**CENTRO UNIVERSITÁRIO PRESIDENTE TANCREDO DE ALMEIDA NEVES –
UNIPTAN**

CURSO DE MEDICINA

MARIANA SALES MOURA SANTOS

DOENÇA DE FABRY EM HOMOZIGOSE: RELATO DE CASO

SÃO JOÃO DEL REI, AGOSTO DE 2020

MARIANA SALES MOURA SANTOS

DOENÇA DE FABRY EM HOMOZIGOSE: RELATO DE CASO

Trabalho de Conclusão do Curso,
apresentado para obtenção do grau de
médico no Curso de Medicina do Centro
Universitário Presidente Tancredo de
Almeida Neves, UNIPTAN.

Orientador: Dr. Carlos Magno Ferreira.
Co-orientador: Prof. Dr. Luiz Eduardo Canton Santos.

SÃO JOÃO DEL REI, AGOSTO DE 2020

MARIANA SALES MOURA SANTOS

DOENÇA DE FABRY EM HOMOZIGOSE: RELATO DE CASO

Trabalho de Conclusão de Curso aprovado pela Banca Examinadora para obtenção do Grau de médico, no Curso de Medicina do Centro Universitário Presidente Tancredo de Almeida Neves, UNIPTAN.

Orientador: Dr. Carlos Magno Ferreira.
Co-orientador: Prof. Dr. Luiz Eduardo Canton Santos.

São João Del Rei, 2 de agosto de 2020.

BANCA EXAMINADORA

Prof. Luiz Eduardo Canton Santos – Centro Universitário
Presidente Tancredo De Almeida Neves (UNIPTAN) – Orientador

Prof. Daniel Riani Gotaderlo – Centro Universitário
Presidente Tancredo De Almeida Neves (UNIPTAN)

AGRADECIMENTOS

A Deus, obrigada por me guiar nas minhas escolhas e por ter me dado forças para superar todas as dificuldades.

Aos meus pais e minha irmã, Márcio, Virgínia e Lulu, tudo seria muito mais difícil sem o apoio e conselhos de vocês. Obrigada por se orgulharem das minhas conquistas.

Ao Matheus, obrigada pelo amor, incentivo e apoio incondicional.

Meus agradecimentos aos amigos-irmãos que a faculdade me deu, vocês me ajudaram a acreditar em mim.

Ao Dr. Carlos Magno Ferreira, pela oportunidade e dedicação na elaboração deste projeto e ao Prof. Luiz pela paciência em nos ensinar a escrever, elaborar e revisar este trabalho.

À todos que direta ou indiretamente fizeram parte da realização deste trabalho, o meu muito obrigado.

“Se não houver cura que, no mínimo, haja conforto”
(@ladyfabrydoencasraras)

RESUMO

INTRODUÇÃO: A Doença de Fabry é compreendida por um erro inato do próprio metabolismo causado por uma deficiência na produção da enzima alfa galactosidase. Devido a esta condição, ocorrem algumas mudanças no plasma e nos lisossomos associadas à órgãos como, por exemplo, o coração e o cérebro. Os relatos de casos apresentados se fazem importantes por se tratarem de um caso raro de homozigose para a doença de Fabry, ocorrido pelo baixo fluxo gênico, característico de cidades do interior.

OBJETIVO: A presente pesquisa tem o intuito de evidenciar as características da Doença de Fabry, sintomas, diagnósticos, tratamentos e demais informações que elucidem a problemática dos relatos de casos.

RESULTADOS: Foi possível mapear os sintomas das duas pacientes estudadas, de forma que se confirmou o que a literatura aborda para pacientes heterozigotos para Doença de Fabry. Dentre os sintomas estão a fadiga, dores abdominais, baixa resistência para atividades físicas, ansiedade e depressão.

CONCLUSÃO: Conforme as pesquisas realizadas, não foram encontradas, especificamente, relatos que comprovassem ou refutassem os mesmos sinais e sintomas em pacientes do sexo feminino que são homozigotos para DF. Ao mesmo tempo pode-se perceber uma certa semelhança entre os sinais e sintomas das pacientes em questão com os relatados em artigos científicos para pacientes heterozigotos para Doença de Fabry. Ainda que, superficialmente, seja possível observar que não há diferença de sintomas entre heterozigotos e homozigotos, faz-se necessário aprofundar os estudos neste âmbito.

Palavras-chaves: Doença de Fabry. DF. Relato.

ABSTRACT

INTRODUCTION: Fabry's disease is understood by an innate error in the metabolism itself caused by a deficiency in the production of the enzyme alpha galactosidase. Due to this condition, some changes occur in the plasma and lysosomes associated with organs such as the heart and brain.

OBJECTIVE: This study aims to highlight the characteristics of Fabry's disease, symptoms, diagnoses, treatments and other information that elucidate the problem.

METHODOLOGY: For the research a literary review was carried out starting from two case reports. For that, theorists and medical considerations were used so that they could be crossed what the literature points with what happens in practice.

RESULTS: It was possible to map the symptoms of the two studied patients, so that what the literature addresses was confirmed. Among the symptoms are fatigue, abdominal pain, low resistance to physical activities, anxiety and depression.

CONCLUSION: It was found that enzyme replacement therapy is the most efficient treatment for the condition, despite other factors and particularities of each individual.

Keywords: Fabry disease. DF. Report.

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	8
2	OBJETIVOS	11
2.1	Objetivo Geral.....	11
2.2	Objetivos Específicos	11
3	METODOLOGIA.....	12
4	RELATOS DOS CASOS CLÍNICOS.....	13
4.1	Relato do Caso Clínico 1	13
4.2	Relato do Caso Clínico 2	15
4.3	Síntese dos sintomas das pacientes	18
5	DISCUSSÃO	18
6	CONCLUSÃO	22
	REFERÊNCIAS.....	24

1 INTRODUÇÃO

Problemas decorrentes da ausência ou deficiência de uma enzima são chamadas de doenças metabólicas e possuem, geralmente, caráter hereditário. As manifestações clínicas dessa patologia decorrem do fato de os processos químicos do organismo não acontecerem normalmente¹. É o caso da Doença de Fabry, uma enfermidade que ocorre devido a um erro inerente do metabolismo de herança genética ligada ao cromossomo X, com efeitos multissistêmicos. O defeito do gene está relacionado com a produção da enzima lisossômica α -galactosidase A (α -GAL A), cuja deficiência parcial ou completa, leva ao acúmulo progressivo de glicosíngolipídeos (GEL) nos lisossomos de vários tipos celulares, levando a disfunções renal, cardíaca, neurológica e cerebrovascular^{2, 3}.

Os primeiros relatos da DF ou Doença de Anderson-Fabry foram descritos por dois dermatologistas, em diferentes locais do mundo, um na Alemanha e o outro na Inglaterra, no ano de 1898⁴. Em 1947, por meio do achado de vacúolos anormais em vasos sanguíneos de dois pacientes que morreram de insuficiência renal, foi classificada como uma doença de depósito, sendo que apenas em 1967 a etiologia da doença foi relacionada à deficiência da enzima α -GAL⁵.

Como a DF é multissistêmica, requer um cuidado abrangente. Até o início dos anos 2000, seu tratamento era inteiramente sintomático e focado no manejo das complicações advindas da doença, englobando desde o uso de medicamentos para sintomas, como as dores de origem neuropática, ou procedimentos, como hemodiálise para aqueles pacientes com doença renal em estágio final. No entanto, não existe tratamento curativo para a Doença de Fabry. Por meio da Política Nacional de Atenção às Pessoas com Doenças Raras, o SUS oferece o tratamento

dos sintomas da doença, que inclui desde o uso de medicamentos até procedimentos, como a hemodiálise.

O tratamento específico direcionado à causa primária da DF apenas foi disponibilizado no início deste século na forma da terapia de reposição enzimática (TRE) com a enzima recombinante da α -GAL. Duas formas de enzimas recombinantes estão disponíveis comercialmente: alfa-agalsidase e beta-agalsidase, ambas com registro no Brasil, mas que no momento, ainda não estão disponíveis no SUS⁸.

A DF acomete, principalmente, a etnia branca, mas pode acometer todas as etnias, e o sexo masculino é o mais predominante. A expressão da doença em mulheres heterozigotas pode variar de estado assintomático à doença tão grave quanto a que ocorre em homens. Estima-se que a incidência da doença é de um caso a cada 40.000 homens ou um a cada 117.000 nascidos vivos, representando, assim, a segunda alteração mais frequente por acúmulo lisossômico nos humanos⁶.

O gene que codifica a enzima se encontra no braço longo do cromossomo X (Xq22.1). Atualmente, foram identificadas 300 mutações, que podem ser de diversos tipos (*missence*, *nonsense*, e defeitos no *splicing*) e que são praticamente específicas para cada família⁷. A maioria dos casos ocorre de forma herdada, sendo raros os casos de mutações novas. Quando se suspeita do diagnóstico de DF, a pesquisa da história familiar é muito importante, já que a maioria dos casos ocorre de forma hereditária. Porém, as ausências de dados familiares positivos não invalidam o diagnóstico, uma vez que mutações têm sido documentadas⁶. Casos de homozigose para a doença de Fabry são ainda mais raros.

O relato de caso apresentado se faz importante por se tratar de um caso raro de homozigose para a doença de Fabry, ocorrido pelo baixo fluxo gênico,

característico de cidades do interior. São apresentadas duas irmãs portadoras da Doença de Fabry, um fator raro e nunca documentado no país. As pacientes em questão tiveram um diagnóstico precoce e deram início a terapia de reposição enzimática (TRE) precocemente o que, de acordo com alguns estudos, reduz a morbimortalidade nesses pacientes.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

- Relatar dois casos de homozigose para a Doença de Fabry em dois pacientes com relação familiar atendidos pelo serviço público de saúde no município de Capelinha –MG e analisar as informações contidas em artigos científicos já publicados sobre a Doença de Fabry correlacionando-os com esses casos.

2.2 Objetivos Específicos

- Descrever o caso de dois pacientes da mesma família, homozigotos para a doença de Fabry;
- Avaliar o histórico familiar;
- Correlacionar o diagnóstico, cuidados e tratamento dos relatos de casos com o que se é preconizado atualmente;
- Evidenciar os tipos de tratamentos, exames, diagnósticos e intervenções feitas nas pacientes citadas nos relatos de casos.
- Comparar os sintomas apresentados pelos casos de homozigose com casos e trabalhos publicados.

3 METODOLOGIA

O raciocínio que será utilizado para o desenvolvimento do presente estudo associa-se à revisão literária tendo como referência dois casos clínicos da Doença de Fabry registrados em Capelinha/MG. Ambos partirão do modelo retrospectivo e descritivo de análise.

Para relatar tal patologia, as pacientes em questão foram orientadas quanto à realização do estudo e à confidencialidade das informações e, para isso, foi apresentado um termo de consentimento livre e esclarecido resguardando os seus direitos.

A primeira etapa dos estudos foi realizada através de pesquisas de trabalhos científicos, como artigos, relatos de casos e outras publicações que retratem este tema. As buscas se deram por meio do uso das plataformas *Scielo* e *Pubmed*, utilizando as palavras-chaves “Doença de Fabry”; Tratamento para a Doença de Fabry; “Fabry’s Disease”; “treatment for Fabry's disease”; “clinical Fabry's Disease”; “rare pathology disease Fabry”.

A segunda etapa constituiu o levantamento de dados que, por sua vez, foi obtido por meio de entrevista realizada com o médico responsável pelo caso; de revisão do prontuário; da anamnese; e dos exames físicos.

Os relatos de casos foram analisados considerando idade, sexo, descrição dos procedimentos realizados, tratamentos e a sintomatologia da doença. Depois de avaliados, realizou-se uma comparação dos dados relatados com os obtidos na literatura, observando se já houve algum caso semelhante e quais foram as abordagens aplicadas.

Após realizar a coleta de dados, comparações e avaliações dos casos retratados na literatura, verificou-se que as pacientes em questão estão recebendo condutas e tratamento adequados para suas patologias.

4 RELATOS DOS CASOS CLÍNICOS

4.1 Relato do Caso Clínico 1

Paciente do sexo feminino, 29 anos, moradora da cidade de Capelinha/MG. Foi diagnosticada com a Doença de Fabry há cinco anos. O diagnóstico se deu a partir da construção de um heredograma familiar, após a confirmação diagnóstica de DF em uma prima, que atualmente vive em São Paulo/SP. A partir de então houve uma busca ativa em sua família. Além do seu diagnóstico, foi confirmado o diagnóstico de seu pai, sua mãe, seus irmãos, entre outros familiares.

O diagnóstico foi feito por meio do estudo molecular do gene GLA, em março de 2015, realizado em todos os familiares com probabilidade de transmissão relacionada ao cromossomo X. Com esse exame, pôde-se averiguar a presença de uma dupla mutação para a paciente em questão, presença de duas variações patogênicas: Éxon 3 e Éxon 6, o que a caracteriza como homozigota para Doença de Fabry⁹.

Na época do diagnóstico apresentava diversos sinais e sintomas característicos da Doença de Fabry. Queixava-se de constantes acroparestesias, principalmente em mãos e pés, descrevendo-as como fortes dores em queimação, mialgia e intolerância ao calor. Apresentava, ainda, hipohidrose e fadiga, baixa tolerância à exercício físico e precordialgia aos esforços, ocasionalmente. Há relato

de hipoacusia, zumbidos em ambos ouvidos, vertigem ocasional, ansiedade, depressão, déficit de função executiva e sinais de síndrome demencial precoce.

A partir do diagnóstico, a paciente passou a ser acompanhada por equipe multidisciplinar formada por médico experiente no tratamento de DF, além de enfermeira, psiquiatra, psicóloga e geneticista. Foram solicitados exames para avaliar possível acometimento de órgãos alvo. Realizou-se, em dezembro de 2015, ecocardiograma transtorácico e exame de urina de 24 horas, a fim de analisar funções cardíacas e renais, respectivamente. Evidenciou-se uma discreta disfunção biventricular e nenhuma alteração relevante nas funções renais.

Solicitou-se, também, angiorressonância nuclear magnética do crânio, que evidenciou presença de microangiopatia de início precoce com tortuosidades de vasos cerebrais. Passou por avaliações com oftalmologista, que não identificou alterações. Passou pela avaliação da psiquiatria, em dezembro de 2017, que identificou um quadro de depressão.

Por queixas de dificuldade de memória, em julho de 2018, a paciente realizou exame neuropsicológico pela equipe de neurologia do hospital das clínicas da USP de Ribeirão Preto/SP, sendo constatado sinais importantes de déficit de função executiva e sinais de síndrome demencial precoce. Em outubro de 2018, paciente realizou exame de dosagem de vitamina B12 que apresentou uma baixa em relação ao seu valor de referência.

Em março de 2016 relata gravidez. Realizou pré-natal sem intercorrências e continuou com a TER de forma regular. O parto foi realizado no dia 16/02/2017, do tipo cesariana, devido apresentação pélvica. Foi realizado no recém-nascido, após nascer, coleta de sangue para diagnóstico de DF e o diagnóstico foi positivo para tal patologia.

O tratamento da paciente consiste em medidas não específicas e Terapia de Reposição Enzimática. Foi prescrito, no início do tratamento, Sertralina 75mg e Fluoxetina 20mg, a fim de controlar a depressão. Atualmente, trocou-se a Fluoxetina pela Duoflozetina, e a dose de Sertralina foi aumentada para 100mg.

Prescreveu-se, ainda, Vitamina B12, afinal foi evidenciado uma baixa em seu último exame. As doses seguiu um esquema, sendo que este iniciou com 1 ampola/dia (intramuscular) por uma semana, depois passou a ser 1 ampola/semana durante um mês, e, finalmente, 1 ampola/mês por quatro meses.

TRE foi iniciada em agosto de 2015 com Replagal® 1mg/ml (agalsidase alfa), conforme prescrição médica. A primeira infusão foi realizada na Fundação Hospitalar São Vicente de Paulo, em agosto de 2015, respeitando a dose de 0,2mg/kg, e ocorreu sem intercorrências. As demais infusões, que acontecem quinzenalmente, são realizadas no Centro de Infusão de Doenças Raras de Capelinha/MG. A paciente realiza as infusões regularmente, sem qualquer intercorrência ou efeito adverso.

Após o início da terapêutica apresentou melhora dos sintomas gastrintestinais, normalização da hipohidrose, melhora considerável da acroparestesia – queixa principal da paciente –, além da estabilização e melhora da função auditiva.

4.2 Relato do Caso Clínico 2

Paciente do sexo feminino, 15 anos, estudante, moradora da cidade de Capelinha/MG, diagnosticada com Doença de Fabry há cinco anos, a partir do mesmo heredograma familiar relatado no caso clínico 1.

O diagnóstico foi feito por meio do estudo molecular do gene GLA, em março de 2015, realizado em todos os familiares com probabilidade de transmissão relacionada ao cromossomo X. Com esse exame pode-se averiguar a presença de uma dupla mutação para a paciente em questão, presença das mesmas características hereditárias do caso clínico 1.

Na época do diagnóstico apresentava diversos sinais e sintomas característicos da Doença de Fabry. Queixava de constantes acroparestesias, principalmente em mãos e pés, descrevendo-as como fortes dores e queimação. Dor abdominal e náuseas também eram queixas comuns. Apresentava, ainda, hipohidrose e fadiga, com baixa tolerância ao exercício físico. Há relato de hipoacusia e zumbidos em ambos ouvidos, ansiedade, depressão e déficit de função executiva e sinais de síndrome demencial precoce.

A partir do diagnóstico, paciente passou a ser acompanhada por equipe multidisciplinar formada por médico experiente no tratamento de DF, assim como por enfermeira, psiquiatra, psicóloga e geneticista. Foram solicitados exames para avaliar possível acometimento de órgãos alvo. Realizou em dezembro de 2015 ecocardiograma transtorácico (sem alterações), a fim de analisar a função cardíaca.

Em maio de 2016 foi realizado exame de urina (EAS) que evidenciou glicosúria sendo sugestivo de Diabetes. Para um melhor detalhamento foi solicitado hemoglobina glicada que teve como resultado 4,8%, sendo o valor de referência < 5,7%. Descartou-se diabetes mellitus. Solicitou também razão proteína/creatinina (sem alterações) a fim de analisar função renal.

Em outubro e novembro de 2016 foi solicitado ressonância magnética do encéfalo que evidenciou raras lesões ovulares infracentimétricas na substância branca cerebral relacionada com microangiopatia/gliose, porém não se pôde

descartar a doença do substrato desmielinizantes. A ressonância magnética do coração evidenciou discreta disfunção biventricular para avaliar lesão em cérebro e coração.

Em 2018 foi solicitado exame de vitamina B12 que teve como resultado um valor inferior ao esperado. Ao EAS foi observado novamente uma glicosúria, porém, o exame de hemoglobina glicada não estava alterado. Em 2019, no exame de proteína 24h evidenciou uma proteinúria o que remete a uma lesão de órgão alvo, possível glomeruloesclerose segmentar focal. E o eletrocardiograma evidenciou um intervalo pr curto (menor que 120ms), característico dos pacientes portadores de doença de Fabry.

Em 2019 foi solicitado, novamente, exame de vitamina B12, que não estava alterado devido a reposição. A proteína 24h, novamente, encontrava-se alterada. Durante esses anos, a paciente foi acompanhada pelo médico oftalmologista que não identificou qualquer alteração. No entanto, pela avaliação da psiquiatra, identificou-se o quadro de depressão.

O tratamento da paciente consiste em medidas não específicas e Terapia de Reposição Enzimática. Foi prescrito Losartana 25mg, uma vez ao dia e reposição de vitamina B12, a fim de diminuir a excreção urinária de proteínas, retardar a progressão da doença renal e normalizar os níveis de vitamina B12. Foi prescrito também Sertralina 10mg – um comprimido à noite devido ao quadro de depressão.

A TRE foi iniciada em agosto de 2015 com Replagal® 1mg/ml (agalsidase alfa), conforme prescrição médica. A primeira infusão foi realizada na Fundação Hospitalar São Vicente de Paulo em agosto de 2015, respeitando a dose de 0,2mg/kg, e ocorreu sem intercorrências. As demais infusões, que acontecem quinzenalmente, são realizadas no Centro de Infusão de Doenças Raras de

Capelinha-MG. A paciente realiza as infusões regularmente, sem qualquer intercorrência ou efeito adverso.

Após o início da terapêutica apresentou melhora dos sintomas gastrintestinais, normalização da hipohidrose e melhora considerável da acroparestesia, queixa principal da paciente. Além de uma estabilização e melhora da função auditiva. No momento encontra-se em tratamento com psiquiatra e ainda apresenta sinais e sintomas de uma síndrome demencial precoce.

4.3 Síntese dos sintomas das pacientes

A fim de facilitar a compreensão dos casos 1 e 2, no Quadro 1 é possível verificar o resumo dos sintomas apresentados pelas pacientes.

Quadro 1 – Sintomas apresentados pelas pacientes diagnosticadas com a Doença de Fabry

Caso Clínico 1	Caso Clínico 2
Acroparestesias em mãos e pés	Acroparestesias em mãos e pés
Hipohidrose	Hipohidrose
Zumbido em ambos ouvidos	Zumbido
Fadiga	Fadiga
Demência precoce (sinais)	Demência precoce (sinais)
Baixa tolerância a exercícios físicos	Baixa tolerância a exercícios físicos
Precordialgia aos esforços	-
Depressão	Depressão
Vertigem	-
Ansiedade	Ansiedade
Déficit de função executiva	Déficit de função executiva
-	Dor abdominal
-	Náusea
-	Hipoacusia

Fonte: Conforme os relatos

5 DISCUSSÃO

Os sintomas e sinais clínicos da DF são heterogêneos e sutis, o que muitas vezes dificulta ou retarda o diagnóstico da doença. As estimativas apontam que os

homens podem levar, em média, 13,7 anos até a constatação, enquanto as mulheres podem demorar até 16,7¹⁰.

É importante ressaltar que os sintomas podem acometer diferentes órgãos sem que haja uma clara relação entre eles. É muito comum na manifestação inicial os pacientes procurarem vários médicos de especialidades diferentes, em resposta a uma tentativa de obter melhora. No entanto, na maioria das vezes, não são solucionados¹⁰.

A doença renal crônica (DRC) constitui, em geral, umas das causas de morte prematura no paciente com Fabry. Muitas vezes há necessidade de terapia renal substitutiva com hemodiálise e transplante dos rins^{10,11}. De qualquer modo, o paciente nestas condições devem ter a função renal monitorada cuidadosamente e periodicamente.

Na paciente do caso clínico 1 não foi evidenciado até o momento alterações significativas que sugerissem lesão dos rins. Já a paciente do caso clínico 2, mais jovem, apresenta um quadro de proteinúria – de acordo com o exame de proteína 24h realizado em 2019 – o que remete a uma lesão de órgão alvo, possível glomeruloesclerose segmentar focal, doença renal caracterizada por cicatrização (esclerose) e endurecimento de um segmento de alguns glomérulos renais.

As complicações cardiovasculares também constituem causas de morte prematura em pacientes com Fabry¹⁰. Neste âmbito, são comuns alterações no eletrocardiograma (ECG) como consequência de arritimas e do aumento do músculo cardíaco (hipertrofia do miocárdio)¹¹.

Conforme Ferreira¹², no caso da hipertrofia do miocárdio, a célula vai morrendo, haja vista que o depósito do endotélio vai promovendo a hipóxia crônica, sendo,

então, substituídas por fibrose. Quando o coração hipertrofia, a capacidade de conter sangue diminui.

Na paciente do caso clínico 1, não foi evidenciado uma possível lesão cardíaca, já na paciente do caso clínico 2 apresentou no exame de ressonância magnética do coração uma discreta disfunção biventricular. Através desse exame é possível determinar a viabilidade miocárdica, o que é de grande importância para a orientação e manejo destes pacientes, sobretudo na hipertrofia do ventrículo esquerdo – como anteriormente mencionado, um dos principais fatores de risco para a DF^{10,11}.

Frequentemente também são encontradas manifestações neurológicas em pacientes com Fabry, inclusive acidente vascular cerebral, resultando em eventos sérios¹³. Observa-se ainda que, nos indivíduos com o diagnóstico, os vasos cerebrais grandes e pequenos são afetados ^{12,13}.

Neste sentido, nota-se que o acidente vascular cerebral é a terceira complicação com ameaça potencial à vida na DF, juntamente com a insuficiência renal e envolvimento cardíaco¹⁰. Assim, se faz necessário o acompanhamento dessas pacientes com médico neurologista e, quando solicitado, seguimento para tratamento de problemas como acidentes vasculares cerebrais, ataques isquêmicos transitórios e de síndrome demencial de início precoce¹⁴.

A isquemia cerebral – falta de irrigação adequada do cérebro – leva a sintomas neurológicos, como descoordenação, dificuldade de deambulação, confusão mental, alterações demenciais¹⁴ – como é o caso das duas pacientes em questão – e até crises convulsivas. É importante ressaltar que lesões da substância branca são importantes achados precoces nos pacientes com essa patologia. Nos estudos de

caso em questão, observa-se alteração da substância branca na ressonância nuclear magnética, o que sugere as alterações demenciais precoces.

Assim como as manifestações vasculares cerebrais, os sintomas neurológicos periféricos no início da vida podem indicar DF – como acroparestesias, especialmente em mãos e pés, crises de dor em queimação ou lancinantes e hipohidrose - contribuem para a má movimentação e intolerância ao calor^{14,15}. Esses sintomas são comuns nos pacientes e podem ser observados também nas pacientes dos casos clínicos – Quadro 1.

Outras manifestações comuns aos portadores de Fabry e, por consequência, nas pacientes citadas, são alterações da sudorese – principalmente hipohidrose e anidrose, queixas gastrointestinais, dores abdominais, zumbidos e surdez^{3,4}. Com o uso da terapia enzimática essas pacientes tiveram uma melhora significativa da hipohidrose, reduzindo a frequência e a gravidade das manifestações gastrointestinais e estabilizando a melhora da função auditiva.

De acordo com Luna *et al.*⁶, a manifestação dos sintomas acima mencionados são clássicos em mulheres portadoras da Doença de Fabry. No entanto, conforme as pesquisas realizadas, não foram encontradas, especificamente, relatos que comprovassem ou refutassem os mesmos sinais em pacientes do sexo feminino que são homozigotos para DF. Ainda que, superficialmente, seja possível observar que não há diferença de sintomas entre elas, faz-se necessário aprofundar os estudos neste âmbito.

De qualquer forma, os pesquisadores supracitados afirmam que os sintomas, frequentemente, aparecem na adolescência – como no relato 2 –, mas podem ocorrer na terceira ou quarta década de idade. No caso de adolescentes, Larralde *et al.*⁶ evidencia a intolerância ao calor, as parestesias crônicas e dor acral e/ou

abdominal como sintomas comuns. Soares¹¹ acrescenta fadiga crônica e dificuldade de ganho de peso. Já para os indivíduos entre 30 e 49 anos esses sinais passam a prejudicar progressivamente sistemas como, por exemplo, o cardíaco, o renal e o cerebral. Alguns destes sintomas puderam ser percebidos nos relatos de caso em questão¹¹.

Um último aspecto relevante notado é que em ambas as pacientes, pode-se perceber que há um quadro significativo de demência precoce e uma baixa de vitamina B12. No entanto, ainda não há estudos suficientes que comprovem ou evidenciem que há uma relação entre esses quadros.

6 CONCLUSÃO

Por se tratar de um quadro com apresentações clínicas extremamente variáveis, a Doença de Fabry ainda se apresenta como um desafio para o diagnóstico. Se o paciente apresentar alguns sinais e sintomas clássicos de DF, sugere-se uma investigação abrangente, incluindo história familiar para excluir ou suspeitar de DF.

Na ausência de tratamento a expectativa de vida é reduzida em homens e mulheres e a doença progride inexoravelmente, levando à falência renal, doença cardíaca e múltiplos acidentes vasculares cerebrais.

A terapia de reposição enzimática é uma realidade no Brasil, capaz de mudar o curso da doença. Esse avanço na abordagem terapêutica tem sido de grande benefício aos pacientes portadores de DF, controlando tanto os sintomas agudos quanto o dano progressivo aos órgãos-alvo.

Por isso que a falta de informação não pode ser tão rara quanto a doença, é necessário que os médicos se inteirem mais sobre a patologia em questão para que

o diagnóstico precoce seja realizado e o paciente tenha a possibilidade de uma melhor qualidade de vida, uma vez que a incidência de DF vem aumentando e um número considerável de pacientes portadores desta patologia encontra-se em acompanhamento em clínicas de diálise ou ambulatórios de reumatologia (devido a falência renal e dores crônicas, respectivamente), e são diagnosticados tardiamente, quando a pesquisa diagnóstica já está se esgotando. Portanto, a compreensão da DF pelos profissionais de saúde do nosso país contribuiria para um maior número de diagnósticos, de forma mais precoce.

Concluindo, foram feitos importantes avanços no diagnóstico e tratamento da DF nas últimas décadas, mas ainda existem desafios a serem subjugados. A busca ativa de pacientes representa esperança no controle e diminuição da morbimortalidade da doença, por possibilitar abordagem precoce.

REFERÊNCIAS

- 1 Associação Brasileira de Pacientes Portadores da Doença de Fabry e seus Familiares –ABRAFF [homepage na internet]. O que é [acesso em 11 maio 2019].
- 2 Eng CM, Germain DP, Banikazemi M, Warnock DG, Wanner C, Hopkin RJ, et al. Fabry disease: Guidelines for the evaluation and management of multi-organ system involvement. *Genet Med*. 2006; 8(9): 539-548.
- 3 Thofehrn SPA. Avaliação da função renal e da proteinúria de 24 horas em pacientes portadores da Doença de Fabry, por 36 meses, com terapia de reposição da enzima agalsidase alfa: uma experiência brasileira. Porto Alegre. Dissertação de mestrado [Obtenção do título de Mestre em Ciências Médicas: Nefrologia] – Universidade Federal do Rio Grande do Sul; 2006.
- 4 Associação Brasileira de Pacientes Portadores da Doença de Fabry e seus Familiares –ABRAFF [homepage na internet]. História [acesso em 11 maio 2019].
- 5 Silva CAB. Doença de Fabry. *Revista Médica da Universidade Federal do Paraná*. 2014;1(1):23-30.
- 6 Boggio P, Luna P, Abad M, Larralde M. Doença de Fabry. *Anais Brasileiros de Dermatologia*. 2009;84(4):367-376.
- 7 Conitec [homepage na internet]. Alfa-agalsidase e beta-agalsidase como terapia de reposição enzimática na Doença de Fabry. [acesso em 01 jun 2019].
- 8 Cordeiro CA, Oréfica F, Lasmar EP, Santos HH, Valadares ER. Cornea verticillata - a clinical marker of Fabry disease: case report. *Arq Bras Oftalmol*. 2007;70(4):701-5.
- 9 Boggio Paula, Luna Paula Carolina, Abad María Eugenia, Larralde Margarita. Doença de Fabry. *An. Bras. Dermatol*. [Internet]. 2009 .
- 10 Yoshida,WB.Writing a case report [editorial]. *J Vasc Bras* 2007;6(2):112-113.
- 11 Soares PHQS; Doença de Fabry: a propósito de um caso. *Revista da Faculdade de Medicina de Teresópolis – Vol. 3 | N. 02*
- 12 Ferreira CM. Entrevista transcrita com o médico responsável pelos relatos de caso. 4 fls, 2020.
- 13 Trevisol F; Manfio A; Wagner G. Caso familiar com diagnóstico para doença de Fabry. *Rev Soc Bras Clin Med*. 2015 jul-set;13(3):190-3.
- 14 Silva CAB. Doença de Fabry. *Rev. Med. UFPR* 4(1): 23-30 Jan-mar/2017.
- 15 Miguel DSCG. Avaliação Genético-Molecular de pacientes com doença de Fabry em Hospital Universitário em Salvador/BA. Mestrado – Universidade Federal da Bahia. Faculdade de Medicina. 2013, 81 fls.

16 Larralde M, Boggio P, Amartino H, Chamoles N. Fabry disease: a study of 6 hemizygous men and 5 heterozygous women with emphasis on dermatologic manifestations. *Arch Dermatol.* 2004;140:1440-6.