Edição II

Clínica Médica & Cirurgia

Capítulo 05

DOENÇA DE FABRY: DA FISIOPATOLOGIA AO DIAGNÓSTICO E MANEJO CLÍNICO

ANIELY DOS ANJOS RODRIGUES[1]
AMANDA DE SOUSA MATOS[1]
LARISSA MACEDO COSTA[1]
NATÁLIA ARRUNATEGUI MIRANDA[1]

[1]Discente - Medicina da Universidade Federal do Vale do São Francisco (UNIVASF), Petrolina, Pernambuco, Brasil.

Palavras-chave: *Doença Lisossomal; Herança Ligada ao X; Deficiência Enzimática.*

EDITORA PASTEUR

INTRODUÇÃO

A Doença de Fabry (DF) é uma condição genética rara que resulta de um defeito metabólico, caracterizando-se como uma doença de depósito lisossomal. Sua herança ocorre de forma recessiva, ligada ao cromossomo X (BERNARDES *et al.*, 2020). A sua causa está associada a mutações no gene GLA, localizado na região Xq22.1 do cromossomo X, que codifica a enzima alfa-galactosidase A (α-GAL A) (AMODIO *et al.*, 2022). A ausência ou redução da atividade dessa enzima compromete a degradação de glicoesfingolipídeos, especialmente a globotriaosilceramida (Gb3 ou GL3). Como resultado, ocorre um acúmulo progressivo dessa substância em diferentes tipos celulares, como as endoteliais e epiteliais, associando-se a processos como inflamação, estresse oxidativo e lesão celular (KANT; ATTA, 2020).

Os sinais clínicos da doença são variados, apresentando um fenótipo pleiotrópico, que afeta múltiplos órgãos e sistemas. Os principais incluem complicações cardíacas, insuficiência renal, dor neuropática (acroparestesias), alterações vasculares, lesões cutâneas conhecidas como angioceratomas, disfunções no controle da sudorese e problemas gastrointestinais (SIMONETTA *et al.*, 2020). A condição também é marcada pela presença de depósitos lipídicos intracelulares, frequentemente observados em células endoteliais. Lesões cutâneas típicas foram descritas pela primeira vez, em 1898, por Johannes Fabry e William Anderson, razão pela qual a doença também é chamada de Anderson-Fabry (KOK *et al.*, 2021).

Do ponto de vista clínico, a doença apresenta dois padrões principais. Na forma clássica, os sintomas se manifestam precocemente, na infância ou adolescência, com múltiplos órgãos comprometidos. Na forma de início tardio, geralmente diagnosticada na idade adulta, o acometimento é mais localizado, sendo comum o envolvimento exclusivo do coração ou dos rins. Quando não tratada, a doença progride, podendo resultar em falência de órgãos e impactos significativos na longevidade e qualidade de vida dos pacientes (VIGGIANO; POLITANO, 2021).

Por ser uma doença ligada ao cromossomo X, os homens são mais gravemente afetados, já que possuem apenas um cromossomo X e, consequentemente, nenhuma atividade enzimática residual caso o gene mutado esteja presente. Em contrapartida, as mulheres heterozigotas, que possuem dois cromossomos X, podem apresentar um espectro clínico variável devido ao fenômeno de inativação aleatória do cromossomo X, conhecido como lyonização. Essa variabilidade vai de assintomáticas a quadros graves similares aos observados em homens com a forma clássica (IZHAR *et al.*, 2023). Nos homens, a forma clássica frequentemente manifesta os primeiros sintomas ainda na infância ou adolescência, incluindo dor neuropática, hipoidrose, angioceratomas, sintomas gastrointestinais, opacidades oculares e proteinúria.

Estes sinais progridem para complicações graves, como insuficiência renal, cardiomiopatia e eventos cerebrovasculares, reduzindo significativamente a expectativa de vida. Já a forma de início tardio, mais comum em adultos, geralmente afeta um único órgão, como o coração ou os rins, sem a ampla manifestação multissistêmica típica da forma clássica (IZHAR *et al.*, 2023).

A DF apresenta uma prevalência estimada entre 1 em 40.000 a 170.000 nascidos vivos, embora a frequência real possa ser maior devido à subnotificação de formas atípicas ou menos graves (LERARIO *et al.*, 2024). Estudos de triagem neonatal demonstraram incidências de 1 em 22.570 homens para a forma clássica e 1 em 1.390 para os fenótipos de início tardio (KANT; ATTA, 2020). Embora um histórico familiar positivo seja um forte indicativo da DF,

mutações de novo também foram documentadas, tornando essencial o diagnóstico precoce mesmo na ausência de casos familiares (BERNARDES *et al.*, 2020).

Diante da complexidade e do impacto clínico da Doença de Fabry, este capítulo apresenta os principais aspectos relacionados à genética da doença, manifestações clínicas, diagnóstico e manejo dessa condição. O objetivo é fornecer uma visão abrangente e atualizada sobre o tema, contribuindo para a compreensão dessa doença rara e para a sensibilização sobre a importância do diagnóstico precoce e do tratamento adequado.

Aspectos genéticos

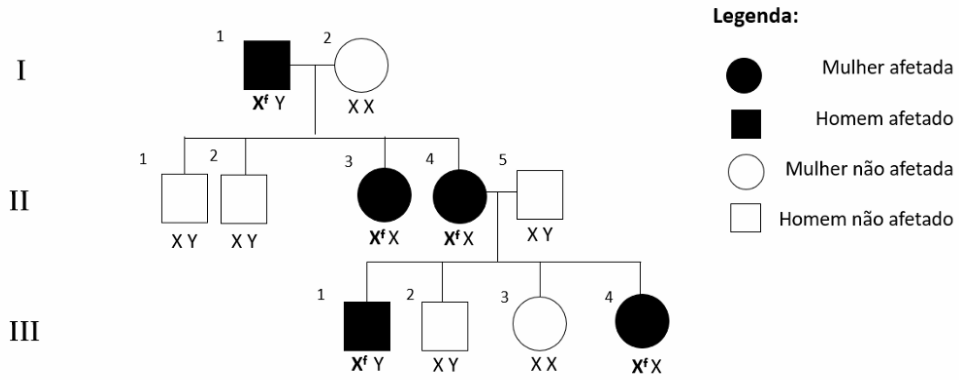
A Doença de Fabry é um distúrbio monogênico recessivo, ligado ao cromossomo X, que ocorre por alterações no gene GLA, localizado na posição Xq22.1. Este gene, com cerca de 12 Kb e sete exons, codifica a enzima lisossomal α-galactosidase A (α-GAL), sendo que esta é composta por aproximadamente 429 aminoácidos, e tem a função de quebrar, nos lisossomos, principalmente a globotriaosilceramida (Gb3), um glicoesfingolipídeo, em subprodutos metabólicos – galactose e lactosilceramida. Portanto, essa doença é caracterizada por um erro inato do metabolismo, e o acúmulo do Gb3, nos lisossomos das variadas células do organismo, ocasiona diferentes cenários clínicos multissistêmicos (DESNICK *et al.*, 2001).

Pesquisas genéticas descreveram centenas de variantes patogênicas no gene GLA, sendo a maioria *nonsense* (KOK *et al.*, 2021), que se caracterizam por introduzir códons prematuros de término dentro da região codificadora do gene correspondente. Porém, outras mutações moleculares, tais como: *missense*, deleções parciais, inserção, defeitos no processamento do RNA, podendo ocasionar splicings aberrantes, foram identificadas. A maioria dos casos decorre de variantes herdadas, embora mutações novas também tenham sido descritas. (BERNADES *et al.*, 2020).

Ademais, percebeu-se a complexidade na associação entre genótipo e fenótipo nos indivíduos, pois fatores como o ambiente, o tipo sanguíneo e o sexo são variáveis que influenciam nas manifestações apresentadas nos pacientes com essa condição (DESNICK *et al.*, 2001). Com relação ao tipo sanguíneo, as formas mais graves da doença se manifestam no grupo AB e B, já que o tipo B possui um acúmulo adicional de glicoesfingolipídeos nas membranas de seus eritrócitos (DESNICK *et al.*, 2001).

Como descrito, sendo uma herança recessiva ligada ao cromossomo X, implicações mais graves são vistas principalmente no sexo biológico masculino, e segue a maioria das características desse tipo de herança. Assim, a incidência é mais alta em homens, já que nesse sexo (XY) existe apenas um cromossomo X (hemizigotia), o que significa que a presença de uma única cópia do gene alterado é suficiente para a manifestação da condição, não existindo, nesse contexto, um alelo normal para compensar o efeito do mutante, como ocorre no sexo biológico oposto (XX). Os homens afetados transmitem a condição para todas as suas filhas, já que o único alelo X que possuem é mutante, porém ressalta-se que, não necessariamente, todas terão expressão clínica equivalente. Assim, as filhas têm uma probabilidade de 50% de passar o alelo mutado para seus filhos. Já os filhos de pais afetados não herdarão a doença, pois receberam do pai o cromossomo sexual Y e não o cromossomo X afetado (NUSSBAUM *et al.*, 2008), **Figura 5.1**.

Figura 5.1. Esquema ilustrativo de transmissão ligada ao cromossomo X na Doença de Fabry



Fonte: Autoria própria, 2026.

No entanto, apesar de ser considerada uma doença que afeta predominantemente homens, dado ao tipo de herança, estudos atuais mostram que a doença de Fabry pode se manifestar similarmente em mulheres, mas raramente com a gravidade que é vista em homens, além de apresentarem os sintomas mais tardiamente que esses.

Possuindo uma penetrância em heterozigotas de 70%, estudos revelaram que o sexo biológico feminino expressa complicações brandas da doença quando comparados aos homens hemizigotos afetados (AMODIO *et al.*, 2022). Isso se contrapõe à afirmação de portadoras assintomáticas, e se deve, em parte, ao evento que ocorre em indivíduos XX, a Lyonização - inativação do cromossomo X (KOK *et al.*, 2021). A partir desse ponto, a doença de Fabry é "referida como uma doença de 'transmissão ligada ao X', e o uso do termo 'portadora' para mulheres com variante patogênica em GLA pode não ser mais correto" (IZHAR *et al.*, 2023).

Os casos em que há mutação no gene GLA em ambos os cromossomos X (forma homozigótica) são incomuns, sendo típico a forma heterozigótica no sexo feminino. Mulheres heterozigotas portadoras de alelos recessivos ligados ao cromossomo X podem, em casos raros, manifestar sintomas de doenças associadas, sendo chamadas de heterozigotas manifestas. Isso ocorre devido à inativação desequilibrada do X, um processo no qual o cromossomo X portador do alelo normal é inativado em uma proporção maior de células. Esse desequilíbrio, que varia entre tecidos e indivíduos, determina a expressão fenotípica da doença, e a gravidade dos sintomas depende do grau de inativação e da função do gene afetado (NUSSBAUM *et al.*, 2008).

Além disso, sabe-se que o sexo feminino constitui um mosaico devido à inativação pretendida do cromossomo X, o que leva à expressão de apenas um dos cromossomos X (materno ou paterno) em cada célula, garantindo que a expressão dos genes ligados ao X seja equilibrada em média entre os sexos. Comtudo, essa inativação pode ser desequilibrada, podendo as mulheres apresentar a forma grave da doença, da mesma forma que se apresenta nos homens. A inativação do cromossomo X (XCI) pode ocorrer em proporções diferentes, quando há XCI aleatório indica que cerca de 50% das células apresentam a inativação do cromossomo X materno ou paterno, enquanto XCI distorcido indica uma inativação do cromossomo X materno ou paterno maior que 50%, geralmente uma proporção de 75:25 ou 80:20 entre os dois cromossomos. O termo “XCI extremamente distorcido” indica a inati-

vação preferencial de um cromossomo X em mais de 90% das células (VIGGIANO; POLITANO, 2021).

Nesse último caso, se o cromossomo X normal for inativado, a paciente terá a forma grave da DF, assim como ocorre no sexo oposto (XY). Portanto, torna-se difícil a correlação genótipo-fenótipo para mutações do gene GLA. Isso demonstra a complexidade e a necessidade de mais estudos genéticos para compreender a patologia, visto que muitas variáveis estão envolvidas (mutações, sexo, tipo sanguíneo e entre outras).

Apresentação clínica

A apresentação clínica da doença de Fabry varia quanto ao início, gravidade, sexo e idade de aparecimento, caracterizando-se por manifestações de progressão lenta. Quando os sintomas têm início precoce em homens – mais afetados por ser uma doença ligada ao cromossomo X –, geralmente nos primeiros anos de desenvolvimento infantil ou início da puberdade, observa-se pouca ou nenhuma atividade da enzima α-galactosidase A nesses pacientes.

Os sintomas iniciais podem envolver dor neuropática aguda e crônica, hipoidrose, angioqueratomas cutâneos, queixas gastrointestinais ou opacidades lenticulares e corneanas (WALDEK *et al.*, 2009). Normalmente, em crianças, é incomum ocorrer acidente vascular cerebral, doença renal terminal e insuficiência cardíaca, mas há sinais precoces de envolvimento cerebrovascular, renal e cardíaco (DESNICK *et al., 2001*).

Conforme o avanço da idade, tais ocorrências mais graves citadas são frequentes, podendo levar à morte ainda na vida adulta. Alguns sintomas são rotineiramente mal interpretados e raramente conduzem ao diagnóstico correto, como acroparestesias e dor desencadeadas por febre, calor e estresse (BODAMER *et al.*, 2004). Por outro lado, no aparecimento dos sintomas entre a terceira e a sexta década de vida, ou seja, em pacientes com fenótipo de início tardio, observa-se uma atividade residual da α-galactosidase A de até 10% do normal (MEHTA *et al.*, 2004). Assim, essa situação "compensa" uma deficiência enzimática, de modo que os sintomas cardíacos e/ou renais surgem na idade adulta, frequentemente de forma mais discreta e não reconhecida (NAKAO *et al.*, 2003). Ambas as formas de manifestação levam ao progressivo acometimento do estado renal, cardiovascular e cerebrovascular, e quando agravados ou combinados, podem levar a uma redução da expectativa de vida. (GERMAIN, 2010).

Em relação à gravidade dos sintomas e o sexo, há um contraste com a maioria dos distúrbios ligados ao cromossomo X, pois as manifestações clínicas na maioria das mulheres heterozigotas são geralmente menos graves e surgem tardiamente do que nos homens hemizigotos afetados (MAUHIN *et al.*, 2015). Porém, em isolados casos, mulheres podem apresentar gravidade sintomática semelhante à observada nos homens (MACDERMOT *et al.*, 2001). Em mulheres, as apresentações clínicas mais frequentes incluem comprometimento leve do sistema nervoso central e cardíaco, mas geralmente não desenvolvem insuficiência renal (DOBROVOLNY *et al.*, 2005).

Diagnóstico e Manejo Clínico

O diagnóstico inicial baseia-se na análise da atividade da α-GAL, sendo mais confiável em homens, enquanto as mulheres necessitam de testes genéticos devido à inativação aleatória do cromossomo X, que afeta a expressão fenotípica (ABENSUR, 2021). A análise genética do gene GLA é considerada o padrão-ouro no diagnóstico da Doença de Fabry, pois permite identificar mutações específicas e confirmar a

condição em ambos os sexos. Este método é particularmente importante para mulheres, nas quais a avaliação da atividade enzimática pode não ser conclusiva.

Além disso, a triagem em familiares de indivíduos diagnosticados tem demonstrado eficácia na identificação de portadores assintomáticos (BERNARDES *et al.*, 2020). Biomarcadores como o liso-Gb3 têm se destacado como ferramentas diagnósticas complementares, principalmente em casos onde os testes tradicionais apresentam limitações. O liso-Gb3 reflete diretamente o acúmulo lisossomal e pode ser quantificado por espectrometria de massa, sendo um recurso valioso para monitorar a progressão da doença e auxiliar no diagnóstico diferencial (VIGGIANO; POLITANO, 2021).

Exames de imagem, como ressonância magnética cardíaca e ultrassonografia renal, são frequentemente utilizados para identificar o comprometimento dos órgãos-alvo, contribuindo para a confirmação diagnóstica. Além disso, em situações específicas, a análise histopatológica de biópsias pode revelar a presença de depósitos de Gb3, consolidando o diagnóstico em casos duvidosos (KANT; ATTA, 2020).

O diagnóstico precoce da Doença de Fabry é fundamental para evitar o avanço das complicações sistêmicas. A integração de métodos clínicos, genéticos e laboratoriais não apenas confirma a condição, mas também possibilita intervenções terapêuticas precoces que melhoram significativamente o prognóstico dos pacientes (AMODIO *et al.*, 2022).

Em relação ao tratamento, é fundamentado principalmente na Terapia de Reposição Enzimática (ERT), que consiste na administração intravenosa de alfa-galactosidase A recombinante para substituir a deficiência dessa enzima essencial. As duas principais formulações comerciais de ERT são o Replagal (agalsidase alfa) e o Fabrazyme (agalsidase beta), ambas aprovadas para uso clínico em diversos países desde os anos 2000. Estudos clínicos extensivos demonstraram a segurança e eficácia dessas terapias, que ajudam a diminuir os níveis plasmáticos de globotriaosilceramida (Gb3) e lyso-Gb3, reduzem a deposição de Gb3 nos rins, estabilizam ou diminuem a redução da taxa de filtração glomerular estimada (eGFR), e melhoram os sintomas neurológicos, gastrointestinais, dor e qualidade de vida dos pacientes.

Nesse viés, as diretrizes atuais recomendam a iniciação precoce da ERT para pacientes com DF e também deve ser considerada em pacientes assintomáticos, mas com evidência de envolvimento de órgãos centrais, como redução da função renal, albuminúria persistente, alterações cardíacas ou lesões cerebrovasculares silenciosas (AMODIO *et al.*, 2022). Embora eficazes, as terapias de reposição enzimática apresentam limitações, como a incapacidade de reverter completamente a fisiopatologia da DF e as manifestações clínicas da doença, especialmente devido à limitada biodisponibilidade da enzima, que tem dificuldade em atravessar a barreira hematoencefálica.

Além disso, reações adversas às infusões podem ocorrer, e o tratamento requer administração intravenosa a longo prazo, o que pode levar à formação de anticorpos contra o medicamento. Estudos mostraram que anticorpos antidroga (ADAs) geralmente se desenvolvem entre três e seis meses após o início da ERT, o que pode reduzir a eficácia do tratamento, especialmente em pacientes com a forma clássica da doença. Esses anticorpos podem afetar a eficácia da ERT ao se ligar à enzima, inativando-a e dificultando sua captação pelas células-alvo. Uma estratégia potencial para mitigar os efeitos adversos dos ADAs envolve o aumento da dose da ERT (LERARIO *et al.*, 2024).

Outra opção terapêutica disponível é a terapia com chaperonas, que utiliza moléculas capazes de estabilizar enzimas mutantes e au-

mentar sua atividade residual. O migalastat, por exemplo, é uma chaperona farmacológica oral aprovada para pacientes com mutações específicas que tornam a enzima alfa-galactosidase compatível com esse tratamento. Apesar de sua administração prática e da ausência de necessidade de infusões, essa terapia é limitada a um subconjunto de pacientes, uma vez que nem todas as mutações respondem ao migalastat. Estudos indicam que os resultados podem variar entre os pacientes, mesmo para aqueles com mutações consideradas tratáveis (KANT; ATTA, 2020).

Além disso, é essencial que os pacientes recebam terapias específicas direcionadas aos órgãos comprometidos para aliviar os sintomas. Medidas relevantes incluem: proteção renal utilizando inibidores da enzima conversora de nagiotensina (IECA) ou bloqueadores dos receptores de angiotensina (BRA) para reduzir a proteinúria; manejo da dor com analgésicos e opioides, evitando o uso de anti-inflamatórios; e controle da pressão arterial, preferencialmente com IECA ou BRA. Em casos de pacientes com histórico de isquemia, também pode ser avaliada a necessidade de profilaxia com medicamentos anticoagulantes ou antiplaquetários.

É fundamental também promover mudanças no estilo de vida, como interromper o tabagismo, diminuir a ingestão de sódio e adotar a prática regular de exercícios físicos (BERNARDES, 2020). O desenvolvimento de novas terapias para a Doença de Fabry tem avançado significativamente nos últimos anos. Entre as inovações em estudo estão terapias de redução de substrato, que atuam diminuindo a produção de Gb-3, e terapias gênicas, que buscam corrigir diretamente o defeito genético subjacente. Pesquisas com terapia de RNA mensageiro (mRNA) também têm mostrado potencial, promovendo a produção da enzima alfa-galactosidase em níveis terapêuticos.

Essas abordagens experimentais representam uma esperança de tratamentos mais eficazes, duradouros e direcionados para pacientes com diferentes perfis genéticos e clínicos. Assim, o campo terapêutico para a Doença de Fabry continua a evoluir, com promessas de maior personalização e melhores resultados a longo prazo.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABENSUR, H. Fabry disease: patients at risk in Brazil! Brazilian Journal of Nephrology, v. 43, n. 1, p. 5–6, 2021. DOI: https://doi.org/10.1590/2175-8239-JBN-2021-E002.

AMODIO, F.; *et al.* An Overview of Molecular Mechanisms in Fabry Disease. Biomolecules, v. 12, n. 10, p. 1460, 2022. DOI: https://doi.org/10.3390/biom12101460.

BERNARDES, T. P.; FORESTO, R. D.; KIRSZTAJN, G. M. Fabry disease: genetics, pathology, and treatment. Revista da Associação Médica Brasileira, v. 66, n. suppl. 1, p. s10–s16, 2020. DOI: https://doi.org/10.1590/1806-9282.66.S1.10.

BODAMER, O. A.; *et al.* Recurrent acroparaesthesia during febrile infections. The Lancet, v. 363, n. 9422, p. 1698, 2004. DOI: https://doi.org/10.1016/S0140-6736(04)16254-5.

DESNICK, R. J.; WASSERSTEIN, M. P.; BANIKAZEMI, M. Fabry disease (alpha-galactosidase A deficiency): renal involvement and enzyme replacement therapy. Contrib Nephrol., n. 136, p. 174–192, 2001. DOI: https://doi.org/10.1159/000060184

DOBROVOLNY, R.; *et al.* Relationship between X-inactivation and clinical involvement in Fabry heterozygotes. Eleven novel mutations in the α-galactosidase A gene in the Czech and Slovak population. Journal of Molecular Medicine, v. 83, n. 8, p. 647–654, 2005. DOI: https://doi.org/10.1007/s00109-005-0656-2.

GERMAIN, D. P. Fabry disease. Orphanet Journal of Rare Diseases, v. 5, p. 30, 2010. DOI: https://doi.org/10.1186/1750-1172-5-30.

IZHAR, R.; *et al.* Fabry Disease in Women: Genetic Basis, Available Biomarkers, and Clinical Manifestations. Genes, v. 15, n. 1, p. 37, 2023. DOI: https://doi.org/10.3390/genes15010037.

KANT, S.; ATTA, M. G. Therapeutic advances in Fabry disease: The future awaits. Biomedicine & Pharmacotherapy, v. 131, p. 110779, 2020. DOI: https://doi.org/10.1016/j.biopha.2020.110779.

KOK, K.; *et al.* Fabry Disease: Molecular Basis, Pathophysiology, Diagnostics and Potential Therapeutic Directions. Biomolecules, v. 11, n. 2, p. 271, 2021. DOI: https://doi.org/10.3390/biom11020271.

LERARIO, S.; *et al.* Fabry disease: a rare disorder calling for personalized medicine. International Urology and Nephrology, v. 56, n. 10, p. 3161–3172, 2024. DOI: https://doi.org/10.1007/s11255-024-04042-4.

MACDERMOT, K. D.; HOLMES, A.; MINERS, A. H. Anderson-Fabry disease: clinical manifestations and impact of disease in a cohort of 60 obligate carrier females. Journal of Medical Genetics, v. 38, n. 11, p. 769–775, 2001. DOI: https://doi.org/10.1136/jmg.38.11.769.

MAUHIN, W.; *et al.* Innate and Adaptive Immune Response in Fabry Disease. JIMD Reports, v. 22, p. 1–10, 2015. DOI: https://doi.org/10.1007/8904_2014_371.

MEHTA, A.; *et al.* Fabry disease defined: baseline clinical manifestations of 366 patients in the Fabry Outcome Survey. European Journal of Clinical Investigation, v. 34, n. 3, p. 236–242, 2004. DOI: https://doi.org/10.1111/j.1365-2362.2004.01309.x.

NAKAO, S.; *et al.* Fabry disease: detection of undiagnosed hemodialysis patients and identification of a “renal variant” phenotype. Kidney International, v. 64, n. 3, p. 801–807, 2003. DOI: https://doi.org/10.1046/j.1523-1755.2003.00160.x.

NUSSBAUM, R. L.; MCINNES, R. R.; WILLARD, H. F. Thompson & Thompson Genética Médica. 7. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2008.

SIMONETTA, I.; TUTTOLOMONDO, A.; DAIDONE, M.; PINTO, A. Biomarkers in Anderson-Fabry Disease. International Journal of Molecular Sciences, v. 21, n. 21, p. 8080, 2020. DOI: https://doi.org/10.3390/ijms21218080.

VIGGIANO, E.; POLITANO, L. X Chromosome Inactivation in Carriers of Fabry Disease: Review and Meta-Analysis. International Journal of Molecular Sciences, v. 22, n. 14, p. 7663, 2021. DOI: https://doi.org/10.3390/ijms22147663.

WALDEK, S.; *et al.* Life expectancy and cause of death in males and females with Fabry disease: findings from the Fabry Registry. Genetics in Medicine, v. 11, n. 11, p. 790–796, 2009. DOI: https://doi.org/10.1097/GIM.0b013e3181bb05bb.