



**UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA  
FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO  
EM MEDICINA E SAÚDE**



**DIEGO SANTANA CHAVES GERALDO MIGUEL**

**AVALIAÇÃO GENÉTICO-MOLECULAR  
DE PACIENTES COM DOENÇA DE FABRY  
EM HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DE SALVADOR, BAHIA**

**DISSERTAÇÃO DE MESTRADO**

Salvador  
2013

**DIEGO SANTANA CHAVES GERALDO MIGUEL**

**AVALIAÇÃO GENÉTICO-MOLECULAR  
DE PACIENTES COM DOENÇA DE FABRY  
EM HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DE SALVADOR, BAHIA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Medicina e Saúde, da Faculdade de Medicina da Bahia, Universidade Federal da Bahia, como requisito para a obtenção do grau de Mestre em Medicina e Saúde.

Orientadora: Profa. Dra. Maria Betania P. Toralles

Salvador  
2013

Miguel, Diego Santana Chaves Geraldo

M636 Avaliação genético-molecular de pacientes com doença de Fabry em hospital universitário de Salvador, Bahia /Diego Santana Chaves Geraldo Miguel. Salvador : D.S.C.G, Miguel, 2013.

72 f. : il.

Anexos.

Orientadora: Profª Drª Maria Betânia Pereira Toralles.

Dissertação (mestrado) - Universidade Federal da Bahia, Faculdade de Medicina da Bahia.

1. Doença de Fabry - Diagnóstico. 2. Angioceratoma corpóreo difuso. 3. Mutação. 4. Alfa-galactosidase. I. Toralles, Maria Betânia Pereira. II. Universidade Federal da Bahia. Faculdade de Medicina da Bahia. IV. Título.

CDU – 616-056.7

## COMISSÃO EXAMINADORA

**Prof. Dr. Crésio de Aragão Dantas Alves**

Doutor em Medicina e Saúde pela Universidade Federal da Bahia  
Professor Adjunto da Universidade Federal da Bahia, Brasil

**Profa. Maria Ermecília Almeida Melo**

Mestre em Medicina (Nefrologia) pela Universidade Federal de São Paulo  
Professora Assistente da Universidade Federal da Bahia, Brasil

**Profa. Dra. Milena Pereira Pondé**

Doutora em Saúde Pública pelo Instituto de Saúde Coletiva  
Professora Adjunta da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, Brasil

**Prof. Dr. Luis Fernando Fernandes Adan**

Doutor em Medicina e Saúde pela Universidade Federal da Bahia  
Professor Adjunto da Universidade Federal da Bahia, Brasil

## **AGRADECIMENTOS**

Ao meu pai, José Carlos Geraldo Miguel, a quem dedico este trabalho, pois me ensinou desde cedo que o conhecimento é o único tesouro que não nos pode ser roubado;

À Profa. Dra. Maria Betania Pereira Toralles, orientadora deste trabalho, pela atenção, estímulo e dedicação;

À minha esposa, Fernanda Rocha Paulo, por sua paciência e incentivo constante ao meu crescimento profissional;

Aos pacientes que se doaram gratuitamente para a produção de conhecimento científico.

“Toda a nossa ciência, comparada com a realidade, é primitiva e infantil – e, no entanto, é a coisa mais preciosa que temos.”

*Albert Einstein*

## LISTAS DE ABREVIATURAS E SIGLAS

<b>AINES</b>	Anti-inflamatório não-esteroidais
<b>AIT</b>	Acidente Isquêmico Transitório
<b>AK</b>	Angioqueratoma
<b>AR</b>	Artrite Reumatóide
<b>AVC</b>	Acidente Vascular Cerebral
<b>BRA</b>	Bloqueador dos Receptores da Angiotensina
<b>CEP</b>	Comitê de Ética em Pesquisa
<b>CNS</b>	<i>Central Nervous System</i>
<b>COM-HUPES</b>	Complexo Hospitalar Universitário Prof. Edgard Santos
<b>DAC</b>	Doença arterial coronariana
<b>DF</b>	Doença de Fabry
<b>DLD</b>	Doença Lisossômica de Depósito
<b>DNA</b>	Ácido Desoxirribonucléico
<b>EFDR</b>	Estágio Final da Doença Renal
<b>EIM</b>	Erro Inato do Metabolismo
<b>ERT</b>	<i>Enzyme Replacement Therapy</i>
<b>EUA</b>	Estados Unidos da América
<b>FD</b>	<i>Fabry Disease</i>
<b>FEF 25-75</b>	Fluxo Expiratório Forçado 25-75%
<b>FEV1</b>	Volume Expiratório Forçado em um segundo
<b>Gb3</b>	Globotriaosilceramida
<b>GI</b>	Gastrointestinais
<b>HAS</b>	Hipertensão arterial sistêmica
<b>HVE</b>	Hipertrofia do Ventrículo Esquerdo
<b>IAM</b>	Infarto Agudo do Miocárdio
<b>ICC</b>	Insuficiência Cardíaca Congestiva
<b>iECA</b>	Inibidor da Enzima Conversora da Angiotensina
<b>LES</b>	Lúpus Eritematoso Sistêmico
<b>MCS</b>	<i>Mental Component Score</i>
<b>MSSI</b>	<i>Mainz Severity Score Index</i>
<b>PCR</b>	<i>Polimerase Chain Reaction</i>
<b>RNM</b>	Ressonância Nuclear Magnética
<b>SF-36</b>	<i>Short Form - 36</i>
<b>SF-MQP</b>	Forma Reduzida do Questionário de McGill para Dor
<b>SNC</b>	Sistema Nervoso Central
<b>SNP</b>	Polimorfismo de um único nucleotídeo
<b>TRE</b>	Terapia de Reposição Enzimática
<b>UFBA</b>	Universidade Federal da Bahia
<b>VE</b>	Ventrículo Esquerdo
<b>VO2máx</b>	Volume Máximo de Oxigênio
<b>α-GAL</b>	α-Galactosidase A

## SUMÁRIO

1. Resumo em português e inglês .....	06
2. Introdução .....	09
3. Resultados .....	14
3.1. Artigo de Revisão 1 (Estratégias de Diagnóstico e Manejo da Doença de Fabry: Revisão da Literatura) .....	15
3.2. Artigo de Revisão 2 (Expressão clínica em mulheres portadoras de mutações causadoras da Doença de Fabry) .....	28
3.3. Artigo Original 1 (Molecular Analysis of GLA gene in Patients with Fabry Disease: Bahia-Brazil).....	49
4. Conclusão.....	59
5. Considerações Finais e Perspectivas de Estudos .....	61
6. Referências .....	63
7. Anexos.....	73
7.1. Anexo A – Questionário para coleta de dados .....	74
7.2. Anexo B – Aprovação do Comitê de Ética .....	75
7.3. Anexo C – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.....	76

## Resumos em Português e Inglês

---

## RESUMO

**INTRODUÇÃO:** A doença de Fabry (DF) é um erro inato do metabolismo dos glicoesfingolípídeos devido à deficiência da atividade da enzima  $\alpha$ -galactosidase A; é ligada ao cromossomo X e pacientes do sexo masculino geralmente apresentam sintomas clássicos. Não há mutações comuns para este gene; mais de 600 mutações já foram descritas no *Human Gene Mutation Database*.

**OBJETIVO:** O objetivo deste estudo é relatar todas as mutações e alterações polimórficas observadas nos membros de cinco famílias com a doença de Fabry do estado da Bahia-Brasil.

**MATERIAL E MÉTODOS:** Um total de 48 pacientes com suspeita de DF foi encaminhado para avaliação no Serviço de Genética Médica do Hospital Universitário Professor Edgard Santos durante o período de janeiro de 2009 a dezembro de 2011. Os 14 pacientes (06 homens/08 mulheres) com diagnóstico de Doença de Fabry envolvidos neste trabalho são acompanhados no Ambulatório de Erros Inatos do Metabolismo do Hospital Professor Edgard Santos - Universidade Federal da Bahia. Eles pertencem a cinco famílias (I, II, III, IV e V) não relacionadas. O gene *GLA* foi analisado através da amplificação por PCR (reação em cadeia da polimerase) e sequenciamento de ambas as cadeias de DNA de toda a região codificadora e de regiões nas junções entre éxons e íntrons. Para todos os pacientes do sexo masculino e alguns do sexo feminino foi realizada a medida da atividade da enzima  $\alpha$ -galactosidase em gota de sangue seca através da espectrometria de massa em tandem.

**RESULTADOS:** Quatro diferentes mutações causadoras de DF foram encontradas e todas elas já foram relatadas previamente. Duas das cinco famílias compartilham a mesma mutação (p.A156D). Nas famílias I e V (ambas com mutação p.A156D) foi encontrado o mesmo polimorfismo (c.1000-22C> T), mas uma outra diferente variação foi encontrada apenas na Família I.

**DISCUSSÃO:** Apesar do pequeno número de pacientes envolvidos neste estudo, este trabalho é o mais completo em análise de polimorfismos do gene *GLA*, incluindo todos os pacientes diagnosticados com a doença de Fabry do estado da Bahia-Brasil. A análise de alterações polimórficas sugere que duas das cinco famílias têm uma mesma origem ancestral. Mais estudos para avaliar esta hipótese estão ocorrendo neste momento, através da análise de haplótipos.

## ABSTRACT

**INTRODUCTION:** Fabry disease is an inborn error of metabolism of glycosphingolipids due to the deficiency of alfa-galactosidase A. Fabry disease is an X-linked disorder and male patients usually present with classical symptoms. There are no common mutations for this gene; more than 600 mutations were already described in the Human Gene Mutation Database. **OBJECTIVE:** The aim of this study is report all of the mutations and polymorphic alterations observed in members of five families with Fabry disease from state of Bahia-Brazil. **MATERIAL AND METHODS:** A total of 48 patients were referred for evaluation at the Medical Genetics Service, Professor Edgard Santos University Hospital during the period January 2009 to December 2011. The 14 Fabry patients are seen at the outpatient clinic for Inborn Errors of Metabolism of the Prof. Edgard Santos Hospital – Federal University of Bahia. They belong to five unrelated families. The GLA gene was analyzed by PCR amplification and sequencing of both DNA strands of the entire coding region and the highly conserved exon-intron splice junctions. For all male patients and some female, the measurement of activity of alpha-galactosidase enzyme in dried blood spot by tandem mass spectrometry was performed. **RESULTS:** Four different causative mutations were found and all of them have already been reported. Two of five families shared the same mutation (p.A156D). On the families I and V (both with p.A156D mutation) was found the same SNP (c.1000-22C>T), but another different SNP was found only on Family I. **DISCUSSION:** Despite the small number of patients evolved, this study is the first and probably the most complete in analysis of polymorphisms of the gene GLA including all diagnosed patients with Fabry Disease from the state of Bahia-Brazil. The analysis of Polymorphic sites suggests that two of the five families have one same ancestral origin. More studies about that are ongoing right now to evaluate this hypothesis, by haplotype analysis.

# Introdução

---

## INTRODUÇÃO

A doença de Fabry (também conhecida como Anderson-Fabry) é uma grave doença de depósito lisossômico (DLD), progressiva e potencialmente fatal causada pela deficiência ou ausência de uma enzima lisossômica, a  $\alpha$ -galactosidase A ( $\alpha$ -GAL). Mais de 600 mutações já foram descritas no gene *GLA*. A maioria delas é “particular”, ou seja, a ocorrência da mutação está restrita a uma determinada família no mundo. A incidência estimada da Doença de Fabry de acordo com um relatório australiano é de um caso em 117.000 nascidos vivos; o que a torna uma doença rara e, muitas vezes, negligenciada. O pequeno número de casos no mundo, aliado à dificuldade na elaboração de um tratamento efetivo, são fatores limitantes para o aumento das pesquisas em busca de um tratamento específico ou mesmo de uma eventual cura para essa enfermidade.

Muitos pacientes com a doença de Fabry são diagnosticados incorretamente e podem ter consultados diferentes especialistas antes da obtenção de um diagnóstico preciso. Em ambos os sexos, cerca de 12 anos decorrem entre o início dos sintomas e o estabelecimento do diagnóstico. Na ausência de tratamento, a expectativa de vida geralmente é reduzida em 20 anos nas pessoas do sexo masculino e em 15 anos nos indivíduos do sexo feminino, com a morte usualmente devido à falência renal, doença cardíaca ou acidente vascular cerebral.

A deficiência de  $\alpha$ -galactosidase A nos lisossomos de pacientes com a doença de Fabry resulta no acúmulo progressivo do glicosíngolípido, globotriaosilceramida (Gb3), nas células de muitos sistemas orgânicos, inclusive nas células epiteliais renais tubulares e glomerulares, células miocárdicas e fibroblastos valvulares, neurônios dos gânglios da raiz dorsal e no sistema nervoso autônomo, bem como nas células vasculares endoteliais e da musculatura lisa. Isso leva a uma ampla gama de sintomas em muitos órgãos, inclusive coração, rins, cérebro e pele, levando, muitas vezes, a graves manifestações em um ou mais sistemas e, finalmente, à morte do paciente. A doença de Fabry é de natureza progressiva. Além disso, a apresentação clínica é heterogênea, com o histórico natural da doença variando significativamente entre os pacientes.

Apesar da Doença de Fabry possuir herança ligada ao cromossomo X, as mulheres heterozigotas são frequentemente afetadas, mas a gravidade dos sintomas é mais variável e tendem a surgir mais tardiamente do que nos homens. A explicação biológica para as manifestações clínicas observadas nas mulheres ainda não está completamente esclarecida. Acredita-se que a inativação randômica do cromossomo X (Lyonização) seja a melhor resposta; onde algumas células do corpo expressam o alelo normal, enquanto as outras expressam o alelo mutado.

Ao longo dos últimos cinco anos, o interesse na Doença de Fabry tem aumentado graças ao surgimento da terapia de reposição enzimática. Várias pesquisas têm demonstrado que as preparações farmacológicas disponíveis melhoram o quadro clínico neurológico, cardíaco e renal, bem como a qualidade de vida. Diante da possibilidade de tratamento da doença de Fabry com reposição enzimática e dos resultados positivos, sugere-se que, se a doença de Fabry for diagnosticada mais precocemente e o tratamento prontamente instituído, então, a morbidade e mortalidade a longo prazo podem ser reduzidas. Este é o primeiro estudo realizado em pacientes encaminhados ao Serviço de Genética Médica do Complexo Hospitalar Universitário Professor Edgard Santos – Universidade Federal da Bahia por apresentarem dois ou mais sinais ou sintomas sugestivos da Doença de Fabry para avaliação genotípica. Com isso, surge a necessidade de conhecermos as características e as correlações entre o genótipo e o fenótipo dessa doença no nosso meio.

# Objetivos

---

## **OBJETIVO PRINCIPAL**

Descrever todas as mutações encontradas na sequência de nucleotídeos das regiões codificantes do gene *GLA* dos pacientes com Doença de Fabry em acompanhamento no Ambulatório de Erros Inatos do Metabolismo do Serviço de Genética Médica do Complexo Hospitalar Professor Edgard Santos – Universidade Federal da Bahia

## **OBJETIVOS SECUNDÁRIOS**

- Identificar polimorfismos e mutações que possam demonstrar prováveis origens comuns entre os alelos observados nas famílias estudadas.
- Relacionar as alterações encontradas no gene *GLA* com a expressividade clínica apresentada pelos pacientes acompanhados.

# Resultados

---

# Artigo de Revisão 1

---

## **Estratégias de Diagnóstico e Manejo da Doença de Fabry: Revisão da Literatura**

Este Artigo será submetido à Revista de Ciências Médicas e Biológicas.

## **Estratégias de Diagnóstico e Manejo da Doença de Fabry: Revisão da Literatura**

Miguel, Diego Santana Chaves Geraldo & Toralles, Maria Betânia Pereira

Serviço de Genética Médica – Centro de tratamento da Doença de Fabry  
Complexo Hospitalar Professor Edgard Santos – Universidade Federal da Bahia

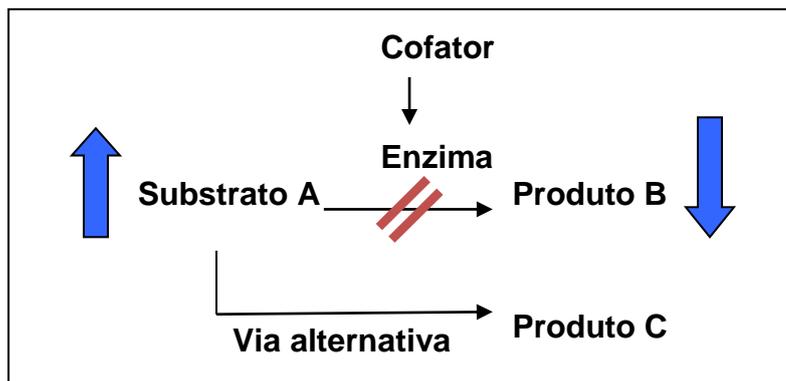
### **INTRODUÇÃO**

Os erros inatos do metabolismo são desordens essencialmente genéticas, que se caracterizam pelo funcionamento anormal de uma rota metabólica, decorrentes da deficiência na síntese, degradação, transporte ou armazenamento de moléculas em um organismo (figura 1). O termo *Erro Inato do Metabolismo (EIM)* foi sugerido pela primeira vez por Garrod, em 1909 [5]. Alguns estudos demonstram incidência acumulada de 01 afetado em cada 1.500 nascidos vivos. A maioria das doenças metabólicas é herdada de modo autossômico recessivo ou ligado ao X, entretanto existem raros exemplos transmitidos de forma autossômica dominante ou mitocondrial. Dentre as patologias genéticas, os EIMs formam o grupo que possui o maior número de desordens com terapia específica e que apresentam boa resposta clínica ao tratamento adequado. Por esta razão e pela característica progressiva de alguns EIMs, o diagnóstico precoce destas condições torna-se imprescindível para diminuir morbidade e mortalidade. Este fato reforça a grande importância de incluir cada vez mais um número maior de EIM nos programas de Triagem neonatal [19].

As doenças lisossômicas de depósito (DLDs) compreendem um grupo de erros inatos do metabolismo caracterizados pelo inapropriado acúmulo de lipídeos nos lisossomos devido a específicas deficiências enzimáticas. Individualmente, assim como qualquer EIM, as DLDs são raras, entretanto, possuem incidência acumulada em torno de 01 indivíduo afetado em cada 7000-8000 nascidos vivos [17]. Em 1882, a doença de Gaucher foi a primeira destas doenças a ser descrita. A doença de Fabry foi relatada 16 anos depois em 1898, simultaneamente e independentemente, pelos médicos Johannes Fabry e William Anderson. A maioria das DLDs é caracterizada pelo curso progressivo e comprometimento multissistêmico, frequentemente resultando em manifestações graves e morte

prematura. A compreensão constante e progressiva dos mecanismos fisiopatológicos das DLDs resultou no surgimento de algumas possibilidades de tratamento, como a Terapia de Reposição Enzimática, cujo principal objetivo é modificar a história natural progressiva destas desordens metabólicas [27].

**Figura 1 – Modelo de Deficiência da Atividade Enzimática\***



\*A manifestação clínica dos EIMs decorre do acúmulo do substrato (A) e/ou deficiência do produto (B) da reação, secundários à deficiência da enzima envolvida e/ou de seu cofator. Em muitos casos, há o desvio para uma rota alternativa e o produto desta rota (C) poderá ser o responsável pelos danos metabólicos. Retirado de Miguel, DSCG et al; 2010.

## **METODOLOGIA**

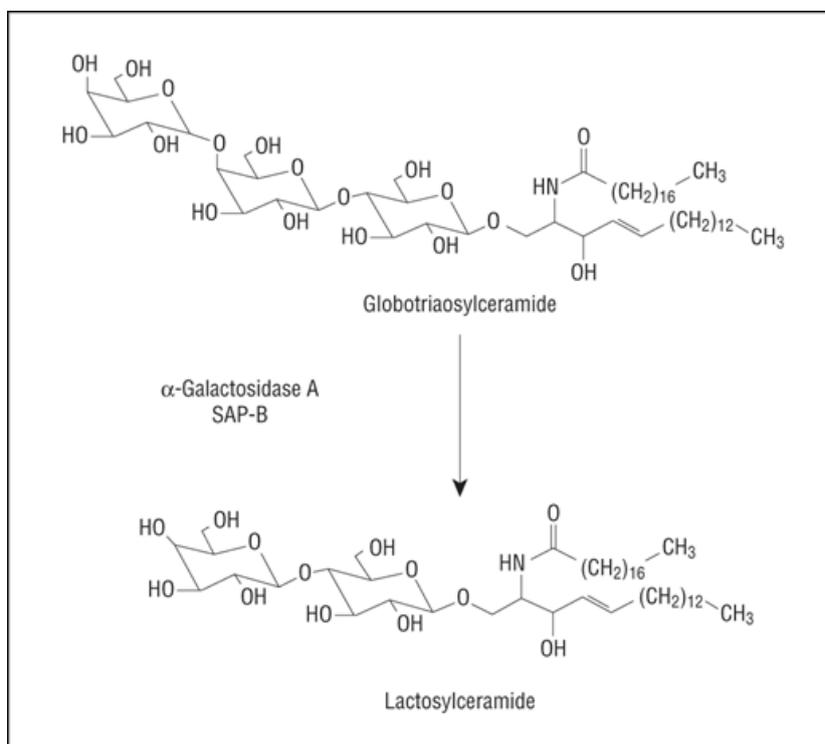
Foi realizada uma revisão da literatura através do site do Pubmed: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed> no dia 09/09/2010. Foram utilizadas na busca as seguintes palavras chave: “Fabry disease”, “diagnose” e “treatment”. Foram encontrados 643 artigos científicos, 183 deles eram revisões, 141 haviam sido publicados nos últimos 10 anos. Ao buscar os ensaios clínicos publicados nos últimos 10 anos, utilizando o mesmo modo de busca, foram encontrados mais 11 artigos. Do total de 152 artigos, apenas 27 foram selecionados para compor este trabalho devido a sua relevância e impacto sobre a tentativa de padronização do diagnóstico e tratamento da Doença de Fabry.

## RESULTADOS

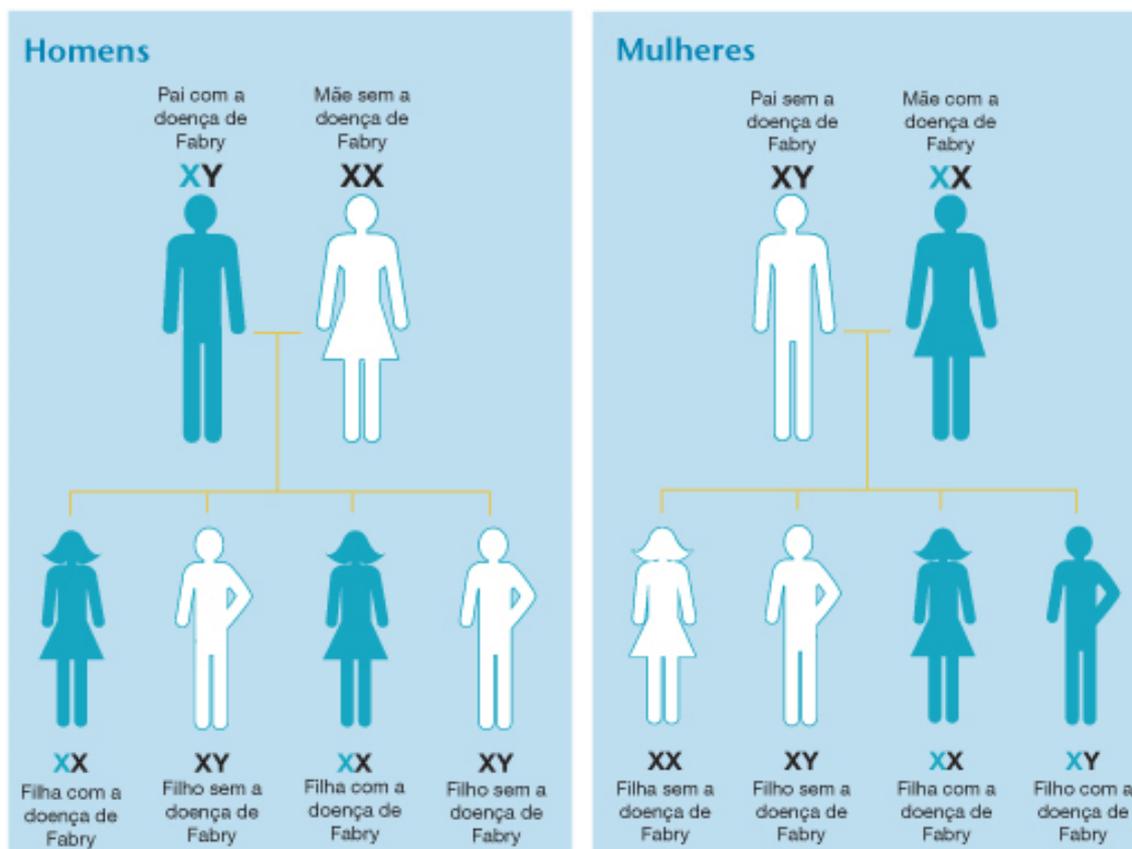
### Doença de Fabry

Inicialmente descrita como *angiokeratoma corporis diffusum*, a doença de Fabry (DF) é caracterizada pela deficiência da atividade da enzima  $\alpha$ -galactosidase A. Esta proteína é responsável pela degradação de glicoesfingolípídeos, portanto sua inatividade resulta no acúmulo plasmático e lisossômico de globotriosilceramida (Gb3) (figura 2) [6]. O gene que codifica esta enzima é conhecido como *GLA* localizado na região Xq22.1, portanto a DF possui hereditariedade ligada ao cromossomo X (figura 3) [5]. É considerada uma condição pan-étnica, com uma frequência estimada em torno de 1:117.000 indivíduos [11]. O depósito de Gb3 nos lisossomos do endotélio vascular é o principal mecanismo fisiopatológico responsável pelas manifestações clínicas descritas abaixo. Esta microangiopatia da DF afeta principalmente os rins, o coração, o sistema nervoso e a pele [1,2,21].

**Figura 2. Demonstração da função da alfa-galactosidase A.**



**Figura 3. Possibilidades de herança da Doença de Fabry.**



Dados de uma coorte europeia de pacientes com doença de Fabry (>800 afetados) mostram um atraso entre o início dos sintomas e o diagnóstico de  $12,2 \pm 13,0$  anos para os homens e  $12,4 \pm 15,0$  anos para as mulheres [1]. Homens afetados (hemizigotos) geralmente apresentam a forma clássica; enquanto que as mulheres portadoras de uma mutação (heterozigotas) podem ainda ser assintomáticas ou apresentar uma forma atenuada ou intermediária da doença de Fabry [4,14]. É uma patologia progressiva, multissistêmica; entretanto as complicações cardíacas, renais e em sistema nervoso central são as principais responsáveis pela morbi-mortalidade e pela redução da qualidade de vida dos pacientes. Nos homens, as manifestações clínicas iniciam-se na infância ou adolescência com o aparecimento de angioqueratomas, hipohidrose e crises álgicas em extremidades e/ou abdômen. A DF é uma das raras entidades clínicas que apresentam alteração ocular conhecida como *cornea verticillata* [1]. A tabela 1 enumera os principais sinais e sintomas apresentados pelos pacientes afetados.

**Tabela 1. Principais manifestações clínicas ao longo da vida**

FASE DE INÍCIO		SINAIS e SINTOMAS
<b>Vida Adulta</b>	<b>Adolescência</b>	<b>Infância</b>

Adaptado de A. Mehta et al. 2010

Várias iniciativas têm sido desenvolvidas no mundo todo na tentativa de estudar a prevalência da doença de Fabry em pacientes de risco (com insuficiência renal crônica, cardiopatas ou com problemas cerebrovasculares). Em renais crônicos, Nakao e cols. estudaram atividade plasmática de  $\alpha$ -GAL em 514 pacientes do sexo masculino em programa de diálise no Japão, cuja etiologia da insuficiência renal não estava esclarecida, e encontraram 6 pacientes (1,2%) com deficiência enzimática. Barros E, et al. [2] estudaram 808 pacientes do sexo masculino em hemodiálise no estado do Rio Grande do Sul e encontraram 02 pacientes com doença de Fabry (0,25% de prevalência). 0,22% foi a prevalência encontrada na Holanda (somente homens) [10] e 0,20% na Áustria e República Checa (em ambos os sexos) [11,12]. Embora a prevalência da doença de Fabry seja baixa, programas de triagem envolvendo pacientes com doença renal crônica em fase avançada permitem identificação precoce de membros da família que podem se beneficiar de terapia

específica. Rolfs A. et al. [13] estudaram a prevalência de doença de Fabry em 721 pacientes adultos que tiveram um quadro de AVC agudo durante os anos de 2001 e 2004. Encontraram uma prevalência de doença de Fabry de 4.9% em homens e 2.4% em mulheres. Um estudo multicêntrico foi conduzido na Europa para avaliar a prevalência de Fabry em 1386 pacientes adultos com cardiomiopatia hipertrófica e observou a presença de mutações causadoras da doença de Fabry em 0,5% (sete pacientes) da amostra estudada.

### Diagnóstico

A diferença entre homens e mulheres afetados pela Doença de Fabry também é observada no momento da confirmação diagnóstica laboratorial. O diagnóstico definitivo de hemizigotos com suspeita clínica de doença de Fabry pode ser confirmado através da demonstração da atividade deficiente da  $\alpha$ -galactosidase A em plasma, fibroblastos ou leucócitos [9]. As mulheres heterozigotas, entretanto, podem apresentar atividade enzimática normal; sendo necessário, portanto, confirmação diagnóstica através da detecção de uma mutação causadora da DF através da análise molecular (tabela 2). O diagnóstico molecular é efetivo em virtualmente todos os casos suspeitos, desde que a mutação da família seja já conhecida [13]. A quantificação do Gb3 em plasma ou em urina é um auxiliar importante em alguns casos que permanecem duvidosos após medida da atividade enzimática e análise molecular [12,18].

**Tabela 2. Métodos para o diagnóstico da Doença de Fabry.**

<b>SEXO</b>	<b>MÉTODO PARA O DIAGNÓSTICO</b>
<b>Homens (Hemizigotos)</b>	Atividade deficiente da $\alpha$ -galactosidase A plasmática e/ou Detecção de mutação causadora da Doença de Fabry
<b>Mulheres (Heterozigotos)</b>	Detecção de mutação causadora da Doença de Fabry

Adaptada de A. Mehta; 2010.

## Tratamento

O manejo do paciente com doença de Fabry é composto atualmente pela reposição específica da enzima deficiente (terapia de reposição enzimática – TRE) e pela terapia adjuvante das complicações desta condição. O rigoroso controle da dor, da hipertensão, da dislipidemia, do tabagismo ou de quaisquer outros fatores de risco cardiovascular ou renal torna imprescindível o acompanhamento multiprofissional [15]. Avaliações periódicas com Nefrologista, Cardiologista e Neurologista são indispensáveis, pois o tratamento das complicações nos respectivos sistemas não difere do oferecido à população em geral e segue os consensos atuais. Para uma parte dos pacientes é orientado o uso de inibidores da enzima conversora da angiotensina no tratamento da proteinúria (tabela 3); assim como o uso de antiarrítmicos e/ou anticoagulantes em arritmias cardíacas [16]. Com base nos dados acima, podemos afirmar que o esquema terapêutico do paciente com doença de Fabry é bastante variável e dependente da gravidade da expressividade clínica. A participação do Geneticista na equipe é fundamental na análise dos resultados laboratoriais obtidos, na realização de um adequado aconselhamento genético e na identificação de familiares em risco [1].

A TRE para doença de Fabry tornou-se disponível na Europa em 2001 com os dois produtos, agalsidase alfa (Replagal®, Shire HGT Inc) e agalsidase beta (Fabrazyme®, Genzyme Corp.) e atualmente são comercializados em vários países do mundo [15]. Na Bahia, 06 pacientes com DF estão recebendo regularmente a TRE. As doses preconizadas nas infusões quinzenais das duas medicações são diferentes: Replagal® – 0,2mg/kg/dose e o Fabrazyme® – 1,0mg/kg/dose. Os ensaios clínicos iniciais das terapias de reposição enzimática mostraram após seis meses de tratamento significativa redução das crises dolorosas (acroparestesias) e do Gb3 plasmático; melhora da qualidade de vida, da condução cardíaca e da função e estrutura renal [3,8]. Estudos recentes com grande número de pacientes, os quais compararam a eficácia das duas drogas atualmente comercializadas entre si, não encontraram diferenças nos desfechos clínicos observados. Além disso, tais estudos demonstraram significativa redução

da massa ventricular esquerda e estabilização da função renal com o tratamento em longo prazo [10,22,23,25,26].

**Tabela 3. Terapia adjuvante das principais manifestações clínicas.**

<b>MANIFESTAÇÕES</b>	<b>TERAPIA ADJUVANTE</b>
<b>Comprometimento Renal</b>	Inibidores da Enzima Conversora Angiotensina (iECA) e/ou Bloqueadores de Receptores da Angiotensina (BRA)  Transplante Renal
<b>Comprometimento Cardiovascular</b>	Diuréticos, iECA, BRA, Beta-bloqueadores, Antiarrítmicos  Marcapasso, Cardioversor Implantável,  Transplante Cardíaco
<b>Comprometimento Cerebrovascular</b>	Aspirina e Antiplaquetários
<b>Comprometimento Gastrointestinal</b>	Metoclopramida  Bloqueadores H2
<b>Dor Neuropática</b>	Fenitoína, Carbamazepina, Gabapentina, antidepressivos Tricíclicos e Topiramato

Adaptado de A. Mehta et al. 2010

Escalas de mensuração da gravidade da Doença de Fabry, como a Mainz Severity Score Index (MSSI), têm mostrado reduções gerais em seus escores após o primeiro ano de TRE. Em 51 adultos com doença de Fabry em estágio considerado avançado, a TRE mostrou-se eficaz em atrasar por 18,4 meses a ocorrência do primeiro evento clínico (comprometimento da função renal, cardíaca, cerebrovascular ou morte), quando comparada com o grupo placebo. Outros estudos sugerem a existência de um ponto de corte no estadiamento de gravidade da doença, onde a TRE não parece mais ter eficácia, principalmente quando foi analisado o comprometimento renal. Tal afirmação pareceu inválida quando foi avaliada a resposta da TRE sobre as crises dolorosas; pois, todos os

pacientes, independentemente da gravidade, parecem ter melhora significativa com a terapia, influenciando diretamente a qualidade de vida deles [15].

### **Perspectivas**

Algumas novas possibilidades de tratamento para doença de Fabry estão sob investigação, usadas isoladamente ou em associação com a Terapia de Reposição Enzimática já existente. Pode-se citar, dentre as opções em potencial, o uso de chaperonas moleculares, a terapia de redução do substrato, a terapia gênica e as modificações estruturais das enzimas recombinantes utilizadas atualmente, facilitando a sua penetração, por exemplo, na barreira hematoencefálica [1]. O desconforto de infusões intravenosas quinzenais da TRE pode ser significativo na vida dos pacientes. A terapia domiciliar pode ajudar a reduzir tal impacto, além de desafogar os centros de referência, trazendo um aumento da satisfação dos pacientes e uma redução dos custos com o tratamento [7,20,24].

### **CONCLUSÃO**

A grande maioria dos pacientes relata um árduo período até a confirmação da Doença de Fabry, onde seus sintomas foram subvalorizados ou confundidos com as mais variadas hipóteses diagnósticas: reumatológicas, neurológicas e, até mesmo, psiquiátricas. É perceptível a falta de informações sobre esta patologia entre os especialistas que foram consultados durante este período até o diagnóstico. A educação continuada é capaz de mudar esta realidade e minimizar este tempo perdido. A identificação precoce dos afetados favorece a instituição do manejo disponível em indivíduos oligossintomáticos ou em estágio inicial desta desordem, modificando a história natural da doença e melhorando a qualidade de vida de forma mais significativa.

## Referências

1. Atul Mehta, Michael Beck and Gere Sunder-Plassmann. Fabry disease: Perspectives from 5 years of FOS. ISBN 1-903539-03-X, *Oxford PharmaGenesis Ltd*, 2006.
2. Barros E, et al. Screening for Fabry Disease in Brazilian Hemodialysis Patients. *ASN*, SanDiego, CA, USA, Oct 2006.
3. Beck M, Ricci R, Widmer U, Dehout F, de Lorenzo AG, Kampmann C, Linhart A, Sunder-Plassmann G, Houge G, Ramaswami U, Gal A, Mehta A. Fabry disease: overall effects of agalsidase alfa treatment. *Eur J Clin Invest*. 2004; 34:838-44.
4. Branton MH, Schiffmann R, Sabnis SG, Murray GJ, Quirk JM, Altarescu G, et al. Natural history of Fabry renal disease: influence of alpha-galactosidase A activity and genetic mutations on clinical course. *Medicine* 2002; 81:122–38.
5. Desnick RJ, Ioannou YA, Eng CM. Alpha-galactosidase A deficiency. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, eds, *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*. New York, McGraw-Hill, 2001:37–74.
6. Germain DP. Fabry disease. *Orphanet J Rare Dis*, 2010. in press.
7. Gold KF, Pastores GM, Botteman MF, Yeh JM, Sweeney S, Aliski W, et al. Quality of life of patients with Fabry disease. *Qual Life Res*, 2002; 11:317–27.
8. Hoffmann B, Garcia de Lorenzo A, Mehta A, Beck M, Widmer U, et al. Effects of enzyme replacement therapy on pain and health related quality of life in patients with Fabry disease: data from FOS (Fabry Outcome Survey). *J Med Genet*, 2005; 42:247–52.
9. Hughes DA, Ramaswami U, Elliott P, Deegan P, Lee P, Waldek S, et al. Guidelines for the diagnosis and management of Anderson-Fabry disease. 2005.
10. Komamura K, Higashi M, Yamada N. Improvement of cardiac hypertrophy and ventricular function in a man with Fabry disease by treatment with recombinant alpha-galactosidase A. *Heart*, 2004; 90: 617.

11. Kotanko P, Kramar R, Devrnja D et al. Results of a nationwide screening for Anderson-Fabry disease among dialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 1323-1329.
12. Linthorst G, Hollak C, Korevaar J et al. Alpha-Galactosidase A deficiency in Dutch patients on dialysis: a critical appraisal of screening for Fabry disease. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 1581-1584.
13. Linthorst GE, Poorthuis BJ, Hollak CE. Enzyme activity for determination of presence of Fabry disease in women results in 40% false-negative results. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51:2082.
14. 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; 38:750–60.
15. Mehta A, Beck M, Eyskens F, Feliciani C, Kantola I, Ramaswami U, et al. Fabry disease: a review of current management strategies. *QJM* 2010; 103: 641-59.
16. Mehta A. New developments in the management of Anderson-Fabry disease. *Q J Med* 2002; 95:647–53.
17. Meikle PJ, Hopwood JJ, Clague AE, Carey WF. Prevalence of lysosomal storage disorders. *JAMA* 1999;281:249–54
18. Merta M, Reiterova J, Ledvinova J et al. A nationwide blood spot screening study for Fabry disease in the Czech Republic haemodialysis patient population. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22: 179-186.
19. Miguel, DSCG et al. Chapter: 31.3 Erros inatos do Metabolismo in *Pediatria: Consulta Rápida*. Artmed, 2010. Págs: 543-554.
20. Miners AH, Holmes A, Sherr L, Jenkinson C, MacDermot KD. Assessment of health-related quality-of-life in males with Anderson Fabry Disease before therapeutic intervention. *Qual Life Res* 2002; 11:127–33.
21. Ramaswami U, Whybra C, Parini R, Pintos-Morell G, Mehta A, Sunder-Plassmann G, Widmer U, Beck M. Clinical manifestations of the Fabry disease in children: Data from the Fabry Outcome Survey. *Acta Paediatr* 2006; 95:86–92.

22. Schaefer RM, Tytki-Szymanska A, Hilz MJ. Enzyme replacement therapy for Fabry disease: a systematic review of available evidence. *Drugs* 2009; 69:2179–203.
23. Schiffmann R, Kopp JB, Austin HA 3rd, Sabnis S, Moore DF, Weibel T, et al. Enzyme replacement therapy in Fabry disease: a randomized controlled trial. *J Am Med Assoc* 2001; 285:2743–9.
24. Schiffmann R, Ries M, Timmons M, Flaherty JT, Brady RO. Long-term therapy with agalsidase alfa for Fabry disease: safety and effects on renal function in a home infusion setting. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21:345–54.
25. Sirrs SM, West ML, Flowerdue G, Lemoine K, Bichet D, Casey R, et al. The Canadian Fabry Disease Initiative: a randomized controlled trial of agalsidase therapy in Fabry disease. *Mol Genet Metab* 2009; 98:2.
26. Spinelli L, Pisani A, Sabbatini M, Petretta M, Andreucci MV, Procaccini D, Lo Surdo N, Federico S, Cianciaruso B. Enzyme replacement therapy with agalsidase beta improves cardiac involvement in Fabry's disease. *Clin Genet*. 2004;66:158-65.
27. Zarate YA, Hopkin RJ. Lysosomal storage disease 3: Fabry's disease. *Lancet* 2008; 372:1427–5.

## Artigo de Revisão 2

---

### **Expressão clínica em mulheres portadoras de mutações causadoras da Doença de Fabry**

Este artigo foi baseado no Trabalho de Conclusão de Curso apresentando pela aluna de Iniciação Científica *Clarissa Gobetti Correia* – Integrante do Grupo de Pesquisa em Fabry – e será submetido ao *Brazilian Journal of Genetics*.

## **Expressão clínica em mulheres portadoras de mutações causadoras da Doença de Fabry**

**Correia, C. G.; Miguel, D. S. C. G.; Toralles, M. B. P.**

Serviço de Genética Médica – Hospital Universitário Prof. Edgard Santos/UFBA

### **RESUMO**

**INTRODUÇÃO:** A doença de Fabry (DF), descrita em 1898, é um erro inato do metabolismo, com padrão de herança ligado ao cromossomo X, devido a mutações no gene *GLA*. Ainda não foi demonstrada claramente nenhuma relação genótipo-fenótipo, mas sugere-se que pacientes sem nenhuma atividade residual da enzima  $\alpha$ -Galactosidase A sofreriam manifestações clínicas precocemente. O diagnóstico da DF é difícil, haja vista as expressões heterogêneas da doença e os fenótipos de instalação tardia. O objetivo deste trabalho é descrever o que há na literatura médica sobre as manifestações clínicas da DF em heterozigotas. **METODOLOGIA:** Foi realizada revisão da literatura dos últimos 10 anos através do Pubmed. As palavras chave utilizadas na busca foram “Fabry disease”, “manifestations” e “carriers”. Foram selecionados apenas artigos científicos em inglês e português. **RESULTADOS:** Vários estudos tem mostrado que a maioria das heterozigotas apresenta manifestações clínicas semelhantes aos homens, algumas com prevalências tão altas que alcançam 91% da amostra estudada. Dados mostram que apenas a inativação seletiva do X não explica o grande acometimento clínico das portadoras e nem ajuda a prever o fenótipo. Ainda não existem diretrizes sobre quando iniciar o tratamento em portadoras de DF. Estudos sugerem que deveriam ser tratadas as pacientes que apresentam: comprometimento em SNC, acroparestesia refratária à tratamento, hipertrofia ventricular esquerda grave ou disfunção valvar que altere a estabilidade hemodinâmica, taxa de filtração glomerular menor que 80ml/min/1,73m<sup>2</sup> ou proteinúria refratária à terapia farmacológica. **CONCLUSÃO:** Apesar de rara, a Doença de Fabry causa importante acometimento sistêmico, tanto nos hemizigotos quanto nas heterozigotas. Assim, deve-se estar atento a seus sinais e sintomas, a fim de diagnosticá-la precocemente, já que o tratamento pode impedir a progressão da doença. Mais estudos precisam ser realizados tanto para estabelecer mais claramente a sintomatologia em heterozigotas, quanto para relacionar a inativação do X aos fenótipos apresentados.

**Palavras-chave:** Doença de Fabry, manifestações, portadoras, heterozigotas.

## ABSTRACT

**BACKGROUND:** Fabry disease, described in 1898, is an inborn error of metabolism with X-linked inheritance due to mutations in the GLA gene. Genotype-phenotype correlation has not yet been clearly demonstrated, but it is suggested that patients with no  $\alpha$ -galactosidase A activity suffer early clinical manifestations. The diagnosis of FD is difficult, due to the heterogeneous clinical expression of the disease and to the late-onset phenotypes. **METHODS:** We performed a literature review of the past 10 years through Pubmed. The keywords used in the search were "Fabry disease", "manifestations" and "carriers". We selected only papers in English and Portuguese. **RESULTS AND DISCUSSION:** Several studies have shown that the majority of female patients present clinical signs or symptoms, some of them in a high prevalence, reaching 91% of the sample. Data show that only the selective inactivation of the X-chromosome does not explain the clinical involvement of the carriers, nor even predict the phenotype. There are no guidelines about when to start Enzyme Replacement Therapy (ERT) in women with FD. Wang et al. suggest that ERT should be offered to female patients with: commitment of CNS, acroparesthesia refractory to treatment, severe left ventricular hypertrophy or valvar dysfunction that compromises hemodynamic stability, glomerular filtration rate less than 80ml/min/1,73m<sup>2</sup> or proteinuria refractory to pharmacological therapy. **CONCLUSION:** Although it's rare, Fabry disease causes significant systemic involvement, both in hemizygotes males as in heterozygotes females. Therefore, more attention must be paid to signs and symptoms in order to diagnose it earlier, because the treatment may prevent the progression of the disease. More studies are necessary to establish more clearly the signs and symptoms in heterozygotes females and the correlation between them to the X-chromosome inactivation.

Keywords: Fabry disease manifestations, carriers, heterozygotes.

## INTRODUÇÃO

A doença de Fabry ou Anderson – Fabry (DF) foi descrita em 1898 pelos dermatologistas William Anderson e Johannes Fabry separadamente e de forma quase simultânea [1,2,3,9]. Trata-se de um erro inato do metabolismo, com padrão de herança ligado ao cromossomo X [1,2,9]. A DF é mais comum em brancos, mas pode acometer todas as etnias [3]. Atualmente, sua incidência foi estimada em 1 afetado a cada 40.000 em homens ou 1:117.000 nascimentos [1,3,4,5,10]. Assim, das doenças por depósito lisossômico (DDL), é a segunda mais frequente, atrás apenas da Doença de Gaucher [3,14,39]. Estudos epidemiológicos mostraram prevalência de DF em 0.2 - 1.2% dos pacientes com estágio final de doença renal e 1 – 6.3% em pacientes com miocardiopatia hipertrófica criptogênica. Outros, por sua vez, revelaram incidências de Doença de Fabry em pacientes jovens com AVC criptogênico tão altas quanto 4,9% em homens e 2,4% em mulheres [8,40].

O gene *GLA*, codificador da enzima alfa-galactosidase A, localiza-se na região Xq22 do cromossomo X. Seu comprimento é de 12 kb, sendo formado por 7 éxons, cada um deles variando entre 92 e 291 pares de bases [3,4]. Em cada éxon foram identificadas múltiplas mutações causadoras da doença. As mutações são exclusivas, ou seja, cada família possui um tipo diferente de mutação. Mais de 600 mutações já foram descritas [10,42]. As mutações podem ser do tipo de rearranjos, inserções, deleções e mutações pontuais. As últimas são mais comuns, responsáveis por aproximadamente 75% dos casos de DF [42]. Estudos mostram que a mesma mutação é capaz de gerar fenótipos diferentes, assim como mutações diferentes são capazes de gerar fenótipos semelhantes. Assim, nenhuma relação fenótipo-genótipo foi claramente estabelecida até então [16,18,42]. Alguns autores sugerem que mutações nos éxons 3 e 7 estariam associados com um acometimento mais grave [42].

Os achados clínicos mais comuns na DF clássica manifestam-se na infância ou adolescência e incluem acroparestesias, crises severas de dor acral e/ou abdominal, sintomas gastrointestinais, angioqueratomas e hipohidrose [1,2,3,5,40]. Com o passar dos anos, o Gb-3 vai acumulando-se progressivamente em outros órgãos, principalmente rins, cérebro e coração [1]. Comparado à população geral, as complicações da DF, principalmente falência renal, cardiopatia e AVC, levam à

morte prematura - cerca de 15 anos mais cedo nas mulheres portadoras e 20 anos antes para homens hemizigotos [2,5,7,10]. Fenótipos atípicos com a instalação tardia de sintomas cardíacos, renais e neurológicos também foram descritos [40]. Existe uma grande variedade na expressividade dos sintomas, mesmo quando se comparam gêmeos univitelinos [16].

Diferindo da maior parte das doenças de depósito lisossomal, a DF tem padrão de herança ligado ao X [1,4,6,40,42]. Isso significa que a DF se expressa fenotipicamente em todos os homens que herdaram a mutação, entretanto, as mulheres não são apenas portadoras. De acordo com a hipótese de Lyon (inativação seletiva do X) algumas mulheres podem expressar o fenótipo, com intensidade variável.

A DF possui alta penetrância, uma vez que aproximadamente 70% das portadoras apresenta alguma manifestação da doença [10]. Em um estudo realizado com 57 portadoras, 91% apresentavam ao menos um sinal ou sintoma clássico da DF [23]. Acreditava-se que as mulheres portadoras da DF apresentariam sintomatologia leve a moderada. Entretanto, estudos mais recentes vêm demonstrando uma importante prevalência de manifestações sérias e debilitantes em mulheres. Em uma coorte realizada no Reino Unido, com 60 pacientes, manifestações mais graves foram vistas em 30% das participantes [2].

Como resultado da inativação seletiva do X, as heterozigotas apresentam um mosaico de células, algumas expressando genes do cromossomo X paterno, outras do materno. Assim, há maior variabilidade de fenótipos entre as heterozigotas em relação aos hemizigotos e a idade de instalação dos sintomas costuma ser mais tardia [9]. A presente revisão busca descrever os sinais e sintomas mais relatados na literatura médica em portadoras da DF, de modo a facilitar o diagnóstico e o possível tratamento.

## **METODOLOGIA**

Foi realizada uma revisão da literatura dos últimos 10 anos através do Pubmed. As palavras chave utilizadas na busca foram “Fabry disease”, “manifestations” e “carriers”. Utilizando-se as palavras chaves com o marcador booleano *AND*, foram

encontrados 53 artigos em 26.12.11. Foram selecionados apenas artigos científicos em inglês e português (n=46). Destes, um foi excluído por ser capítulo de livro; dois artigos foram excluídos por apresentar manifestações específicas de hemizigotos e 12 foram excluídos por terem sido publicados há mais de 10 anos. Ao todo, foram revisados 31 artigos. Destes, somente 10 tratavam exclusivamente de manifestações em mulheres portadoras da mutação.

## **RESULTADOS**

### **Manifestações Oftalmológicas**

Algumas alterações oftalmológicas são características da DF. Na esclera e na retina ocorrem tortuosidades vasculares, notadamente na conjuntiva bulbar inferior, podendo haver formação de aneurismas [3,11]. As alterações no cristalino caracterizam-se pela deposição de material granular e catarata subcapsular anterior. O achado mais comum, presente em 70-90% das heterozigotas, se dá na córnea, a qual se apresenta com opacidades amareladas, na forma de linhas irradiando a partir de um ponto central – a córnea verticilata [3,11,22,23]. Ro et al., em 2007, encontraram uma prevalência de 100% de córnea verticilata em uma série de 16 pacientes [15]. Geralmente as anormalidades corneanas não afetam a visão [3,9,10,11]. O exame oftalmológico é de grande importância na triagem clínica das heterozigotas, vez que os níveis de a-GAL podem estar normais e o exame molecular nem sempre está disponível [11].

### **Manifestações Neurológicas**

Por atingir principalmente o endotélio, aumentando os níveis de fatores pró-trombóticos e a adesão leucocitária, manifestações neurológicas como AVC e AIT também são importantes em pacientes com DF [14]. Existem vários estudos estimando a prevalência de DF em pacientes com episódios precoces de AVC (homens com menos de 55 anos). Rolfs et al., em 2005, encontraram uma prevalência de 4% em homens com AVC criptogênico. Entre os pacientes com 18-55 anos, 1-2% tinham DF [8].

Numa coorte com 60 mulheres, 23 apresentaram algum episódio de AVC ou AIT, com uma média de idade de 41,7 anos para AVC e 52 anos para AIT [2]. Em concordância com esses dados, revisão realizada em 2009 sugere que a média de idade dos episódios de AVC em heterozigotas seria de 40 anos [3]. Wang et al. encontraram uma prevalência de 24% de AIT e 22% de AVC em heterozigotas. Nessa mesma coorte, 32% das análises da Ressonância Nuclear Magnética (RNM) de encéfalo das pacientes mostravam lesões na substância branca periventricular, achado comum na DF [31]. Gupta et al. observaram que 46% das pacientes do seu estudo apresentavam perda de sensação térmica [23]. Wang et al. encontraram ainda prevalência de 58% de zumbido e evidências objetivas e subjetivas de perda auditiva em 37% das pacientes [31]. Outras alterações neurológicas comuns na DF incluem cefaléia e vertigem – esta última geralmente acompanhada de zumbido [2,3,9,12,22]. Estudo com 20 portadoras estimou uma prevalência de 85% de sintomas neurológicos [22].

### **Dor Neuropática**

As células dos gânglios das raízes dorsais são destruídas pelo acúmulo de Gb3, causando esta dor, que é mais comum em mãos e pés, sendo por isso, conhecida também como acroparestesia. Em mulheres, sua prevalência, ao contrário do que se esperava, também é grande [2,3]. A dor neuropática geralmente é a manifestação mais precoce da DF, aparecendo na infância e adolescência [1,2,3,9]. Coorte realizada com 60 heterozigotas mostrou uma idade média de instalação de 15 anos e 20% referiram que a dor cessou após os 28,8 anos [2]. Contrapondo-se a este dado, estudo de caso-controle realizado na Dinamarca encontrou uma relação positiva entre dor e idade ( $p=0,02$ ) [12]. Larralde et al. sugerem que 10% das portadoras apresentam dor neuropática [1]. Entretanto, prevalências de até 90% já foram demonstradas, tornando a dor neuropática, principalmente em pés e mãos, a manifestação mais comum da DF em mulheres [2,22]. Estudos realizados no Reino Unido e nos EUA mostraram que 70% das pacientes relataram episódios dolorosos [2,23]. De forma semelhante, estudo realizado na Dinamarca encontrou uma prevalência de 63% [12]. Entretanto, a o score atribuído à dor foi diferente nos estudos, com uma média de 6.8, 7.0 e 4.5 pontos, respectivamente [2,12]. Na ausência de outros sintomas sugestivos de DF, a dor neuropática em portadoras é comumente diagnosticada como poliartralgia ou poliarterite nodosa [22].

## **Manifestações Dermatológicas**

As manifestações dermatológicas da DF, como angioqueratomas (AKs) e hipohidrose são extremamente comuns em pacientes com DF. O achado de angioqueratomas difusos não é patognomônico de DF. Contudo, é bastante sugestivo, vez que eles são os achados clínicos mais óbvios desta doença [1,3]. Os AKs são lesões vasculares na derme superior, geralmente localizam-se na área de pele que vai do umbigo às coxas e sua gravidade não está diretamente relacionada à gravidade da doença [1,3,10]. Os AKs também podem ser encontrados em mãos, pés, axilas e mucosas [28]. Estudo realizado em 2004 mostrou que de 6 hemizigotos investigados, 5 possuíam AKs generalizados e os 6 referiram hipohidrose. Este mesmo estudo sugere que 80% das mulheres apresentam angioqueratomas isolados, porém nenhuma referiu hipohidrose [1]. Outros estudos sugerem incidências de 30% a 63% de angioqueratomas nas heterozigotas [3,23]. Acredita-se que a hipohidrose, por sua vez, seja causada pela destruição seletiva dos nervos autonômicos, acúmulo de Gb-3 nos ácinos sudoríparos ou isquemia dos vasos que irrigam os ácinos e/ou os nervos [1,3]. A hipohidrose leva à intolerância ao calor, muito comum na DF [28]. Coorte com 44 heterozigotas mostrou prevalência de 60% de hipohidrose/anidrose e 49% de intolerância ao calor [31]. Outros sintomas dermatológicos da DF incluem hipotricose, edema palpebral e de extremidades e hiperhidrose. Este último parece ser mais comum em mulheres [3].

## **Manifestações Pulmonares**

As complicações pulmonares da DF ocorrem pela fibrose peribronquiolar e acúmulo de Gb-3 nas células musculares lisas e endoteliais dos bronquíolos e arteríolas. Isto gera uma doença pulmonar obstrutiva e, conseqüentemente, leva à fadiga e diminui a tolerância ao exercício [31]. Em apenas um artigo foram descritas as complicações pulmonares da DF. Wang et al., em sua coorte de 44 heterozigotas, encontraram evidências de doença pulmonar obstrutiva: 15% das pacientes tinham o FEV 1 alterado e 47% apresentaram o FEF 25-75 <70% do predito [31]. Evidências de más trocas gasosas e reposta cardiopulmonar deficitária também foram encontradas através do teste de esforço: em mulheres que se queixavam de fadiga, o VO<sub>2</sub>máx foi de 70,1% do predito, enquanto nas assintomáticas o VO<sub>2</sub>máx foi de 90,3% do predito [31].

## Manifestações Cardíacas

Aproximadamente 60% dos pacientes com DF apresentam manifestações como arritmias, angina, anormalidades valvares, hipertrofia de ventrículo esquerdo e até insuficiência cardíaca [1,3,9]. O acometimento cardíaco é mais comum em portadoras do que em hemizigotos e ocorre, em média, aos 33 anos. A disfunção cardíaca seria a principal causa de morte em portadoras [9,24]. A DF clássica apresenta sintomas como arritmias, anormalidades valvares e miocardiopatia, sendo as arritmias os mais prevalentes (63% dos pacientes), correspondendo a 75% de todas as manifestações cardíacas [24,25,26]. As arritmias são 1,5 vezes mais comuns em homens, entretanto uma série com 1448 pacientes mostrou que as arritmias ventriculares são mais comuns em mulheres (20% das pacientes) [9]. Contrapondo-se a este dado, coorte com 44 heterozigotas mostrou prevalência de palpitações em 21% das pacientes e o achado mais comum no Holter 24h foi taquicardia sinusal - não foi vista nenhuma taquicardia ventricular [31]. Entre as pacientes assintomáticas, 33% apresentavam bradicardia sinusal [31].

Em 1990, foi identificada uma variante cardíaca, que se apresentaria mais tardiamente. O único acometimento é cardíaco e o sintoma principal é a hipertrofia ventricular esquerda [9,10]. Triagens em pacientes com HVE de instalação tardia mostraram prevalência de até 12 % de DF em mulheres (idade média: 50 anos) [9]. Outro estudo, realizado com 508 portadores de miocardiopatia hipertrófica, mostrou prevalência de apenas 1% (0,9% em homens e 1,1% em mulheres) de DF [13]. Acredita-se que os portadores desta variante possuem atividade residual de alfa-galactosidase A. A causa do tropismo cardíaco ainda não foi identificada [9,10]. Tanto na DF clássica como na variante cardíaca, a hipertrofia dos miócitos e a fibrose gerada pela inflamação em decorrência do Gb-3 teriam um papel muito mais importante na fisiopatologia do acometimento cardíaco que a restrição gerada pelo material infiltrativo, vez que menos de 1% do miocárdio apresenta este material [9,19]. Nas heterozigotas com idade média de 40 anos, 12.7% apresentam remodelamento concêntrico, 52.7% hipertrofia concêntrica de VE e 10.9% HVE excêntrica (pelo ecocardiograma) [9,21]. Num estudo prospectivo com 55 pacientes portadoras, HVE estava presente em 56% das pacientes com menos de 38 anos, 86% das com mais de 38 anos e em todas com idade superior a 45 anos [21]. Numa série com 448 pacientes, 6% das mulheres apresentaram sinais de ICC, entretanto,

todas apresentavam fração de ejeção preservada. Outro estudo mostrou que mulheres abaixo de 20 anos não apresentavam acometimento cardíaco [9]. Ao contrário do que se imaginava, Kampmann et al. não encontraram relação entre os níveis da atividade enzimática e a severidade do acometimento cardíaco – apenas 3,6% das 55 heterozigotas estudadas apresentaram decréscimo significativo na atividade da alfa-galactosidase [21].

Em relação às anormalidades valvares, um estudo com 55 mulheres portadoras obteve os seguintes resultados: diminuição da espessura dos folhetos da valva aórtica em 14 pacientes; 14 apresentaram redução moderada da espessura associada à insuficiência moderada da valva aórtica; 6 apresentavam-se com moderado prolapso da valva mitral; 7 apresentaram lesão bivalvar (aórtica e mitral). Houve uma relação estatisticamente significativa entre HVE e lesão bivalvar ( $p < 0,0001$ ) [21]. Outro estudo, com 44 portadoras, encontrou prevalência de 58% de insuficiência aórtica ou mitral [31]. É sabido que, por lesar o endotélio, a DF aumenta o risco cardiovascular. Contudo, nenhuma série de casos mostrou aumento no número de internações por IAM, revascularizações ou DAC em relação à população geral. Contraditoriamente a este fato, os pacientes com DF apresentam maior prevalência de angina – 13 a 20%, sem diferenças entre os sexos [9]. Este fato é provavelmente explicado pela diminuição do fluxo coronário e da microvasculatura, podendo ocorrer tanto pelo acúmulo de Gb-3 no endotélio, quanto pela própria hipertrofia cardíaca [9,31].

### **Manifestações Gastrointestinais**

Vários estudos têm demonstrado a relação da DF com sintomas gastrointestinais, como dor abdominal, diarreia, constipação, náuseas e vômitos [2,3]. Esta relação pode dever-se a depósitos de esfingolipídios no tecido neural e vascular da submucosa do intestino [2]. Os sintomas gastrointestinais são bastante precoces e foram identificados em 60% das crianças com DF [29]. MacDermot et al. encontraram uma prevalência de 58,3% de sintomas GI em mulheres comprovadamente portadoras da mutação [2]. Os sintomas seriam mais leves e mais tardios que nos homens [2]. Ratificando esse dado, outro estudo sugere que 50% das portadoras apresentariam esse tipo de sintoma [14,20]. Wang et al., por

sua vez, encontraram prevalências de 39% de cólicas abdominais severas e 43% de diarreia em uma coorte de 44 portadoras [31].

### **Manifestações Renais**

Pelo acúmulo de Gb-3 nos epitélios tubular, glomerular e endotelial há glomeruloesclerose focal e difusa, além de disfunção da microvasculatura. A primeira manifestação de doença renal em mulheres ocorre por volta dos 30 anos na forma de microalbuminúria ou proteinúria [10]. A doença renal também pode se manifestar na forma de hipertensão, hematúria microscópica e lipidúria [14]. Sem tratamento, os hemizigotos evoluem para insuficiência renal na 4ª década de vida e as heterozigotas, na 5ª década [9]. Cerca de 10% das heterozigotas evoluirão para insuficiência renal [11]. Numa série com 20 pacientes, 55% apresentavam redução da taxa de filtração glomerular [21,22]. Em outra, com 57 portadoras, encontrou-se taxa de filtração glomerular reduzida em 42% das heterozigotas e proteinúria em 61% delas [23]. Wang et al. encontraram proteinúria em 56% das pacientes e microalbuminúria em 80% delas [31].

Dos 42 pacientes diagnosticados com Fabry que fizeram diálise nos EUA entre 1995 e 1998, 12% eram mulheres e suas idades variaram entre 20 e 68 anos. Panorama idêntico foi encontrado em outro estudo realizado na Europa com 83 pacientes, entre 1987 e 1993 [14]. Geralmente os homens acometidos morrem em decorrência da disfunção renal [9]. Cordeiro et al. sugerem que atualmente a principal causa de morte seja as complicações cardiovasculares, já que o maior acesso à diálise e ao transplante aumentou a sobrevivência – antigamente a expectativa de vida para homens com DF era 41 anos. É importante ressaltar que não há acúmulo de Gb-3 no enxerto transplantado [11,14]. Supõe-se que exista uma variante renal, onde os pacientes desenvolvem insuficiência renal, porém sem associação com outros sintomas clássicos da DF. A idade de acometimento nesta variante é similar à da DF clássica [10].

### **Doença de Fabry e Gestação**

Manifestações da DF no tecido placentário foram pouco descritas até hoje. Um estudo com mãe heterozigota e feto saudável mostrou acúmulo de glicosíngolipídios no lado materno da placenta, mas não na porção fetal. Em outro

caso, o feto era hemizigoto e houve acúmulo de Gb-3 também na porção fetal. Contudo, ambas placentas eram saudáveis e não houve aumento de incidência de intercorrências durante as gravidezes [16].

### **Qualidade de Vida**

Torvin et al., em 2009, investigaram 19 heterozigotas para DF nos quesitos: saúde mental, vitalidade, saúde geral, capacidade funcional, dor corporal, disposição física, disposição emocional e função social. Todos os quesitos obtiveram escores mais baixos que a população geral. Os mais afetados foram vitalidade, saúde geral e disposição física [12]. Corroborando esses achados, Wang et al. encontraram resultados semelhantes ao aplicarem o SF-36 em uma coorte de 44 heterozigotas, além de prevalência de depressão em 62% das pacientes e ansiedade em 39% [31]. Um estudo realizado na China com 16 pacientes (8 hemizigotos e 8 heterozigotas), avaliou a intensidade da dor e qualidade de vida através da Forma Reduzida do Questionário de McGill para Dor (SF-MPQ). Como esperado, os escores dos hemizigotos foram significativamente piores que os das heterozigotas ( $P < 0,01$ ). Contudo, os escores das heterozigotas foram piores que o da população geral [15]. O escore MCS de qualidade de vida obtido em uma coorte de 44 mulheres portadoras de DF foi pior que o escore de adultos com asma, doença renal dialítica, LES e AR [31]. Street et al., em estudo realizado com 202 heterozigotas, observou que as portadoras de DF relataram qualidade de vida significativamente pior que mulheres saudáveis e apresentaram escores semelhantes ao de portadoras de esclerose múltipla e artrite reumatoide [32]. Neste mesmo estudo, apenas 10% das portadoras não referiu os sintomas questionados. Os sintomas que parecem ter maior impacto sobre a qualidade de vida são: náuseas e vômitos, diarreia, acroparestesia, insuficiência renal e AITs [32].

## DISCUSSÃO

Na maioria das doenças de herança ligada ao X, as portadoras não apresentam sintomatologia, pois os produtos dos alelos normais são capazes de suprir a demanda, evitando o acometimento clínico [33]. Na Doença de Fabry, entretanto, vários estudos tem mostrado que a maioria das heterozigotas apresenta manifestações clínicas, alguns com prevalências tão altas quanto 91% [2,23,31,33]. Vale ressaltar que a maioria dos estudos com portadoras apresenta viés de seleção, vez que grande parte usa bancos de dados de pacientes sintomáticas ou em tratamento, gerando uma amostra não representativa da população de heterozigotas para DF [31]. Buscando identificar a causa do grande número de sintomas em portadoras, um estudo mostrou que a inativação do X em heterozigotas para DF seguiu a distribuição gaussiana e não diferiu do grupo controle, com 46% apresentando inativação aleatória do X, 36% sofreram desvio moderado na inativação seletiva do X e 18% mostraram um alto grau de desvio. Entende-se por inativação aleatória uma taxa de inativação dos cromossomos maternos e paternos de 50:50 até 64:36, desvio moderado refere-se a taxas entre 65:35 até 80:20 e alto grau de desvio é definido por taxas maiores que 80:20. Este mesmo estudo mostrou que, dentre 6 pacientes, 4 apresentaram inativação preferencial do alelo mutante [33]. Tentando estabelecer uma relação entre o grau de inativação do X e a sintomatologia, este estudo encontrou sintomatologia grave em pacientes com moderado grau de desvio de inativação do X, enquanto sintomatologia leve a moderada foi encontrada tanto em pacientes com alto grau de desvio, quanto em pacientes com inativação aleatória. Mesmo entre gêmeas univitelinas, as quais mostraram inativação aleatória do X, o fenótipo foi discordante [33]. Estes dados mostram que a inativação seletiva do X não explica o grande acometimento clínico das portadoras, nem ajuda a prever o fenótipo. Estudos sugerem que outros fatores genéticos e até mesmo ambientais também teriam implicação no fenótipo [33]. Outros estudos sugerem que a DF deveria ser reclassificada como herança dominante [1,19,30]. Acreditava-se que com o aumento da idade, aumentaria o desvio na inativação do X e, conseqüentemente, a sintomatologia. Porém, Maier et al. mostraram que em sua coorte não houve relação entre idade e desvio da inativação do X. Entretanto, confirmando outros estudos, eles observaram correlação positiva entre idade e gravidade dos sintomas ( $p < 0,001$ ) [33]. A

correlação entre idade e gravidade dos sintomas pode estar relacionada ao maior acúmulo de Gb-3 em pacientes mais velhas [2,9,33].

Em relação às manifestações clínicas da DF, esta revisão encontrou alta prevalência de acometimento sistêmico em portadoras. O sintoma mais precoce e prevalente foi a acroparestesia. Este também foi um dos sintomas com maior interferência na qualidade de vida das pacientes, que relataram interferência em suas vidas familiares, prática de esportes e desempenho escolar [2,23,31]. Apesar das variações nos escores, todos os estudos abarcados por esta revisão mostraram altos níveis de dor [2,23]. A diferença nos escores de dor entre os estudos pode estar relacionada à subjetividade deste sintoma ou à diferença entre as escalas utilizadas. Foi demonstrado também que as crises de dor neuropática levariam à depressão e até a tentativas de suicídio [3]. MacDermot et al. relataram que 70% das pacientes em seu estudo referia uso de analgésicos. Desta forma, os médicos devem estar atentos ao tratamento deste sintoma, evitando drogas que causem dependência ou o uso indiscriminado de AINES, os quais, na maioria dos casos, não melhoram a sintomatologia e ainda prejudicam a função renal [18].

Outra manifestação clássica da DF encontrada nas portadoras foi a presença de angioqueratomas. Todavia, houve importante variação nas prevalências – um estudo chegou a reportar prevalência de 30%, enquanto outro mostrou prevalência de 80%. A diferença pode se dar por conta da amostra muito pequena de um estudo (apenas 5 pacientes) e pelos diferentes métodos de investigação - muitas vezes os angioqueratomas passam despercebidos pelas pacientes e só são relatados na avaliação do especialista. Apesar das divergências encontradas, os angioqueratomas já estão bem estabelecidos na literatura como sinais de alerta para o diagnóstico da DF.

Também foi relatada grande prevalência de sintomas oftalmológicos, que na indisponibilidade do exame molecular, são os sinais mais indicativos de DF. Contudo, devem ser excluídas outras causas de córnea verticillata, como o uso de fenotiazina, cloroquina, indometacina, clorfazimina e amiodarona. O diagnóstico diferencial é feito com a descontinuação no uso dessas substâncias - se for manifestação da DF, o achado não regredirá [11].

Dentre as manifestações graves da DF, as cardíacas tiveram grande prevalência entre as mulheres portadoras. Estudo com 55 heterozigotas mostrou que acima de 45 anos, todas apresentaram HVE. Altas prevalências também foram encontradas em outros estudos, sugerindo que a DF deve ser considerada no diagnóstico diferencial de HVE, principalmente se esta for de instalação tardia [9,21]. Corroborando os dados encontrados por Maier et al., foi encontrada uma relação positiva entre idade das portadoras e sintomatologia cardíaca. Kampmann et al. encontraram prevalência significativa de lesões valvares, entretanto, todas as pacientes com esse tipo de achado eram significativamente mais velhas que as pacientes que não apresentavam estas lesões. Duas hipóteses podem ser formuladas a respeito: na primeira, consideramos que como a idade das pacientes era maior, houve mais tempo de acúmulo do Gb-3; na última, podemos considerar que a incidência de lesões valvares é maior em mulheres mais velhas. Contudo, essas duas hipóteses podem coexistir.

As manifestações renais mais frequentes em portadoras foram microalbuminúria, proteinúria e redução da taxa de filtração glomerular [21,22,23,31]. Apesar do estágio final de doença renal (EFDR) ser muito prevalente na DF – supõe-se que todos os hemizigotos que viverem o suficiente desenvolverão EFDR. A DF isolada não é uma causa muito importante de EFDR. Em um estudo com mais de 250 mil pacientes com EFDR, apenas 42 foram diagnosticados com Fabry. Em outro estudo com mais de 420 mil pacientes, só 83 tinham DF [14].

Dentre as manifestações neurológicas, os achados mais preocupantes foram a prevalência e a precocidade dos AVCs e AITs. Em heterozigotas, a idade média dos AVCs foi de 40 anos, enquanto na população geral 75% dos AVCs ocorrem após os 65 anos [2,3,44].

O achado de acúmulo de Gb-3 na placenta de mães gestando fetos hemizigotos levanta a discussão de quando deve ser iniciado o tratamento. Apesar das fortes evidências de manifestações clínicas na maioria das pacientes portadoras da mutação para DF, poucos estudos foram realizados sobre o assunto. Menor relevância ainda foi dada ao tratamento dessas pacientes – a maioria dos ensaios clínicos das duas medicações disponíveis (Repaglal® e Fabrazyme®) foi realizada com pacientes hemizigotos, sendo muito pequena a participação das portadoras

nestes estudos e, conseqüentemente, os dados sobre os efeitos da ERT nessas mulheres não foi devidamente elucidado [31,32]. Ainda não existem diretrizes sobre quando iniciar o tratamento em portadoras de DF. Wang et al. sugerem que deveriam ser tratadas as pacientes que apresentam: AVC, AIT, evidências de isquemia na substância branca, acroparestesia refratária à tratamento, HVE grave, disfunção valvar que altere a estabilidade hemodinâmica, outras doenças cardíacas clinicamente significantes, taxa de filtração glomerular  $<80\text{ml}/\text{min}/1,73\text{m}^2$  ou proteinúria refratária à terapia farmacológica [31].

## **CONCLUSÃO**

Apesar de rara, a Doença de Fabry causa importante acometimento sistêmico, tanto nos hemizigotos quanto nas heterozigotas. Assim, mais atenção deve ser dada aos seus sinais e sintomas, a fim de diagnosticá-la mais precocemente, já que a TRE pode impedir a progressão da doença. Entretanto, ainda faltam dados sobre a reversão de danos já instalados. A presença de sintomatologia nas mulheres portadoras era explicada pela inativação seletiva do X, contudo, estudos recentes demonstraram que a inativação do X em heterozigotas para DF é randomizada, não explicando a alta prevalência de sintomatologia entre as mulheres portadoras. Assim, mais estudos precisam ser realizados tanto para estabelecer mais claramente a sintomatologia em heterozigotas, quanto para relacionar a inativação do X aos fenótipos apresentados.

## REFERÊNCIAS

1. Larralde, M; Boggio, P; Amartino, H; Chamoles, N. A Study of 6 Hemizygous Men and 5 Heterozygous Women With Emphasis on Dermatologic Manifestations. *Arch Dermatol*, 2004; Vol 140
2. MacDermot KD, Holmes A, Miners AH. Anderson-Fabry disease: clinical manifestations and impact of disease in a cohort of 60 obligate carrier females. *J Med Genet*, 2001;38(11):769-775.
3. Boggio P, Luna PC, Abad ME, Larralde M. Doença de Fabry. *An Bras Dermatol*, 2009; 84(4): 367-76.
4. Schiffmann R, Kopp JB, Austin HA, Sabnis S, Moore DF, Weibel T, Balow JE, Brady RO. Enzyme replacement therapy in Fabry disease: a randomized controlled trial. *JAMA*, 2001; 285: 2743-9.
5. Mehta A, Ricci R, Widmer U, Dehout F, Garcia de Lorenzo A, Kampmann C, Linhart A, Sunder-Plassmann G, Ries M, Beck M. Fabry disease defined: baseline clinical manifestations of 366 patients in the Fabry Outcome Survey. *Eur J Clin Invest* 2004; 34: 236–242.
6. Hoffmann B. Fabry disease: recent advances in pathology, diagnosis, treatment and monitoring. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2009, 4:21
7. Whybra C, Kampmann C, Willers I, Davies J, Winchester B, Kriegsmann J, Bruhl K, Gal A, Bunge S, Beck M. Anderson-Fabry disease: clinical manifestations of disease in female heterozygotes. *J Inherit Metab Dis*, 2001. Dec;24(7):715-24
8. Rolfs A, Böttcher T, Zschiesche M, Morris P, Winchester B, Bauer P, Walter U, Mix E, Löhr M, Harzer K, Strauss U, Pahnke J, Grossmann A, Benecke R (2005) Prevalence of Fabry disease in patients with cryptogenic stroke: a prospective study. *Lancet* 366:1794–1796
9. Morrissey RP, Philip KJ, Schwarz ER. Cardiac abnormalities in Anderson-Fabry disease and Fabry's cardiomyopathy. *Cardiovascular Journal Of Africa*, 2011; Vol 22, No 1.

10. Rozenfeld, P A. Fabry Disease: Treatment and Diagnosis. *IUBMB Life*, 2009; 61(11): 1043–1050.
11. Cordeiro CA, Oréfice 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.
12. Torvin Møller A, Winther Bach F, Feldt-Rasmussen U, Rasmussen A, Hasholt L, Lan H, Sommer C, Kølvrå S, Ballegaard M, Staehelin Jensen T. Functional and structural nerve fiber findings in heterozygote patients with Fabry disease. *Pain*, 2009;145(1-2): 237-45.
13. Monserrat L, Gimeno-Blanes JR, Marín F, Hermida-Prieto M, García-Honrubia A, Pérez I, Fernández X, de Nicolas R, de la Morena G, Payá E, Yagüe J, Egido J. Prevalence of fabry disease in a cohort of 508 unrelated patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*, 2007; 50(25): 2399-403.
14. Moran V, Obrador GT, Thadhani R. Fabry kidney disease. *Saudi J Kidney Dis Transpl*, 2003; 14(3): 367-77.
15. Ro LS, Chen CM, Chang HS, Lyu RK, Wu YR, Hsu WC, Lee-Chen GJ. Contribution of clinical screening to carrier detection in a large Chinese family with Fabry disease due to a novel alpha-galactosidase A gene deletion. *Eur J Neurol*, 2007; 14(5): 493-7.
16. Vedder AC, Strijland A, vd Bergh Weerman MA, Florquin S, Aerts JM, Hollak CE. Manifestations of Fabry disease in placental tissue. *J Inherit Metab Dis*, 2006; 29(1): 106-11.
17. Teragaki M, Tanaka A, Akioka K, Lan HT, Nishi Y, Yamano T, Yoshikawa J. Fabry disease female proband with clinical manifestations similar to hypertrophic cardiomyopathy. *Jpn Heart J*, 2004; 45(4): 685-9.
18. Desnick RJ, Brady R, Barranger J, Collins AJ, Germain DP, Goldman M, Grabowski G, Packman S, Wilcox WR. Fabry disease, an under-recognized multisystemic disorder: expert recommendations for diagnosis, management, and enzyme replacement therapy. *Ann Intern Med*, 2003; 138(4): 338-46.

19. Perrot A, Osterziel KJ, Beck M, Dietz R, Kampmann C. Fabry disease: focus on cardiac manifestations and molecular mechanisms. *Herz*, 2002; 27(7): 699-702.
20. Germain DP, Shabbeer J, Cotigny S, Desnick RJ. Fabry disease: twenty novel alpha-galactosidase A mutations and genotype-phenotype correlations in classical and variant phenotypes. *Mol Med*, 2002; 8(6): 306-12.
21. Kampmann C, Baehner F, Whybra C, Martin C, Wiethoff CM, Ries M, Gal A, Beck M. Cardiac manifestations of Anderson-Fabry disease in heterozygous females. *J Am Coll Cardiol*, 2002; 40(9): 1668-74.
22. Whybra C, Kampmann C, Willers I, Davies J, Winchester B, Kriegsman J, Brühl K, Gal A, Bunge S, Beck M. Anderson-Fabry disease: clinical manifestations of disease in female heterozygotes. *J Inherit Metab Dis*, 2001; 24(7): 715-24.
23. Gupta S, Ries M, Kotsopoulos S, Schiffmann R. The relationship of vascular glycolipid storage to clinical manifestations of Fabry disease: a cross-sectional study of a large cohort of clinically affected heterozygous women. *Medicine*, 2005; 84(5): 261-8.
24. Pieroni M, Chimenti C, Russo A, Russo MA, Maseri A, Frustaci A. Tissue Doppler imaging in Fabry disease. *Curr Opin Cardiol*, 2004; 19(5): 452-7.
25. Pierre-Louis B, Kumar A, Frishman WH. Fabry disease: cardiac manifestations and therapeutic options. *Cardiol Rev*, 2009; 17(1): 31-5.
26. Sachdev B, Elliott PM. Isolated cardiac manifestations in Fabry disease: the UK experience. *Acta Paediatr Suppl*. 2002; 91(439): 28-30.
27. Tosoni A, Nebuloni M, Zerbi P, Vago L, Comotti C, Sessa A. Ultrastructural study of renal involvement in two females with Anderson-Fabry disease. *Ultrastruct Pathol*, 2005; 29 (3-4): 203-7.
28. Möhrenschrager M, Braun-Falco M, Ring J, Abeck D. Fabry disease: recognition and management of cutaneous manifestations. *Am J Clin Dermatol*, 2003; 4(3): 189-96.
29. Ramaswami U, Whybra C, Parini R, Pintos-Morell G, Mehta A, Sunder-Plassmann G, Widmer U, Beck M; FOS European Investigators. Clinical

manifestations of Fabry disease in children: data from the Fabry Outcome Survey. *Acta Paediatr*, 2006; 95(1): 86-92.

30. Lorenz M, Hauser AC, Püspök-Schwarz M, Kotanko P, Arias I, Zödl H, Kramar R, Paschke E, Voigtländer T, Sunder-Plassmann G. Anderson-Fabry disease in Austria. *Wien Klin Wochenschr*, 2003; 115(7-8): 235-40.

31. Wang RY, Lelis A, Mirocha J, Wilcox WR. Heterozygous Fabry women are not just carriers, but have a significant burden of disease and impaired quality of life. *Genet Med*, 2007; 9(1): 34-45.

32. Street NJ, Yi MS, Bailey LA, Hopkin RJ. Comparison of health-related quality of life between heterozygous women with Fabry disease, a healthy control population, and patients with other chronic disease. *Genet Med*, 2006; 8(6): 346-53.

33. Maier EM, Osterrieder S, Whybra C, Ries M, Gal A, Beck M, Roscher AA, Muntau AC. Disease manifestations and X inactivation in heterozygous females with Fabry disease. *Acta Paediatr Suppl*, 2006; 95(451): 30-8.

34. Beck M. Agalsidase alfa - a preparation for enzyme replacement therapy in Anderson-Fabry disease. *Expert Opin Investig Drugs*, 2002;11(6):851-8.

35. Rozenfeld P, Neumann PM. Treatment of fabry disease: current and emerging strategies. *Curr Pharm Biotechnol*, 2011;12(6):916-22.

36. Desnick RJ, Banikazemi M. Fabry disease: clinical spectrum and evidence-based enzyme replacement therapy. *Nephrol Ther*, 2006;2 Suppl 2:S172-85.

37. Wattanasirichaigoon D, Svasti J, Cairns JR, Tangnararatchakit K, Visudtibhan A, Keeratichamroen S, Ngiwsara L, Khowsathit P, Onkoksoong T, Lekskul A, Mongkolsiri D, Jariengprasert C, Thawil C, Ruencharoen S. Clinical and molecular characterization of an extended family with Fabry disease. *J Med Assoc Thai*, 2006;89(9):1528-35.

38. Christine M. Eng, Nathalie Guffon, William R. Wilcox, Dominique P. Germain, Philip Lee, Steve Waldek, Louis Caplan, Gabor E. Linthorst, Robert J. Desnick. Safety and efficacy of recombinant human  $\alpha$ -Galactosidase A Replacement Therapy in Fabry's Disease. *N Engl J Med*, 2001; Vol. 345, No. 1.

39. Meikle PJ, Hopwood JJ, Clague AE, Carey WF. Prevalence of lysosomal storage disorders. *JAMA*, 1999;281:249–54.
40. Brouns, Raf; Thijs, Vincent; Eyskens, François; Van den Broeck, Marleen; Belachew, Shibeshih; Van Broeckhoven, Christine; Redondo, Patricia; Hemelsoet, Dimitri; Fumal, Arnaud; Jeangette, Sandrine; Verslegers, Werner; Baker, Robert; Hughes, Derralynn; De Deyn, Peter Paul. Belgian Fabry Study - Prevalence of Fabry Disease in a Cohort of 1000 Young Patients with Cerebrovascular Disease. *Stroke*, 2010;41:863-868.
41. Baptista, Miguel Viana; Ferreira, Susana; Pinho-e-Melo, Teresa; Carvalho, Marta; Cruz, Vítor T.; Carmona, Cátia; Silva, Fernando A.; Tuna, Assunção; Rodrigues, Miguel; Ferreira, Carla; Pinto, Ana A.N.; Leitão, André; Gabriel, João Paulo; Calado, Sofia; Oliveira, João Paulo; Ferro, José M. Mutations of the GLA Gene in Young Patients With Stroke: The PORTYSTROKE Study—Screening Genetic Conditions in PORTuguese Young STROKE Patients. *Stroke*, 2010;41:431-436.
42. Altarescu GM, Goldfarb LG, Park K-Y; Kaneshi C, Jeffries N, Litvak S, Nagle JW, Schiffmann R. Identification of fifteen novel mutations and genotype–phenotype relationship in Fabry disease. *Clin Genet*, 2001; 60: 46–51.
43. Thomas P Mechtler, Susanne Stary, Thomas F Metz, Víctor R De Jesús, Susanne Greber-Platzer, Arnold Pollak, Kurt R Herkner, Berthold Streubel, David C Kasper. Neonatal screening for lysosomal storage disorders: feasibility and incidence from a nationwide study in Austria. *The Lancet*, 2012; Vol 379.
44. Anatskaia LN. Stroke in elderly patients. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova*, 2011;111(8):74-80.

## Artigo Original

---

### **Molecular Analysis of GLA gene in Patients with Fabry Disease: Bahia-Brazil**

Este artigo será submetido ao Brazilian Journal of Medical and Biological Research.

## **Molecular Analysis of GLA gene in Patients with Fabry Disease: Bahia-Brazil**

**Miguel, Diego Santana Chaves Geraldo; Carvalho, Gildásio; Toralles, Maria Betânia Pereira.**

Medical Genetics Service, COM-HUPES of Federal University of Bahia  
Address: diegoscgmiguel@yahoo.com.br

### **Abstract**

Fabry disease is an inborn error of metabolism of glycosphingolipids due to the deficiency of alfa-galactosidase A. Fabry disease is an X-linked disorder and male patients usually present with classical symptoms. There are no common mutations for this gene; more than 600 mutations were already described in the Human Gene Mutation Database. The aim of this paper is report all of the mutations and polymorphic alterations observed in members of five families with Fabry disease from state of Bahia-Brazil. The 14 patients evolved are been following at the Ambulatory of Inborn Errors of Metabolism of the Hospital Prof. Edgard Santos – Federal University of Bahia. They belong to five unrelated families. Four different causative mutations were found and all of them have already been reported. Two of five families shared the same mutation (p.A156D). The analysis of Polymorphic sites suggests that two of the five families have one same ancestral origin. More studies about that are ongoing right now to evaluate this hypothesis, by haplotype analysis.

### **Introduction**

Fabry disease is an inborn error of metabolism of glycosphingolipids due to the deficiency of alfa-galactosidase A (alfa-Gal A; EC 3.2.1.22) [18]. The gene coding for this lysosomal enzyme is located at the long arm of X chromosome, on Xq22.1 region (Desnick, *in* Scriver, 2001). It has 12Kb and is divided in seven exons (Kornreich, 1989; Eng *et al.*, 1994). Reduced activity of alfa-galactosidase A causes storage of globotriaosylceramide (Gb3) inside cell's lysosomes [2]. Disease progression leads to vascular disease and secondary involvement of kidneys, heart and central nervous system [28]. Clinical manifestations include hypohidrosis, angiokeratomas and acroparesthesias [3,4,6-17].

Fabry disease is an X-linked disorder and male patients usually present with classical symptoms (Masson *et al.*, 2003). Due to random X inactivation, detection of female carriers based on enzyme assays is often inconclusive [14]. Therefore, mutation analysis is a valuable tool for diagnosis and genetic counseling of affected families, especially in the availability of specific treatment, such as enzyme replacement therapy [19-26,29]. However, there are no common mutations for this gene. More than 600 mutations were already described in the Human Gene Mutation Database [27]. The aim of this paper is report all of the mutations and polymorphic alterations observed in members of five families with Fabry disease from state of Bahia-Brazil.

### **Material and Methods**

A total of 48 patients were referred for evaluation at the Department of Medical Genetics, University Hospital Professor Edgard Santos during the period January 2009 to December 2011. All were derived from the outpatient clinics of various specialties, for having two or more signs or symptoms suggestive of Fabry disease. After medical evaluation, all patients underwent laboratory tests and five unrelated patients had a confirmed diagnosis of Fabry disease. These probands led us to 09 other relatives with the same disease. The 14 patients evolved are been following at the outpatient clinic for Inborn Errors of Metabolism of the Hospital Prof. Edgard Santos – Federal University of Bahia. All of them have confirmed diagnosis of Fabry Disease by enzymatic assay and/or sequencing GLA gene. Some of them are now receiving Enzymatic Replacement Therapy. They were invited to participate and all of them have accepted it, by signing consent form. The patients belong to five unrelated families. Clinical data and blood samples were collected; dried blood spots on filter paper were sent to Centogene GmbH Laboratory (Rostock, Germany).The GLA gene was analyzed by PCR amplification and sequencing of both DNA strands of the entire coding region and the highly conserved exon-intron splice junctions. For all male patients and some female, was performed the measurement of activity of alpha-galactosidase enzyme in dried blood spot by tandem mass spectrometry. All patients have already received their results and, at this moment, genetic counseling was offered to them.

## Results

Eight patients were asymptomatic or oligosymptomatic heterozygote females and six were classically affected hemizygote males. All male patients had more severe clinical features than female ones. In all families, except family III, were identified male relatives with classical form of Fabry disease. The age ranges between 27 and 56 years old. Only two female patients (I-1 and I-5) and all of hemizygote males had a reduced measurement of the enzyme activity.

Four different causative mutations were found (Table 1) and all of them have already been reported. Two of five families shared the same mutation (nine individuals with p.A156D mutation).

Only in three families (I, IV and V), was possible looking for polymorphic sites on coding region and exon-intron splice junctions (Table 2). On family IV any Polymorphism was not found. On the family I and V (both with p.A156D mutation) was found the same SNP (c.1000-22C>T), but another different SNP was found only on Family I.

## Discussion

Despite the small number of patients evolved, this study is the most complete in analysis of polymorphisms of the gene GLA including all diagnosed patients with Fabry Disease from the state of Bahia-Brazil. The mutation p.A156D was recently first described by Turaca et al, in 2012 on another Brazilian family from São Paulo-SP. The mutation of family III (p.R118C) is associated with an attenuated form with late onset of the clinical features and was reported by Spada et al in 2006. The European origin of Brazilian people explains the presence of this mutation on these Fabry patients. The mutation p.R356W has already been reported by Bernstein et al, in 1989; and the mutation p.V316\_D322del by Germain et al, in 1996 [11,12,15,24,27].

The analysis of Polymorphic sites suggests that the families I and V have one same ancestral origin. More studies are ongoing right now to evaluate this hypothesis by haplotype analysis. Due to the wide variety of Fabry disease severity, knowing the mutations that occur in a region is an important step in trying to determine a genotype phenotype correlation [1,5]. Consequently, this

knowledge facilitates the realization of early diagnosis, reducing morbidity and mortality linked to this disease.

### **Acknowledgments**

The authors would like to thank the 14 patients who have agreed to participate of this study. We also acknowledge Shire HGT Inc. by offering us help on diagnosis of these patients.

**Table 1. Genetic and Clinical description of the 14 Fabry patients.**

<b>IDENTIFICATION</b>	<b>AGE</b>	<b>SEX</b>	<b>MUTATION</b>	<b>CLINICAL FEATURES</b>
<b>I – 1</b>	30	Female	p.A156D	Mild proteinuria
<b>I – 2</b>	54	Male	p.A156D	Renal failure, Angiokeratomas, Lymphedema, Hypohidrosis, Pulvinar sign on MRI brain scan
<b>I – 3</b>	56	Male	p.A156D	Angiokeratomas, Strokes, severe proteinuria, hypohidrosis
<b>I – 4</b>	51	Male	p.A156D	Angiokeratomas, Strokes, Severe proteinuria, Hypohidrosis
<b>I – 5</b>	28	Female	p.A156D	Asymptomatic
<b>II – 1</b>	25	Female	p.R356W	Mild proteinuria, acroparestesias
<b>III – 1</b>	55	Female	p.R118C	Mild proteinuria
<b>III – 2</b>	50	Female	p.R118C	Asymptomatic
<b>III – 3</b>	52	Female	p.R118C	Asymptomatic
<b>IV – 1</b>	31	Male	p.V316_D322del	Angiokeratomas, acroparestesia, Proteinuria, Hypohidrosis
<b>V – 1</b>	27	Male	p.A156D	Angiokeratomas, Hypohidrosis, Proteinuria
<b>V – 2</b>	29	Male	p.A156D	Angiokeratomas, Hypohidrosis, Renal failure
<b>V – 3</b>	48	Female	p.A156D	Asymptomatic
<b>V – 4</b>	52	Female	p.A156D	Acroparestesia, Mild proteinuria

**Table 2. Disease-causing Mutations and Polimorphic Sites**

FAMILY	MUTATION	Polymorphic sites (SNPs)
I	p.A156D	c.640-949C>T (rs5991933) c.1000-22C>T (rs2071228)
IV	p.V316_D322del	-
V	p.A156D	c.1000-22C>T (rs2071228)

### References

1. Altarescu GM, Goldfarb LG, Park K-Y; Kaneski C, Jeffries N, Litvak S, Nagle JW, Schiffmann R. Identification of fifteen novel mutations and genotype–phenotype relationship in Fabry disease. *Clin Genet* 2001; 60: 46–51.
2. Atul Mehta, Michael Beck and Gere Sunder-Plassmann. *Fabry disease: Perspectives from 5 years of FOS*. Oxford PharmaGenesis Ltd, 2006.
3. Baptista, Miguel Viana; Ferreira, Susana; Pinho-e-Melo, Teresa; Carvalho, Marta; Cruz, Vítor T.; Carmona, Cátia; Silva, Fernando A.; Tuna, Assunção; Rodrigues, Miguel; Ferreira, Carla; Pinto, Ana A.N.; Leitão, André; Gabriel, João Paulo; Calado, Sofia; Oliveira, João Paulo; Ferro, José M.. Mutations of the GLA Gene in Young Patients With Stroke: The PORTYSTROKE Study—Screening Genetic Conditions in PORTuguese Young STROKE Patients. *Stroke* 2010;41:431-436.
4. Brouns, Raf; Thijs, Vincent; Eyskens, François; Van den Broeck, Marleen; Belachew, Shibeshih; Van Broeckhoven, Christine; Redondo, Patricia; Hemelsoet, Dimitri; Fumal, Arnaud; Jeanette, Sandrine; Verslegers, Werner; Baker, Robert; Hughes, Derralynn; De Deyn, Peter Paul. Belgian Fabry Study - Prevalence of Fabry Disease in a Cohort of 1000 Young Patients With Cerebrovascular Disease. *Stroke* 2010;41:863-868.
5. Branton MH, Schiffmann R, Sabnis SG, Murray GJ, Quirk JM, Altarescu G, et al. Natural history of Fabry renal disease: influence of alpha-galactosidase A activity and genetic mutations on clinical course. *Medicine*, 2002; 81:122–38.

6. Desnick RJ, Schuchman EH. Enzyme replacement and enhancement therapies: lessons from lysosomal disorders. *Nat Rev Genet*, 2002; 3:954–966.
7. Eng CM, Guffon N, Wilcox WR, Germain DP, Lee P, Waldek S, Caplan L, Linthorst GE, Desnick RJ. Safety and efficacy of recombinant human  $\alpha$ -galactosidase A replacement therapy in Fabry's disease. *N Engl J Med* 2001; 345:9–16.
8. Fan JQ. A contradictory treatment for lysosomal storage disorders: inhibitors enhance mutant enzyme activity. *Trends Pharmacol Sci*, 2003; 24:355–360.
9. Fan JQ, Ishii S, Asano N, Suzuki Y. Accelerated transport and maturation of lysosomal  $\alpha$ -galactosidase A in Fabry lymphoblasts by an enzyme inhibitor. *Nat Med*, 1999; 5:112–115.
10. Frustaci A, Chimenti C, Ricci R, Natale L, Russo MA, Pieroni M, Eng CM, Desnick RJ (2001) Improvement in cardiac function in the cardiac variant of Fabry's disease with galactosidase infusion therapy. *N Engl J Med*, 2001; 345:25–32.
11. Germain D, Biasotto M, Tosi M, Meo T, Kahn A, Poenaru L. Fluorescence-assisted mismatch analysis (FAMA) for exhaustive screening of the  $\alpha$ -galactosidase A gene and detection of carriers in Fabry disease. *Hum Genet*. 1996;98(6):719-26.
12. Harold S. Bernstein, David F. Bishop, Kenneth H. Astrin, Ruth Komreich, Christine M. Eng, Hitoshi Sakuraba, and Robert J. Desnick. Fabry Disease: Six Gene Rearrangements and an Exonic Point Mutation in the  $\alpha$ -Galactosidase Gene. *J. Clin. Invest*, April 1989; 83: 1390-1399.
13. Kotanko P, Kramar R, Devrnja D, Paschke E, Voigtlander T, Auinger M, Demmelbauer K, Lorenz M, Hauser AC, Kofler HJ, Lhotta K, Neyer U, Pronai W, Wallner M, Wieser C, Wiesholzer M, Zodl H, Fodinger M, Sunder-Plassmann G (2004) Results of a nationwide screening for Anderson-Fabry disease among dialysis patients. *J Am Soc Nephrol*, 2004;15:1323–1329.
14. Li Y, Scott CR, Chamoles NA, Ghavami A, Pinto BM, Turecek F, Gelb MH (2004). Direct multiplex assay of lysosomal enzymes in dried bloodspots for newborn screening. *Clin Chem*, 2004; 50:1785–1796.

15. Marco Spada, Severo Pagliardini, Makiko Yasuda, Turgut Tukel, Geetha Thiagarajan, Hitoshi Sakuraba, Alberto Ponzzone, and Robert J. Desnick. High Incidence of Later-Onset Fabry Disease Revealed by Newborn Screening. *Am. J. Hum. Genet.* 2006;79:31–40.
16. Meikle PJ, Hopwood JJ, Clague AE, Carey WF. Prevalence of lysosomal storage disorders. *JAMA*, 1999;281:249–54
17. Meikle PJ, Ranieri E, Simonsen H, Rozaklis T, Ramsay SL, Whitfield PD, Fuller M, Christensen E, Skovby F, Hopwood JJ (2004) Newborn screening for lysosomal storage disorders: clinical evaluation of a two-tier strategy. *Pediatrics*, 2004; 114:909– 916.
18. Miguel, DSCG et al. Chapter: 31.3 *Erros inatos do Metabolismo* in *Pediatria: Consulta Rápida*. Artmed, 2010. Págs: 543-554.
19. Nakao S, Kodama C, Takenaka T, Tanaka A, Yasumoto Y, Yoshida A, Kanzaki T, Enriquez ALD, Eng CE, Tanaka H, Tei C, Desnick RJ. Fabry disease: detection of undiagnosed hemodialysis patients and identification of a “renal variant” phenotype. *Kidney Int*, 2003; 64:801–807.
20. Pagliardini S, Spada M (2003) A simple and rapid approach for screening lysosomal storage disorders. *J Inherit Metab Dis*, 2003; 26: S1.
21. Rolfs A, Bottcher T, Zshiesche M, Morris P, Winchester B, Bauer P, Walter U, Mix E, Lohr M, Harzer K, Strauss U, Pahnke J, Grossmann A, Benecke R. Prevalence of Fabry disease in patients with cryptogenic stroke: a prospective study. *Lancet*, 2005; 366: 1794–1796.
22. Sachdev B, Takenaka T, Teraguchi H, Tei C, Lee P, McKenna WJ, Elliott PM. Prevalence of Anderson-Fabry disease in male patients with late onset hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation*, 2002; 105:1407–1411
23. Schiffmann R, Kopp JB, Austin HA 3rd, Sabnis S, Moore DF, Weibel T, Balow JE, Brady RO. Enzyme replacement therapy in Fabry disease: a randomized controlled trial. *JAMA*, 2001; 285:2743–2749.
24. Spada M, Marongiu A, Voglino G, Merlino S, Alluto A, La Dolcetta M, Pagliardini S. Molecular study in 20 unrelated male patients with Fabry disease: the A143T genotype correlates with the late-onset end-stage nephropathy. *J Inherit Metab Dis*, 2003; 26:171.

25. Spada M, Pagliardini S. Screening for Fabry disease in end-stage nephropathies. *J Inherit Metab Dis*, 2002; 25:S113.
26. Thomas P Mechtler, Susanne Stary, Thomas F Metz, Víctor R De Jesús, Susanne Greber-Platzer, Arnold Pollak, Kurt R Herkner, Berthold Streubel, David C Kasper. Neonatal screening for lysosomal storage disorders: feasibility and incidence from a nationwide study in Austria. *The Lancet*, 2012 - Vol 379.
27. Turaca, Lauro Thiago; Pessoa, Juliana Gilbert; *et al.* New mutations in the GLA gene in Brazilian families with Fabry disease. *Journal of Human Genetics*; 2012, 57 (6):347.
28. Utsumi K, Kase R, Takata T, Sakuraba H, Matsui N, Saito H, Nakamura T, Kawabe M, Lino Y, Katayam Y. Fabry disease in patients receiving maintenance dialysis. *Clin Exp Nephrol*, 2000; 4:49–51.
29. Wilcox WR, Banikazemi M, Guffon N, Waldek S, Lee P, Linthorst GE, Desnick RJ, Germain DP. Long-term safety and efficacy of enzyme replacement therapy for Fabry disease. *Am J Hum Genet*, 2004 75:65–74.

# Conclusões

---

## CONCLUSÕES

Nas cinco famílias estudadas foram encontradas quatro diferentes mutações causadoras da doença de Fabry, todas previamente descritas na literatura. Duas das cinco famílias compartilhavam a mesma mutação (nove indivíduos com a mutação p.A156D). Esta mutação até o presente momento só foi relatada em famílias brasileiras. As outras três famílias possuíam as seguintes mutações: p.R118C, p.R356W e p.V316\_D322del.

Apenas em três famílias (I, IV e V) foi possível realizar a busca de polimorfismos. Na família IV nenhum polimorfismo foi encontrado. Na família I e V (ambos com mutação p.A156D) foi encontrado uma mesma alteração nucleotídica – SNP - (c.1000-22C> T), entretanto outro diferente SNP foi encontrado apenas na Família I. Tais resultados sugerem que estas duas famílias estudadas possam ter uma origem ancestral comum.

Oito pacientes foram do sexo feminino (heterozigotas) - assintomáticos ou oligossintomáticos - e seis são homens classicamente afetados (hemizigotos). A idade dos pacientes variou entre 27 e 56 anos de idade. Todos os pacientes do sexo masculino tinham características clínicas mais graves do que as do sexo feminino. Em todas as famílias, exceto família III, foram identificados parentes do sexo masculino com a forma clássica da doença de Fabry. A mutação da família III (p.R118C) está associado com uma forma atenuada, com início tardio das características clínicas e foi relatado por Spada et al, em 2006. Todos os homens e apenas duas pacientes do sexo feminino (I-1 e I-5) apresentaram reduzida atividade enzimática. Estes dados confirmam a variabilidade clínica apresentada pelas mulheres, conforme a revisão da literatura apresentada.

## Considerações Finais e Perspectivas de Estudos

---

## CONSIDERAÇÕES FINAIS E PERSPECTIVAS

Apesar do número pequeno de pacientes estudados, este estudo é a primeira e mais completa avaliação clínica e molecular dos pacientes com Doença de Fabry diagnosticados na Bahia. Esta avaliação é necessária na tentativa de criar consensos regionais de diagnóstico e manejo dos pacientes com esta patologia, principalmente quando nos deparamos com medicações de alto custo, apesar da eficácia comprovada e da melhora evidente na qualidade 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 determinado pacientes com uma mutação já conhecida. Outro dado a ser considerado é a possibilidade de interferência de polimorfismos do gene GLA ou de outros genes envolvidos, por exemplo, em fatores de risco cardiovasculares.

Se considerarmos o número atual de habitantes na Bahia e a incidência da DF descrita na literatura, facilmente percebemos que existem muitos pacientes sofrendo ainda sem diagnóstico. 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, que hoje está em fase de consulta pública para sua implantação.

O grupo de pacientes com Doença de Fabry permanece em acompanhamento regular no Complexo Hospitalar Universitário Professor Edgard Santos. Na tentativa de progredir com o conhecimento sobre esta patologia outros estudos estão em andamento ou em planejamento. A análise de marcadores de ancestralidade e a determinação de haplótipos são exemplos de estudos cujos resultados podem contribuir na determinação de um diagnóstico precoce, de um manejo adequado e de um prognóstico satisfatório.

## Referências

---

## Referências Bibliográficas

1. Altarescu GM, Goldfarb LG, Park K-Y; Kaneski C, Jeffries N, Litvak S, Nagle JW, Schiffmann R. Identification of fifteen novel mutations and genotype–phenotype relationship in Fabry disease. *Clin Genet*, 2001; 60: 46–51.
2. Anatskaia LN. Stroke in elderly patients. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova*, 2011; 111(8 Pt 2):74-80.
3. Atul Mehta, Michael Beck and Gere Sunder-Plassmann. *Fabry disease: Perspectives from 5 years of FOS*. ISBN 1-903539-03-X, Oxford PharmaGenesis Ltd, 2006.
4. Baptista, Miguel Viana; Ferreira, Susana; Pinho-e-Melo, Teresa; Carvalho, Marta; Cruz, Vítor T.; Carmona, Cátia; Silva, Fernando A.; Tuna, Assunção; Rodrigues, Miguel; Ferreira, Carla; Pinto, Ana A.N.; Leitão, André; Gabriel, João Paulo; Calado, Sofia; Oliveira, João Paulo; Ferro, José M.. Mutations of the GLA Gene in Young Patients With Stroke: The PORTYSTROKE Study—Screening Genetic Conditions in PORTuguese Young STROKE Patients. *Stroke* 2010;41;431-436;
5. Barros E, et al.: Screening for Fabry Disease in Brazilian Hemodialysis Patients. *ASN*, SanDiego, CA, USA, Oct 2006.
6. Beck M, Ricci R, Widmer U, Dehout F, de Lorenzo AG, Kampmann C, Linhart A, Sunder-Plassmann G, Houge G, Ramaswami U, Gal A, Mehta A. Fabry disease: overall effects of agalsidase alfa treatment. *Eur J Clin Invest*, 2004; 34:838-44.
7. Beck M. Agalsidase alfa—a preparation for enzyme replacement therapy in Anderson-Fabry disease. *Expert Opin Investig Drugs*, 2002; 11(6):851-8.
8. Beck M., Demographics of FOS – the Fabry Outcome Survey. In: *Fabry disease: perspectives from 5 years of FOS*. Mehta A et al., Eds. 2006, Oxford PharmaGenesis Ltd: Oxford, pp. 155–61.
9. Boggio P, Luna PC, Abad ME, Larralde M. Doença de Fabry. *An Bras Dermatol*, 2009; 84(4): 367-76.

10. Brouns, Raf; Thijs, Vincent; Eyskens, François; Van den Broeck, Marleen; Belachew, Shibeshih; Van Broeckhoven, Christine; Redondo, Patricia; Hemelsoet, Dimitri; Fumal, Arnaud; Jeanette, Sandrine; Verslegers, Werner; Baker, Robert; Hughes, Derralyne; De Deyn, Peter Paul. Belgian Fabry Study - Prevalence of Fabry Disease in a Cohort of 1000 Young Patients With Cerebrovascular Disease. *Stroke* 2010; 41: 863-868.
11. Christine M. Eng, Nathalie Guffon, William R. Wilcox, Dominique P. Germain, Philip Lee, Steve Waldek, Louis Caplan, Gabor E. Linthorst, Robert J. Desnick. Safety and efficacy of recombinant human A -Galactosidase A Replacement Therapy in Fabry's Disease. *N Engl J Med*, 2001; 345.
12. Cordeiro CA, Oréfice 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.
13. Desnick RJ, Banikazemi M. Fabry disease: clinical spectrum and evidence-based enzyme replacement therapy. *Nephrol Ther*, 2006; 2(2): S172-85.
14. Desnick RJ, Brady R, Barranger J, Collins AJ, Germain DP, Goldman M, Grabowski G, Packman S, Wilcox WR. Fabry disease, an under-recognized multisystemic disorder: expert recommendations for diagnosis, management, and enzyme replacement therapy. *Ann Intern Med*, 2003;138(4):338-46.
15. Desnick RJ, Ioannou YA, Eng CM. Alpha-galactosidase A deficiency. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, eds, *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*. New York, McGraw-Hill, 2001:37–74.
16. Eng CM, Guffon N, Wilcox WR, Germain DP, Lee P, Waldek S, Caplan L, Linthorst GE, Desnick RJ; International Collaborative Fabry Disease Study Group. Safety and efficacy of recombinant human alpha-galactosidase A replacement therapy in Fabry's disease. *N Engl J Med*, 2001; 345: 9-16.
17. Fernando D. Testai, MD, PhD; Philip B. Gorelick, MD, MPH. Inherited Metabolic Disorders and Stroke Part 1: Fabry Disease and Mitochondrial Myopathy, Encephalopathy, Lactic Acidosis, and Strokelike Episodes. *Arch Neurol*, 2010; 67(1):19-24.

18. Germain D, Biasotto M, Tosi M, Meo T, Kahn A, Poenaru L. Fluorescence-assisted mismatch analysis (FAMA) for exhaustive screening of the alpha-galactosidase A gene and detection of carriers in Fabry disease. *Hum Genet*, 1996; 98(6): 719-26.
19. Germain DP, Shabbeer J, Cotigny S, Desnick RJ. Fabry disease: twenty novel alpha-galactosidase A mutations and genotype-phenotype correlations in classical and variant phenotypes. *Mol Med*, 2002; 8(6):306-12.
20. Germain DP. Fabry disease. Orphanet J Rare Dis, 2010. in press.
21. Gold KF, Pastores GM, Botteman MF, Yeh JM, Sweeney S, Aliski W, et al. Quality of life of patients with Fabry disease. *Qual Life Res*, 2002;11:317-27.
22. Gupta S, Ries M, Kotsopoulos S, Schiffmann R. The relationship of vascular glycolipid storage to clinical manifestations of Fabry disease: a cross-sectional study of a large cohort of clinically affected heterozygous women. *Medicine (Baltimore)*, 2005;84(5):261-8.
23. Harold S. Bernstein, David F. Bishop, Kenneth H. Astrin, Ruth Komreich, Christine M. Eng, Hitoshi Sakuraba, and Robert J. Desnick. Fabry Disease: Six Gene Rearrangements and an Exonic Point Mutation in the  $\alpha$ -Galactosidase Gene. *J Clin. Invest*, 1989; 83:1390-1399.
24. Hoffmann B, Garcia de Lorenzo A, Mehta A, Beck M, Widmer U, et al. Effects of enzyme replacement therapy on pain and health related quality of life in patients with Fabry disease: data from FOS (Fabry Outcome Survey). *J Med Genet*, 2005; 42:247–52.
25. Hoffmann B. Fabry disease: recent advances in pathology, diagnosis, treatment and monitoring. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 2009;4:21.
26. Hughes DA, Ramaswami U, Elliott P, Deegan P, Lee P, Waldek S, et al. Guidelines for the diagnosis and management of Anderson-Fabry disease. *QJM*, 2005.
27. Kampmann C, Baehner F, Whybra C, Martin C, Wiethoff CM, Ries M, Gal A, Beck M. Cardiac manifestations of Anderson-Fabry disease in heterozygous females. *J Am Coll Cardiol*, 2002;40(9):1668-74.

28. Komamura K, Higashi M, Yamada N. Improvement of cardiac hypertrophy and ventricular function in a man with Fabry disease by treatment with recombinant alpha-galactosidase A. *Heart*, 2004; 90: 617.
29. Kotanko P, Kramar R, Devrnja D et al. Results of a nationwide screening for Anderson-Fabry disease among dialysis patients. *J Am Soc Nephrol*, 2004; 15: 1323-1329.
30. Linthorst G, Hollak C, Korevaar J et al. Alpha-Galactosidase A deficiency in Dutch patients on dialysis: a critical appraisal of screening for Fabry disease. *Nephrol Dial Transplant*, 2003; 18: 1581-1584.
31. Linthorst GE, Poorthuis BJ, Hollak CE. Enzyme activity for determination of presence of Fabry disease in women results in 40% false-negative results. *J Am Coll Cardiol*, 2008; 51:2082.
32. Lorenz M, Hauser AC, Püspök-Schwarz M, Kotanko P, Arias I, Zodl H, Kramar R, Paschke E, Voigtländer T, Sunder-Plassmann G. Anderson-Fabry disease in Austria. *Wien Klin Wochenschr*, 2003;115(7-8):235-40.
33. MacDermot KD, Holmes A, Miners AH. Anderson-Fabry disease: clinical manifestations and impact of disease in a cohort of 60 obligate carrier females. *J Med Genet*, 2001;38(11):769-775.
34. Maier EM, Osterrieder S, Whybra C, Ries M, Gal A, Beck M, Roscher AA, Muntau AC. Disease manifestations and X inactivation in heterozygous females with Fabry disease. *Acta Paediatr Suppl*, 2006; 95(451):30-8
35. Marco Spada, Severo Pagliardini, Makiko Yasuda, Turgut Tükel, Geetha Thiagarajan, Hitoshi Sakuraba, Alberto Ponzzone, and Robert J. Desnick. High Incidence of Later-Onset Fabry Disease Revealed by Newborn Screening. *Am. J. Hum. Genet.*, 2006; 79: 31–40.
36. Margarita Larralde, MD, PhD; Paula Boggio, MD; Hernán Amartino, MD; Néstor Chamoles, MD. A Study of 6 Hemizygous Men and 5 Heterozygous Women With Emphasis on Dermatologic Manifestations. *Arch Dermatol*, 2004;140.

37. Mehta A, Beck M, Eyskens F, Feliciani C, Kantola I, Ramaswami U, et al. Fabry disease: a review of current management strategies. *QJM*, 2010; 103: 641-59.
38. Mehta A, Ricci R, Widmer U, Dehout F, Garcia de Lorenzo A, Kampmann C, Linhart A, Sunder-Plassmann G, Ries M, Beck M. Fabry disease defined: baseline clinical manifestations of 366 patients in the Fabry Outcome Survey. *Eur J Clin Invest*, 2004; 34: 236–242.
39. Mehta A. New developments in the management of Anderson-Fabry disease. *Q J Med*, 2002; 95: 647–53.
40. Meikle PJ, Hopwood JJ, Clague AE, Carey WF. Prevalence of lysosomal storage disorders. *JAMA*, 1999; 281: 249–54
41. Merta M, Reiterova J, Ledvinova J et al. A nationwide blood spot screening study for Fabry disease in the Czech Republic haemodialysis patient population. *Nephrol Dial Transplant*, 2007; 22: 179-186.
42. Miguel, DSCG et al. Chapter: 31.3 Erros inatos do Metabolismo in *Pediatria: Consulta Rápida*. Artmed, 2010. Págs: 543-554.
43. Miners AH, Holmes A, Sherr L, Jenkinson C, MacDermot KD. Assessment of health-related quality-of-life in males with Anderson Fabry Disease before therapeutic intervention. *Qual Life Res*, 2002; 11: 127–33.
44. Möhrenschrager M, Braun-Falco M, Ring J, Abeck D. Fabry disease: recognition and management of cutaneous manifestations. *Am J Clin Dermatol*, 2003; 4(3): 189-96.
45. Monserrat L, Gimeno-Blanes JR, Marín F, Hermida-Prieto M, García-Honrubia A, Pérez I, Fernández X, de Nicolas R, de la Morena G, Payá E, Yagüe J, Egido J. Prevalence of fabry disease in a cohort of 508 unrelated patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*, 2007; 50(25): 2399-403.
46. Moore DF, Altarescu G, Ling GS, Jeffries N, Frei KP, Weibel T, Charria-Ortiz G, Ferri R, Arai AE, Brady RO, Schiffmann R. Elevated cerebral blood flow velocities in Fabry disease with reversal after enzyme replacement. *Stroke*, 2002; 33: 525-31.

47. Moran V, Obrador GT, Thadhani R. Fabry kidney disease. *Saudi J Kidney Dis Transpl*, 2003; 14(3): 367-77.
48. Morrissey RP, Philip KJ, Schwarz ER. Cardiac abnormalities in Anderson-Fabry disease and Fabry's cardiomyopathy. *Cardiovascular Journal Of Africa*, 2011; 22 (1).
49. Nakao S, Kodama c, Takenaka T, Tanaka A, Yasumoto Y, Yoshida A, Kanzaki T, Enriquez ALD, Eng CM, Tanaka H, Tei C, Desnick RJ. Fabry disease: Detection of undiagnosed hemodialysis patients and identification of "renal variant" phenotype. *Kidney Int*, 2003; 64: 801-807.
50. Perrot A, Osterziel KJ, Beck M, Dietz R, Kampmann C. Fabry disease: focus on cardiac manifestations and molecular mechanisms. *Herz*, 2002; 27(7): 699 - 702.
51. Pieroni M, Chimenti C, Russo A, Russo MA, Maseri A, Frustaci A. Tissue Doppler imaging in Fabry disease. *Curr Opin Cardiol*, 2004; 19(5):452-7.
52. Pierre-Louis B, Kumar A, Frishman WH. Fabry disease: cardiac manifestations and therapeutic options. *Cardiol Rev*, 2009;17(1):31-5.
53. Ramaswami U, Whybra C, Parini R, Pintos-Morell G, Mehta A, Sunder-Plassmann G, Widmer U, Beck M; FOS European Investigators. Clinical manifestations of Fabry disease in children: data from the Fabry Outcome Survey. *Acta Paediatr*, 2006; 95(1):86-92.
54. Ro LS, Chen CM, Chang HS, Lyu RK, Wu YR, Hsu WC, Lee-Chen GJ. Contribution of clinical screening to carrier detection in a large Chinese family with Fabry disease due to a novel alpha-galactosidase A gene deletion. *Eur J Neurol*, 2007; 14(5):493-7.
55. Rolfs A, Böttcher T, Zschesche M, Morris P, Winchester B, Bauer P, Walter U, Mix E, Löhr M, Harzer K, Strauss U, Pahnke J, Grossmann A, Benecke R. Prevalence of Fabry disease in patients with cryptogenic stroke: a prospective study. *Lancet*, 2005; 366: 1794–1796.

56. Rolfs A., et al.: Prevalence of Fabry disease in patients with cryptogenic stroke: a prospective study. *Lancet*, 2005; 366: 1794-96.
57. Rozenfeld P, Neumann PM. Treatment of fabry disease: current and emerging strategies. *Curr Pharm Biotechnol*, 2011; 12(6): 916-22.
58. Rozenfeld, Paula A. Fabry Disease: Treatment and Diagnosis. *IUBMB Life*, 2009; 61(11): 1043–1050.
59. Sachdev B, Elliott PM. Isolated cardiac manifestations in Fabry disease: the UK experience. *Acta Paediatr Suppl.*, 2002; 91(439): 28-30.
60. Schaefer RM, Tylki-Szymanska A, Hilz MJ. Enzyme replacement therapy for Fabry disease: a systematic review of available evidence. *Drugs*, 2009; 69: 2179–203.
61. Schiffmann R, Floeter MK, Dambrosia JM, Gupta S, Moore DF, Sharabi Y, Khurana RK, Brady RO. Enzyme replacement therapy improves peripheral nerve and sweat function in Fabry disease. *Muscle Nerve*, 2003; 28: 703-10.
62. Schiffmann R, Kopp JB, Austin HA 3rd, Sabnis S, Moore DF, Weibel T, Balow JE, Brady RO. Enzyme replacement therapy in Fabry disease: a randomized controlled trial. *JAMA*, 2001; 285: 2743-9.
63. Schiffmann R, Ries M, Timmons M, Flaherty JT, Brady RO. Long-term therapy with agalsidase alfa for Fabry disease: safety and effects on renal function in a home infusion setting. *Nephrol Dial Transplant*, 2006; 21:345–54.
64. Sirrs SM, West ML, Flowerdue G, Lemoine K, Bichet D, Casey R, et al. The Canadian Fabry Disease Initiative: a randomized controlled trial of agalsidase therapy in Fabry disease. *Mol Genet Metab*, 2009; 98:2.
65. Spinelli L, Pisani A, Sabbatini M, Petretta M, Andreucci MV, Procaccini D, Lo Surdo N, Federico S, Cianciaruso B. Enzyme replacement therapy with agalsidase beta improves cardiac involvement in Fabry's disease. *Clin Genet*, 2004; 66: 158-65.
66. Street NJ, Yi MS, Bailey LA, Hopkin RJ. Comparison of health-related quality of life between heterozygous women with Fabry disease, a healthy

- control population, and patients with other chronic disease. *Genet Med*, 2006; 8(6): 346-53.
67. Teragaki M, Tanaka A, Akioka K, Lan HT, Nishi Y, Yamano T, Yoshikawa J. Fabry disease female proband with clinical manifestations similar to hypertrophic cardiomyopathy. *Jpn Heart J*, 2004; 45(4): 685-9.
68. Thomas P Mechtler, Susanne Stary, Thomas F Metz, Víctor R De Jesús, Susanne Greber-Platzer, Arnold Pollak, Kurt R Herkner, Berthold Streubel, David C Kasper. Neonatal screening for lysosomal storage disorders: feasibility and incidence from a nationwide study in Austria. *The Lancet*, 2012; 379.
69. Torvin Møller A, Winther Bach F, Feldt-Rasmussen U, Rasmussen A, Hasholt L, Lan H, Sommer C, Kølvrå S, Ballegaard M, Staehelin Jensen T. Functional and structural nerve fiber findings in heterozygote patients with Fabry disease. *Pain*, 2009; 145(1-2):237-45.
70. Tosoni A, Nebuloni M, Zerbi P, Vago L, Comotti C, Sessa A. Ultrastructural study of renal involvement in two females with Anderson-Fabry disease. *Ultrastruct Pathol*, 2005; 29 (3-4): 203-7.
71. Turaca, Lauro Thiago; Pessoa, Juliana Gilbert; et al. New mutations in the GLA gene in Brazilian families with Fabry disease. *Journal of Human Genetics*, 2012; 57 (6): 347.
72. Vedder AC, Strijland A, vd Bergh Weerman MA, Florquin S, Aerts JM, Hollak CE. Manifestations of Fabry disease in placental tissue. *J Inherit Metab Dis*, 2006; 29(1): 106-11.
73. Wang RY, Lelis A, Mirocha J, Wilcox WR. Heterozygous Fabry women are not just carriers, but have a significant burden of disease and impaired quality of life. *Genet Med*, 2007; 9(1): 34-45.
74. Wattanasirichaigoon D, Svasti J, Cairns JR, Tangnararatchakit K, Visudtibhan A, Keeratichamroen S, Ngisara L, Khowsathit P, Onkoksoong T, Lekskul A, Mongkolsiri D, Jariengprasert C, Thawil C, Ruencharoen S.

- Clinical and molecular characterization of an extended family with Fabry disease. *J Med Assoc Thai*, 2006; 89(9): 1528-35.
75. Weidemann F, Breunig F, Beer M, Sandstede J, Turschner O, Voelker W, Ertl G, Knoll A, Wanner C, Strotmann JM. Improvement of cardiac function during enzyme replacement therapy in patients with Fabry disease: a prospective strain rate imaging study. *Circulation*, 2003; 108: 1299-301.
76. Whybra C, Kampmann C, Willers I, Davies J, Winchester B, Kriegsmann J, Bruhl K, Gal A, Bunge S, Beck M. Anderson-Fabry disease: clinical manifestations of disease in female heterozygotes. *J Inherit Metab Dis*, 2001; 24(7): 715-24
77. Whybra C, Kampmann C, Willers I, Davies J, Winchester B, Kriegsmann J, Brühl K, Gal A, Bunge S, Beck M. Anderson-Fabry disease: clinical manifestations of disease in female heterozygotes. *J Inherit Metab Dis*, 2001; 24(7): 715-24.
78. Zarate YA, Hopkin RJ. Lysosomal storage disease 3: Fabry's disease. *Lancet*, 2008; 372:1427–5.

# Anexos

---

## PESQUISA PARA IDENTIFICAÇÃO DE PACIENTES COM DOENÇA DE FABRY

Data: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

Instituição: \_\_\_\_\_

Médico: \_\_\_\_\_

Telefone de contato: \_\_\_\_\_

Nome do paciente: \_\_\_\_\_ Sexo: \_\_\_\_\_

Endereço: \_\_\_\_\_

CEP: \_\_\_\_\_ idade: \_\_\_\_\_ UF: \_\_\_\_\_

Telefone: \_\_\_\_\_

Data de nascimento: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_ Idade: \_\_\_ anos

Angioqueratomas	<input type="checkbox"/> sim	<input type="checkbox"/> não
Febre recorrente sem causa aparente	<input type="checkbox"/> sim	<input type="checkbox"/> não
Intolerância ao calor e ao frio	<input type="checkbox"/> sim	<input type="checkbox"/> não
Intolerância às mudanças de temperatura	<input type="checkbox"/> sim	<input type="checkbox"/> não
Intolerância a exercícios físicos	<input type="checkbox"/> sim	<input type="checkbox"/> não
Sensação de queimação nas mãos e pés	<input type="checkbox"/> sim	<input type="checkbox"/> não
Crises de dor que se espalham pelo corpo	<input type="checkbox"/> sim	<input type="checkbox"/> não
Sensação de dormência ou formigamento nas mãos e pés	<input type="checkbox"/> sim	<input type="checkbox"/> não
Diminuição ou ausência de transpiração	<input type="checkbox"/> sim	<input type="checkbox"/> não
Aumento de transpiração	<input type="checkbox"/> sim	<input type="checkbox"/> não
Cólicas intestinais, náuseas ou diarreia depois de alimentação	<input type="checkbox"/> sim	<input type="checkbox"/> não
Problemas de audição (pedir audiometria mesmo se não houver queixas subjetivas)	<input type="checkbox"/> sim	<input type="checkbox"/> não
Apresenta proteinúria no exame de 24 horas (Se não, requisitar sumário de urina e urina 24 horas)	<input type="checkbox"/> sim	<input type="checkbox"/> não
Apresenta elevação de creatinina (Se não, requisitar creatinina e clearance de creatinina)	<input type="checkbox"/> sim	<input type="checkbox"/> não
Apresenta precordialgia e/ou palpitações (Se sim, requisitar ECG e EcoDoppler cardiograma)	<input type="checkbox"/> sim	<input type="checkbox"/> não
Doença cerebrovascular (AVC ou ataque isquêmico transitório)	<input type="checkbox"/> sim	<input type="checkbox"/> não
História familiar de depressão ou distúrbios de comportamento?	<input type="checkbox"/> sim	<input type="checkbox"/> não
História familiar de doença cardíaca?	<input type="checkbox"/> sim	<input type="checkbox"/> não
História familiar de doença renal?	<input type="checkbox"/> sim	<input type="checkbox"/> não
História familiar de doença cerebrovascular?	<input type="checkbox"/> sim	<input type="checkbox"/> não

Outras informações: \_\_\_\_\_

# Universidade Federal da Bahia

Complexo Hospitalar Universitário Prof. Edgard Santos  
Rua Augusto Viana, s/n -Canela - CEP: 40.110-060 – Salvador - Bahia

## Comitê de Ética em Pesquisa – CEP

Tel.: (71) 3283-8140 FAX: (71) 3283-8141

E-mail: cep.hupes@gmail.com

### FORMULÁRIO DE APROVAÇÃO

PROCOLO CEP – 036/2008

O Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do Complexo Hospitalar Universitário Professor Edgard Santos (HUPES) avaliou o Projeto descrito abaixo:

**Projeto de Pesquisa:** Estudo multidisciplinar para detecção da prevalência de Doença de Fabry em pacientes da Bahia.

**Pesquisador Responsável:** Maria Betânia Pereira Toralles.

**Data do Parecer:** 13 de agosto de 2009.

**Parecer:** Projeto Aprovado

Atenciosamente,

  
ROBERTO BADARÓ, MD PHD  
Coordenador CEP  
HUPES



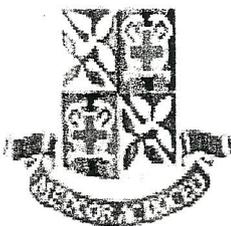
## TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

(Conselho Nacional de Saúde, Resolução 196/96)

- 
1. NOME DO PACIENTE .....
- DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº : ..... SEXO : M  F
- DATA NASCIMENTO: ...../...../.....
- ENDEREÇO ..... Nº ..... APTO: .....
- BAIRRO: ..... CIDADE .....
- CEP: \_\_\_\_\_ - \_\_\_\_\_ TELEFONE: DDD (.....).....
2. RESPONSÁVEL LEGAL (SO PREENCHER ESSA PARTE SE HOUVER UM)
- NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.) .....
- DOCUMENTO DE IDENTIDADE : ..... SEXO: M  F
- DATA NASCIMENTO: ...../...../.....
- ENDEREÇO ..... Nº ..... APTO: .....
- BAIRRO: ..... CIDADE .....
- CEP: \_\_\_\_\_ - \_\_\_\_\_ TELEFONE: DDD (.....).....

O presente termo refere-se a um convite a participação do (a) Sr. (a) \_\_\_\_\_, ou sob a responsabilidade de seu presente legal Sr. (a) \_\_\_\_\_, a participar como sujeito de pesquisa intitulada: **“Estudo multidisciplinar para detecção da prevalência de doença de Fabry em pacientes de um Hospital Universitário da Bahia”**.

Existe uma rara doença de transmissão genética, isto é, herdada na família, que é caracterizada pela falta ou diminuição da ação de uma enzima (proteína) que impede o acúmulo nas células de uma espécie de gordura (esfingolípides). Os pacientes, geralmente do sexo masculino, acometidos por tal doença ficam com as células do corpo “abarroadas” com esta gordura e podem apresentar mau funcionamento de diversos órgãos como os rins, coração e cérebro, além de dores nas pernas e braços, manchas pelo corpo, diarreia e intolerância ao frio e calor. O **objetivo** deste trabalho é identificar os portadores desta anomalia genética, Doença de Fabry, o que será de suma importância pessoal e para sua conservação de sua saúde, e para ensejar o



reconhecimento governamental da prevalência da mesma –frequência da doença numa população alvo, a fim de prover suficientes meios para atenção desta corte.

Os pacientes que concordarem em participar deste projeto científico serão submetidos a **exame médico completo**, incluindo **exame oftalmológico (dos olhos)** e coleta de uma pequena quantidade de **sangue (cerca de 3 mL)**, para verificar se possui a enzima funcionando bem. Os casos que apresentarem alterações deverão colher uma outra amostra de **sangue (10 mL)** para confirmação do diagnóstico de doença de Fabry.

Tal projeto científico não trará ao paciente **desconforto** algum, exceto o equivalente a uma picada de agulha para coleta de sangue.

Este projeto trará **benefícios** para a nossa população, pois, após a pesquisa, ficaremos sabendo o quanto a doença de Fabry é freqüente em nosso atendimento. Também, quando necessário, poderemos encaminhar os pacientes acometidos pela doença de Fabry para tratamento, impedindo a progressão ou retardando a evolução da doença para outros órgãos, como coração e cérebro e, por último, poderemos detectar o problema em outros membros de sua família numa etapa inicial, já que se sabe que a doença tem transmissão genética, sendo ligada ao cromossomo sexual (mães transmitem para filhos e filhas são portadoras, podendo ter vários graus de sintomas).

A pesquisa será realizada pela **pesquisadora, Dra. Maria Betânia P. Toralles**, a qual pode ser contactada através de e-mail ([m.toralles@uol.com.br](mailto:m.toralles@uol.com.br)) ou telefone/celular (71 3344-7300; 3359-6149; 9617-7462; 9965-1632). O grupo de trabalho, co-orientado pelo **Dr. Gildásio Carvalho da Conceição**, é composto por Davi Jorge Fontoura Solla, Danilo Sampaio, Ramons Martins e Vinício Britto Neto, os quais podem ser encontrados no 6º andar do Hospital Universitário Professor Edgar Santos (Hospital das Clínicas) no endereço: Rua Augusto Viana s/n, Canela, Salvador – Bahia.

No estudo, sua identidade será mantida em **sigilo**. Os nomes dos pacientes participantes do projeto não serão divulgados, o que será divulgado é o resultado global do projeto sem citar nomes.

Não haverá nenhuma forma de pagamento ou despesa pela participação do estudo e caso seu filho (a) ou o Sr. (a) se recuse a participar sua vontade será respeitada e seu tratamento será mantido normalmente.



O Sr. (a) poderá ter acesso, a qualquer tempo, às informações sobre procedimentos, riscos e benefícios relacionados à pesquisa, inclusive para esclarecer eventuais dúvida. Ainda, o Sr. (a) tem total liberdade de retirar seu consentimento a qualquer momento e de deixar de participar do projeto, sem que isto traga prejuízo à continuidade da assistência.

O Hospital Universitário Professor Edgard Santos estará a disposição para prestar assistência a eventuais danos à saúde, decorrentes da pesquisa.

Os resultados da pesquisa serão apresentados sob a forma de artigo científico e deverão ser publicados e apresentados em eventos científicos. Ao término da pesquisa será realizada uma devolutiva dos resultados para os sujeitos envolvidos na mesma.

Assim se o (a) Sr. (a) aceitar o convite para participar da pesquisa ( **ou em caso do menor, permitir a participação do menor**), por favor, preencha os espaços abaixo:

Eu, \_\_\_\_\_, RG \_\_\_\_\_, fui devidamente esclarecido (a) do projeto de Pesquisa acima citado e aceito o convite para participar.

\_\_\_\_\_, \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 2009

Assinatura do sujeito da pesquisa ou responsável legal:

\_\_\_\_\_

Assinatura do pesquisador:

\_\_\_\_\_