

UMA FAMÍLIA COM UMA DOENÇA RARA

Joana CAPELO, Carlos SOARES, Adelino CARRAGOSO, Pedro RIBEIRO,
Fernando GIRÃO, Pedro HENRIQUES

RESUMO

A Doença de Fabry (DF) é uma doença rara resultante de mutações no gene do enzima lisossómico α -Galactosidase A. A acumulação dos substratos condiciona manifestações clínicas multissistémicas e lesão multiorgânica progressiva. Actualmente há terapêutica de substituição enzimática recombinante (TSER) que pretende atrasar ou mesmo evitar as suas complicações. O caso índice era um homem de 50 anos com *dores ósseas* desde a infância, *facies* grosseiro, angioceratomas, anemia, insuficiência renal, proteinúria, doença do nó sinusal, valvulopatia, hipertrofia ventricular esquerda e alterações cerebrais isquémicas. A DF foi confirmada em internamento por endocardite bacteriana, durante o qual faleceu. O rastreio familiar revelou um irmão afectado, com acroparestesias, tosse crónica, bradicardia sinusal, QT longo e proteinúria, actualmente sob TSER. A mãe não foi rastreada por sequelas de enfarte cerebral. Pretendemos ilustrar a importância do diagnóstico precoce da DF, permitindo o rastreio familiar e o tratamento, almejando alterar a história natural da doença.

SUMMARY

A FAMILY WITH A RARE DISEASE

Fabry disease (FD) is a rare disorder resulting from mutations of the α -Galactosidase A lysosomal enzyme gene. Accumulation of enzyme substrates leads to multisystemic clinical manifestations and multiorgan progressive damage with high morbidity and mortality. Recombinant enzyme replacement therapy (RERT) now available aims to delay or even avoid the complications of FD. The index case was a 50-year-old man with *bone pain* since childhood, coarse *facies*, angiokeratomas, anemia, renal failure, proteinuria, sinus node disease, valvular disease and massive left ventricular hypertrophy and brain ischemic alterations. FD diagnosis was confirmed during hospital admission for bacterial endocarditis leading to death. Family screening revealed an affected brother with acroparesthesia, chronic cough, sinus bradycardia, long QT interval and near-nephrotic proteinuria, now under RERT. Their mother was not screened due to stroke sequelae. This report illustrates the need for early diagnosis, family screening and treatment, aiming to change the natural history of FD.

J.C., P.R., F.G., P.H.: Serviço de Medicina Interna 1. Hospital de São Teotónio. Visu
C.S.: Unidade de Nefrologia e Diálise. Hospital de São Teotónio. Visu
A.C.: Serviço de Medicina Interna 2. Hospital de São Teotónio. Visu

© 2010 CELOM

INTRODUÇÃO

A Doença de Fabry (DF) é uma doença rara que resulta de mutações no gene do enzima lisossómico α -Galactosidase A (α -Gal A)^{1,2}. A acumulação de esfingolípido neutros em lisossomas de inúmeras células resulta em manifestações clínicas multissistémicas, lesão multiorgânica progressiva e, conseqüentemente, significativas morbidade e mortalidade¹. Actualmente, em virtude do aparecimento da terapêutica de substituição enzimática recombinante (TSER), é possível oferecer aos doentes não apenas terapêutica sintomática, mas terapêutica dirigida substitutiva com o objectivo de atrasar ou mesmo evitar as complicações da DF³.

CASO CLÍNICO

O caso índice era um homem de 50 anos de idade à data de admissão no nosso hospital. No ano de 2000 foi submetido a biopsia renal por proteinúria nefrótica (5,01 g/24 h), sendo evidente à microscopia óptica proliferação mesangial e células espumosas epiteliais glomerulares e tubulares (Figura 1). Em 2003, por doença do nó sinusal, colocou pacemaker. Num ecocardiograma feito então evidenciavam-se insuficiência valvular mitral e aórtica e hipertrofia ventricular esquerda maciça (massa do ventrículo esquerdo = 370,68 g).

No ano de 2005 foi internado no nosso Hospital por endocardite da válvula mitral a *Staphylococcus aureus*. Constatou-se então que o doente apresentava queixas de «dores ósseas» desde a infância. O exame físico revelou facies grosseiro e angioceratomas abdominais (Figura 2) e no escroto. Analiticamente apresentava anemia (hemoglobina = 8,5 g/dL), insuficiência renal (*clearance* de creatinina = 29,1 ml/min/1,73 m²), leucoeritrocitúria e proteinúria não nefrótica (0,88g/24h). Fez TAC cerebral que mostrou alterações difusas da substância branca. Dada a suspeita clínica de DF e a biopsia renal prévia favorável à hipótese diagnóstica, foi feita a determinação da actividade plasmática e leucocitária da α -GalA, que foi baixa [plasmática: 0,20 nmol/h/ml (N 6,0-19); leucocitária: 0,31 nmol/h/mg (N36-80)], e o estudo genético molecular sendo detectada a mutação Del153D (g7355del3) no exão 3 do gene da α -GalA. Estes achados permitiram a confirmação do diagnóstico de DF. O doente faleceu durante o internamento, por insuficiência cardíaca congestiva.

Procedeu-se ao rastreio familiar (Figura 3). Um irmão de 40 anos de idade, sem descendentes, apresentava queixas de acroparestesias e tosse crónica. Foi submetido a observação oftalmológica, que mostrou *cornea verticil-*

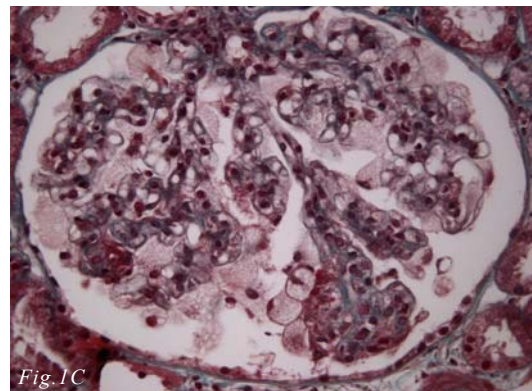
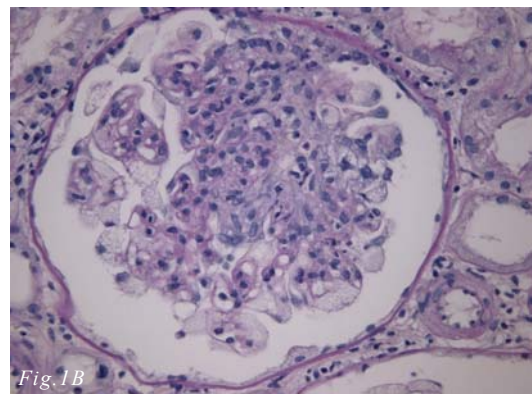
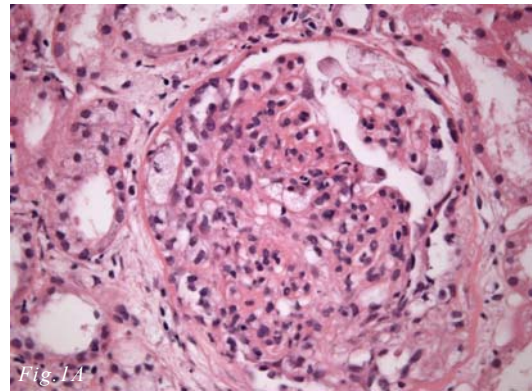


Fig. 1 – Imagens de Microscopia Óptica da biopsia renal do caso índice, em ampliação de 400 vezes, mostrando células espumosas epiteliais glomerulares, proliferação mesangial e algumas células espumosas tubulares: 1A – coloração Hematoxilina e Eosina, 1B – coloração PAS (Periodic Acid-Schiff); 1C – coloração Tricrómio de Masson.

lata. Apresentava função renal normal e proteinúria próxima de nefrótica (3,38g/24h). No electrocardiograma era evidente bradicardia sinusal e intervalo QT longo e ecocardiograficamente era visível hipertrofia do septo basal. Realizou Ressonância Magnética Cerebral, que foi normal. O estudo genético mostrou a mesma mutação do caso índice e foi detectada baixa actividade residual enzimática [plasmática: 0,20 nmol/h/ml (N 6,0-19); leucocitária: 0,25 nmol/h/mg (N36-80)]. Foi submetido a biopsia renal, que mostrou células espumosas epiteliais



Fig. 2 – Angioceratomas abdominais.

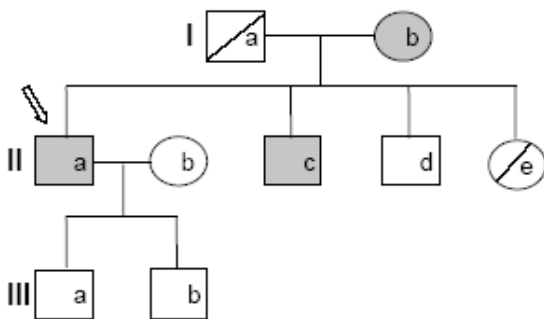


Fig. 3 – Árvore genealógica da família: a cinzento estão sinalizados os elementos da família afectados [o caso índice (IIa) e o irmão (IIc)] ou provavelmente afectados [a mãe (Ib)].

glomerulares e tubulares à microscopia óptica, e na microscopia electrónica evidenciou *corpos zebraados* ou *figuras de mielina* nas células epiteliais, mesoteliais e em algumas endoteliais (Figura 4).



Fig. 4 – Imagem de microscopia electrónica da biopsia renal, mostrando célula endotelial com as características figuras de mielina.

Este doente está actualmente em TSER com Agalsidase Beta. O segundo irmão era saudável. Não foram rastreadas: uma irmã, falecida aos 18 anos em acidente de viação, sem filhos; e a mãe, de 74 anos, portadora de pacemaker, por limitação na locomoção em virtude de sequelas neurológicas de um acidente vascular cerebral isquémico.

DISCUSSÃO

A doença de Fabry é uma doença rara de hereditariedade ligada ao cromossoma X, de carácter recessivo, resultando de mutações do gene do enzima lisossómico α -Gal A (locus em Xq22.1)^{1,2}. A doença é pan-étnica, com uma prevalência estimada de um em cada 40 000 a 60 000 indivíduos do sexo masculino¹. Foi pela primeira vez descrita por Anderson e Fabry em 1898, tendo sido então denominada *Angiokeratoma corporis diffusum universale*⁴.

As manifestações patológicas e clínicas da DF resultam do metabolismo incompleto e acumulação progressiva de glicosfingolípidos neutros (substratos da enzima α -GalA) nos lisossomas de uma grande diversidade de células do organismo, tais como: células endoteliais, células periteliais e do músculo liso, e embora em menor extensão, em células reticuloendoteliais, miocárdicas e do tecido conjuntivo, epiteliais da córnea e do rim, e células ganglionares e perineurais do sistema nervoso autónomo^{1,5}. Daqui resultam manifestações clínicas de carácter multisistémico e lesão multiorgânica progressiva que condiciona alta morbimortalidade². Dada a baixa prevalência da DF, o pleomorfismo e a inespecificidade de muitos dos

seus sinais e sintomas, não existindo previamente casos diagnosticados na família, o diagnóstico pode ser difícil. Em muitos destes casos acontece já na idade adulta (entre os 20 e os 30 anos)^{2,6}.

As principais manifestações clínicas nos homens hemizigotos são: angioceratomas cutâneos (mais frequentemente peri-umbilicais, nas nádegas e coxas, no dorso, no pénis e no escroto); crises álgicas intensas episódicas, acroparestesias e hipo-hidrose, esta última por envolvimento do sistema nervoso autónomo (habitualmente as manifestações mais precoces); hipertrofia ventricular esquerda, envolvimento valvular e anomalias da condução cardíaca, traduzindo o envolvimento cardíaco mais precoce, e mais tardiamente isquemia e enfarte do miocárdio; acidentes isquémicos transitórios e enfartes cerebrais ou hemorra-

gias cerebrais, por envolvimento multifocal de pequenos vasos cerebrais; *cornea verticillata* e opacidade posterior e linear da córnea (esta última considerada manifestação patognomónica da DF); proteinúria e insuficiência renal progressiva, resultantes do envolvimento renal^{2,5}.

A morte dos doentes habitualmente ocorre na idade adulta em consequência de complicações renais, cardíacas e/ou cerebrais da doença vascular^{2,3}. Antes do acesso generalizado a diálise e transplante renal a média etária de morte destes doentes com fenótipo clássico era de 41 anos⁶. Em estudo observacional recente, numa coorte de 51 doentes não seleccionados constatou-se um aumento da sobrevida média para os 48 anos⁶.

Há doentes hemizigotos que não apresentam o fenótipo clássico de DF, mas sim variantes da doença, das quais a mais frequentemente descrita é a variante cardíaca¹. Nesta, os indivíduos têm habitualmente manifestações mais ligeiras, predominantemente cardíacas, sendo diagnosticados mais tardiamente e apresentando melhor prognóstico^{2,7}. As mulheres portadoras do gene mutante (heterozigotos), previamente consideradas apenas portadoras, apresentam manifestações clínicas habitualmente mais atenuadas, mas que em casos raros podem ter gravidade sobreponível à dos homens afectados^{1,2}.

As manifestações renais podem ser as primeiras manifestações identificadas de doença e, pela sua importância, podem motivar o estudo etiológico com biópsia renal⁶. A acumulação renal dos glicoesfingolípidos na DF dá-se em corpos de inclusão predominantemente nos lisossomas dos podócitos, mas também nos das células mesangiais, células endoteliais glomerulares, células epiteliais tubulares e em vasos sanguíneos intersticiais, surgindo à microscopia óptica como células com vacuolização citoplasmática (células espumosas) e tendo também aparência característica à microscopia electrónica (laminações concêntricas alternadamente claras e escuras, descritas por analogia como *corpos zebraados* ou *figuras de mielina*)^{4,6,8,9}. Outros possíveis achados são resultantes da lesão celular progressiva, tais como espessamento da parede capilar, expansão da matriz mesangial e glomerulosclerose^{4,6,8,9}.

Para o diagnóstico definitivo de DF nos prováveis hemizigotos é necessária a confirmação de deficiente actividade enzimática da α -Gal A no plasma ou no soro, nos leucócitos, nas lágrimas, em tecidos biopsados ou nos linfoblastos ou fibroblastos cutâneos²; também pode ser feita a determinação dos níveis de globotriaosilceramida (substrato da enzima) no plasma ou no sedimento urinário, que se encontram aumentados na DF^{2,8}. Nos heterozigotos, a actividade enzimática e o substrato acumulado podem estar diminuídos ou dentro de níveis considerados normais,

pelo que nestes, para confirmação do diagnóstico, é necessário detectar a mutação do gene da enzima α -Gal A^{1,2}.

Previamente ao ano de 2001^{3,5} não havia terapêutica específica disponível para tentar intervir na evolução da doença. Apenas se dispunha de fármacos para tratamento sintomático e de complicações da doença. Com o advento das TSER, passou a haver uma arma disponível para tentar atrasar ou mesmo impedir a progressão da doença³. Assim sendo, o diagnóstico precoce da DF é, actualmente, determinante para o rastreio familiar, o aconselhamento genético e o tratamento precoce dos indivíduos afectados^{1,2,10}.

A família que apresentamos tem dois indivíduos do sexo masculino afectados pela DF, com o fenótipo clássico. O caso índice tinha antecedentes patológicos que, em conjunto com os sintomas e sinais e os dados laboratoriais, eram muito sugestivos de DF. Com efeito, o doente mantinha desde a infância queixas compatíveis com acroparestesias e apresentava também clínica de envolvimento cutâneo, cardíaco, renal e do sistema nervoso central, no seu conjunto muito sugestivos do fenótipo clássico da DF. Foi, no entanto, um diagnóstico definitivo tardio para o doente, dado que este já não chegou a beneficiar de terapêutica dirigida à sua doença de base. No entanto, o seu diagnóstico foi determinante para a identificação da família, permitindo o rastreio dos seus familiares. Um dos seus irmãos tem também DF, com manifestações que, por serem inespecíficas, poderiam não vir a ser integradas no quadro desta doença multissistémica ou, pelo menos, determinar um diagnóstico ainda mais tardio. Este doente está actualmente sob TSER. A mãe, apesar de não ter sido estudada dada a limitação física, apresenta um conjunto de patologias que poderão ser coincidentes (por serem relativamente frequentes na população mais idosa), mas que também são potenciais manifestações clínicas de DF. É, portanto, possível que esta mulher seja, ela própria, uma heterozigota sintomática.

CONCLUSÃO

Ao apresentarmos esta família com DF pretendemos dar conhecimento de uma doença hereditária rara, que limita significativamente a qualidade de vida dos indivíduos afectados, que causa dano progressivo e que tem significativa morbimortalidade. É o diagnóstico precoce de DF que permitirá, em tempo útil, oferecer ao doente a TSER, o aconselhamento genético e o rastreio dos seus familiares. É esta abordagem integrada, diagnóstica e terapêutica, que se espera que venha a modificar a história natural da DF.

AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem a colaboração da colega Fernanda da Cunha, do Serviço de Anatomia Patológica dos Hospitais da Universidade de Coimbra, que é autora do estudo anátomo-patológico da biópsia renal do doente índice e que gentilmente cedeu as imagens de histopatologia que ilustram esta publicação.

Conflito de interesses:

Os autores declaram não ter nenhum conflito de interesses relativamente ao presente artigo.

Fontes de financiamento:

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

BIBLIOGRAFIA

1. DESNICK RJ, BRADY R, BARRANGER J et al: Fabry Disease, an Under-Recognised Multisystemic Disorder: Expert Recommendations for Diagnosis, Management, and Enzyme Replacement Therapy. *Ann Intern Med* 2003;138:338-346
2. DESNICK RJ, IOANNOU YA, ENG CM: α -Galactosidase A Deficiency: Fabry Disease. In: Scriver CR et al ed. *The Metabolic & Molecular Bases of Inherited Disease*. The McGraw-Hill Companies, Inc 2001:3733-64
3. BANIKAZEMI M, BULTAS J, WALDEK S et al: Agalsidase-Beta Therapy for Advanced Fabry Disease – A Randomized Trial. *Ann Intern Med* 2007;146:77-86
4. FISCHER EG, MOORE MJ, LAGER DJ: Fabry disease: a morphologic study of 11 cases. *Modern Pathol* 2006;19:1295-301
5. BREUING F, WEIDERMANN F, BEER M et al: Fabry disease: Diagnosis and treatment. *Kidney Intl* 2003;suppl 84:S181-5
6. MACDERMOT KD, HOLMES A, MINERS AH: Anderson-Fabry disease: clinical manifestations and impact of disease in a cohort of 98 hemizygous males. *J Med Genet* 2001;38:750-760
7. ENG CM, GUFFON N, WILCOX WR et al: Safety and efficacy of recombinant human α -galactosidase A replacement therapy in Fabry's disease. *N Engl J Med* 2001;345:9-16
8. ALROY J, SABNIS S, KOPP JB: Renal Pathology in Fabry Disease. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:S134-8
9. GUBLER MC, LENOIR G, GRÜNFELD JP, ULMANN A, DROZ D, HABIB R: Early renal changes in hemizygous and heterozygous patients with Fabry's disease. *Kidney Intl* 1978;13:223-235
10. PASTORES GM, LIEN YHH: Biochemical and Molecular Genetic Basis of Fabry Disease. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:S130-3



Hospital de São Teotónio. Viseu