 7, n. 4, p. 35170-35179, 2021

GHR. Genetic Home Reference. **Fabry's Disease**. (2019). Disponível em: <https://ghr.nlm.nih.gov/condition/fabry-disease>. Acesso em: 23 abr. 2023.

HSU, T. R., NIU, D. M. Fabry disease: Review and experience during newborn screening. **Trends in Cardiovascular Medicine**, v. 28, n. 4, p. 274-281, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tcm.2017.10.001>

INSTITUTO, Alta Complexidade. Alta Complexidade, **Política e Saúde**. Disponível em: <http://altacomplexidade.org/o-instituto/>. Acesso em: 10 mai. 2023.

INTERFARMA. **Doenças raras: contribuições para uma política nacional**. Disponível em: http://www.sbmf.org.br/_pdf/biblioteca/14/doencas_raras_2013.pdf. Acesso em: 25 abr. 2023.

LACERDA, R. C. T.; BARROS, L. F. N. M.. Atendimento De Enfermagem Ao Portador De Doença De Fabry: Relato de Experiência. **Revista Científica de Enfermagem**, v. 12,n. 38, p. 430-435, 2022.

OLIVEIRA, C. R. C.; MELAMED, C.; MACHADO, R. Políticas “expertise”: doenças raras e gestão das tecnologias em saúde pelo SUS. **Revista Brasileira de Ciência, Tecnologia e Sociedade**, v. 2, n. 2, p. 150-186, 2011.

ORTIZ, A.; GERMAIN, D. P.; DESNICK, R. J.; POLITEI, J.; MAUER, M.; BURLINA, A.; ENG. C.; HOPKIN, R. J.; LANEY, D.; LINHART, A.; WALDEK, S.; WSLLECE, E.; WEIDEMANN, F.; WILCOX, W. S. Fabry disease revisited: management and treatment recommendations for adult patients. *Molecular genetics and metabolism*, **Molecular Genetics and Metabolism**, v. 123, n. 4, p. 416-427, 2018.

PAZ, O. T.; LACEDA, R. C.; T/ ANDRADE, L. G; M. 2023. Perfil genético e fenotípico da doença de Fabry na população do Vale do Paraíba e Zona Leste de São Paulo. 2023.

PICCI, R. L. L.; OLIVA, F.; SCHIFFMANN, R. Screening, diagnosis, and management of patients with Fabry disease: conclusions from a “Kidney Disease: Improving Global Outcomes” (KDIGO) Controversies Conference. **Kidney International**, v. 91, n. 2, p. 284-293, 2017.

PINHEIRO, P. **Doença de Fabry: o que é, causas, sintomas e tratamento. MD. Saúde.** [Online] 11 de 05 de 2022. [Citado em: 17 de 06 de 2023.] <https://www.mdsaude.com/nefrologia/doenca-de-fabry/>

ROCHA, G. S.; FERRARI, M. D.; BALHESTER, M. V.; PAZ, O. T.; VAGNINI, L.; FONSECA, J.; CARNEIRO, Z. A; LOURENÇO, C. M. Apresentação pediátrica da doença de Fabry: sintomas comuns levando ao diagnóstico de uma doença rara. **Revista de Pediatria SOPERJ**, v. 21, n. 4, p. 211-217, 2021

RODRIGUES, S. S. G.; CARVALHO, T. V.; SILVSA, M. A.; CORREIA, T. L. B. V.; SANTOS, R. C.; DIAS, S. B.; PENA, H. P. Doença de Fabry e enfermagem: Revisão integrativa. **Research, Society and Development**, v. 9, n. 11, 2020.

SAÚDE, Ministério da Saúde. **Anexos CP Conitec/SCTIE nº 92/2022 - Técnico - Alfagalsidase para o tratamento da doença de Fabry clássica em pacientes a partir dos sete anos de idade.** MS - Coordenação de Incorporação de Tecnologias. 2022.

SERPA, F. S.; MANSOUR, E.; VIVOLO, M.; GIAVINA-BIANCHI, P.; CHONG NETO.H. J.; ARRUDA, L. K.; CAMPOS, R. A.; MOTTA, A. A.; TOLEDO. E.; GRUMACH, A. S.; VALLE, S. O. R 2021. Angioedema hereditário: como abordar na emergência? **Einstein**, v. 12, p. 1-10. 2021.

SILVA, H. F.; SILVA, J. C.; SIQUEIRA, E. C. Uma visão geral da Doença de Fabry: revisão de literatura. **Revista Eletrônica Acervo Médico**, v. 18, p. 1-7, 2022.

SILVA, C. A. B.; ANDRADE, L. G. M.; VAISBICH, M. H.; BARRETO, F. C. Consenso Brasileiro de Fabry. **Brazilian Society of Nephrology**, v. 44, n. 2, p. 249-267, 2020

SOARES, P, H. Q. S.. MOREIRA, A. S. S. 2019. Doença de fabry: a propósito de um caso. **Revista da Faculdade de Medicina de Teresópolis**, v. 3, n. 2, 2019.

SCHIFFMANN, R. Fabry disease. **Pharmacology & Therapeutics**, v. 122, n. 1, p. 65-67, 2009

TAKIZAWA, C. L.; FACHIN, D.; ROCHA, E. G.; MAGER, S. F. H. 2021. **Doença De Fabry: Uma Revisão De Literatura.** 2021, 35 f. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Biomedicina) – Universidade de Amina, São Paulo, 2021.

TREVISOL, F.; MANFIO, A.; WAGNER, G. Caso familiar com diagnóstico para doença de Fabry.. **Revista da Sociedade Brasileira da Clínica Medica**, v. 13, n. 3, p. 190-193, 2015 .

VAISBICH, M. H.; ANDRADE, L. G. M.; SILVA, C. A. B.; BARRETO, F. C. 2022. Recommendations for the diagnosis and management of Fabry disease in pediatric patients: a document from the Rare Diseases Committee of the Brazilian Society of Nephrology (Comdora-SBN). **Journal Brasileiro de Nefrologia**, v. 44, n. 2, p. 268-289, 2022.