

INSUFICIÊNCIA RENAL CRÔNICA NA DOENÇA DE FABRY - RELATO DE CASO

CHRONIC RENAL INSUFFICIENCY IN FABRY DISEASE - CASE REPORT

FERNANDA VIEIRA DIAS^{1*}, HENRICK MAKSSUEL CASTRO LIMA¹, JOSÉ FERNANDES CARLOS ESTEVES¹, NAILA TAÍZA SILVA REIS¹, TADEU KRUSCHEWSKY MIDLEJ NETO¹, VALÉRIA LOPES CUPERTINO¹, JOSSUEL CARVALHO MELO MARTINS², PAULO TOSTES³, LAMARA LAGUARDIA VALENTE ROCHA^{4*}

1. Acadêmicos do curso de Medicina do Centro Universitário de Caratinga, Caratinga, MG; 2. Médico neurologista e professor titular da disciplina de clínica médica do curso de Medicina do Centro de Caratinga 3. Médico generalista e residente em anesthesiologia, professor titular do curso de Medicina do Centro Universitário de Caratinga; 4. Professora titular do curso de Medicina e pesquisadora do Instituto de pesquisa em Saúde do Centro Universitário de Caratinga.

* Vila Onze, 36, Centro, Caratinga, Minas Gerais. CEP: 35300-100. lamara.laguardia@gmail.com

Recebido em 23/02/2017. Aceito para publicação em 20/04/2017

RESUMO

A doença de Fabry é uma doença de depósito lisossômico rara, ligada ao cromossomo-X, causada por deficiência parcial ou completa da enzima alfa-galactosidase A. Causando um acúmulo de globotriaosilceramida no endotélio vascular e tecidos viscerais. No estudo relata-se o caso de um paciente do sexo masculino, 56 anos sem outras comorbidades que evoluiu para insuficiência renal crônica com necessidade de diálise.

PALAVRAS-CHAVE: Doença de Fabry, Alfa-galactosidase, Angioqueratoma, insuficiência renal.

ABSTRACT

Fabry disease is a rare, X-linked lysosomal deposit disease caused by partial or complete deficiency of the enzyme alpha-galactosidase A. Causing an accumulation of globotriaosylceramide in the vascular endothelium and visceral tissues. The study reports the case of a 56-year-old male patient with no other comorbidities who progressed to chronic renal insufficiency requiring dialysis.

KEYWORDS: Fabry disease, Alfagalactosidase, Angiokeratoma, renal insufficiency.

1. INTRODUÇÃO

A Doença de Fabry (DF) é considerada doença de

depósito lisossômico. Trata-se de erro inato do metabolismo dos glicoesfingolipídeos, produzido por mutações do gene que codifica a enzima lisossômica α -galactosidase A (α -GAL). A redução ou ausência da atividade dessa enzima leva ao acúmulo progressivo de glicoesfingolipídeos neutros com resíduos terminais α -galactosil (sob a forma de globotriaosilceramida ou GL-3) no plasma e nos lisossomos das células endoteliais de vários órgãos, como a pele, rins, coração, olhos e cérebro, resultando no aparecimento da doença¹.

A doença de Fabry, também chamada de Anderson-Fabry, ou *angiokeratoma corporis diffusum universalis* foi relatada pelos dermatologistas William Anderson na Inglaterra e Johannes Fabry na Alemanha, em 1898, que trabalhavam em locais diferentes de maneira quase simultânea¹.

A herança da DF é ligada ao cromossomo X. O gene afetado chama-se GALA e encontra-se na região (Xq22.1) do cromossomo X. O gala tem cerca de 12kb de comprimento e contém cerca de sete éxons que variam entre 92 e 291 pares de bases. O defeito genético que produz a doença é heterogêneo, e atualmente foram identificadas mais de 300 mutações. A maioria das famílias possui mutações específicas². O quadro clínico da DF tende a se intensificar com a idade e este agravamento se correlaciona com a intensidade dos depósitos de Gb3 nas células. As manifestações mais precoces são a acroparestesia, a intolerância ao calor e as manifestações gastrointestinais que ocorrem já na infância (entre 3 a 10 anos de idade)³.

Em doentes do sexo masculino, homocigotos, o gene do Fabry tem alta penetrância, e a maioria apresenta o

chamado fenótipo clássico da doença. Em doentes do sexo feminino, heterozigotas, a doença tem expressividade variável por causa da inativação aleatória de um dos cromossomos X (hipótese de Lyon). As heterozigotas não são consideradas simples portadoras, pois a maioria apresenta alterações sistêmicas relacionadas à doença. Com isso a transmissão da DF de forma recessiva ligada ao X, deveria ser desconsiderada¹.

O grau de correlação existente entre o genótipo e o fenótipo da doença não seguem uma sequência. Diferentes mutações estão associadas a fenótipos similares, enquanto membros de uma família que apresentam a mesma mutação apresentam diferentes fenótipos. Na suspeita do diagnóstico da DF, é importante a pesquisa da história familiar, devido à maioria dos casos ocorrerem de forma hereditária, no entanto, a ausência de dados familiares positivos não invalida o diagnóstico, uma vez que mutações têm sido documentadas¹.

2. RELATO DE CASO

Paciente masculino, casado, 56 anos, brasileiro, natural de Caratinga-MG, em bom estado geral. Informa uso de bebida alcoólica e cigarro com início aos 07 anos de idade, há 20 anos não fuma e há 06 anos não ingere bebida alcoólica.

Relata que aos 10 anos de idade, iniciou quadro de acroparestesias em mãos e pés, além de sintomas disautônômicos como rubor e calor em face e extremidades, que pioravam em temperaturas externas elevadas. Evoluiu com piora do quadro com alterações neuropsiquiátricas, referindo sintomas de ansiedade e intensa agitação psicomotora com autoagressividade nas crises algícas. Com isso as pessoas mais próximas acreditavam se tratar de algum transtorno psíquico. Chegou a ser aposentado em 1992 por possível doença psiquiátrica. Informa também por volta de meados da segunda década de vida, apresentar eventos neurológicos súbitos com comprometimento da consciência e/ou manifestações discognitivas e automatismos complexos oroalimentares e motores, fazendo uso de Fenobarbital por 06 anos, interrompendo o uso por conta própria.

Por varias vezes se automedicou com analgésicos comuns e anti-inflamatórios não esteroidais devido às dores crônicas. Informa que os sintomas sempre o acompanhavam.

Aos 49 anos, procurou serviço médico devido síndrome edemigênica, sendo encaminhado ao pronto socorro de sua região, onde foi diagnosticado com insuficiência renal crônica, estágio V, com indicação de diálise, sem história prévia de hipertensão arterial sistêmica ou diabetes mellitus.

Há cerca de dois anos foi diagnosticado com Doença de Fabry, após uma triagem no Serviço de hemodiálise onde faz seu tratamento, por uma equipe de rastreio de

erros inatos do metabolismo, que buscam por pacientes dialíticos que não se enquadram no perfil de insuficiência renal crônica.

Aceitou fazer o teste baseado no DNA-Pesquisa de variantes no gene GLA, em abril de 2014. Identificada a variante p.Y152D em homizigose. Essa alteração proteica é potencialmente patogênica. Sugerido então aconselhamento genético para melhor interpretação dos resultados. Segundo o paciente foi detectado outros 15 casos em sua família com alteração da enzima lisossômica α -galactosidase A (α -GAL).

3. DISCUSSÃO

O sintoma clássico da DF é uma parestesia crônica, que ocorre principalmente nos hemizigotos, acomete mãos e pés, começa na infância precoce e persiste até a vida adulta. Trata-se de uma dor ardente acompanhada de formigamento, que pode ser intermitente ou contínua, e que irradia para áreas vizinhas². As parestesias compõem a principal causa de morbidade da doença durante, as duas primeiras décadas da vida e, em alguns casos, causam depressão e até tentativas de suicídio. Essa dor pode ser interrompida pelas chamadas crises de Fabry, que são episódios de dor aguda que duram minutos ou dias, e podem acompanhar-se de fadiga, hipertermia e artralguas, sendo desencadeadas por estresse, fadiga, aumento da temperatura externa¹. A deficiência na atividade da enzima α -gal a resulta no acúmulo progressivo da globotriaosyl-ceramida (gl-3) e glicosfingolípides nos lisossomos do endotélio vascular, células epiteliais e nas musculares lisas de todos os vasos do corpo humano⁴.

No decorrer dos anos, o constante envolvimento endotelial dos vasos pode determinar insuficiência renal, cardiopatia e acidente vascular cerebral⁵. O acometimento renal inicial caracteriza-se pelo acúmulo de glicosfingolípideos nas células endoteliais e epiteliais dos glomérulos e espaço de Bowman, e no epitélio das alças de Henle e túbulos contorcidos distais. Os vasos renais são envolvidos progressivamente, com infiltração de histiócitos e fibrócitos no interstício, até determinar a esclerose total do parênquima renal. A insuficiência renal constitui a mais frequente e importante complicação tardia da doença e a principal causa de óbito⁵. A forma clássica da doença ocorre nos homens. Os sintomas costumam manifestar mais cedo, sendo mais frequentes as acroparestesias, angioqueratomas, opacidade da córnea e hipo-hidrose. No decorrer da idade, ocorre agravamento dos sintomas com evolução para insuficiência cardíaca, renal e anormalidades cerebrais⁶.

A doença renal crônica avançada com necessidade de diálise ocorre quando os pacientes não são tratados previamente, entre a quarta e quinta década de vida. O

diagnóstico da DF é realizado com base no quadro clínico, na história familiar e na procura da doença em grupos de risco, como pacientes em diálise, com hipertrofia miocárdica sem causas aparentes e acidentes vasculares encefálicos precoces. A detecção de reduzida atividade plasmática ou leucocitária da α -galactosidase confirma o diagnóstico. No entanto nas mulheres afetadas a atividade da enzima pode estar dentro da faixa de normalidade, sendo necessário para confirmação diagnóstica um estudo genético para detecção da mutação do gene da α -galactosidase³.

O tratamento da DF necessita de uma equipe multiprofissional composta por clínicos, dermatologistas, neurologistas, cardiologistas e nefrologistas⁷. Consiste de terapia não específica com tratamento de suporte, direcionado ao controle dos sinais e sintomas presentes e tratamento específico com terapia de reposição enzimática (TRE) que é uma forma de tratamento que tem como base a descoberta de que as células podem incorporar uma enzima do meio extracelular e utilizá-la para o seu metabolismo normal⁶. O paciente portador da DF necessita de infusões enzimáticas constantes, devido a quantidade da enzima no plasma do paciente ser rapidamente utilizada⁷. A TRE para a DF é vantajosa para os pacientes homocigóticos, por mudar o curso da doença. Ela reduz o armazenamento de glicosíngolipídeos em vários órgãos e tecidos, diminui a dor e melhora a função dos nervos periféricos. No entanto alguns continuam com deterioração das funções renal e cardíaca⁸.

4. CONCLUSÃO

A Doença de Fabry deve ser suspeitada em doentes renais crônicos associada a disfunções cardíacas, artralgia e acroparestesias, sem fatores de risco prévio. O acometimento renal na DF é precoce e constitui a mais frequente e importante complicação da doença. O depósito de lisossomos envolve todos os tipos celulares, com manifestações glomerulares e tubulares e evolui para doença renal crônica com necessidade de diálise se não for diagnosticado precocemente. A TRE é benéfica por mudar o curso da doença, reduzir os sintomas e proporcionar ao paciente melhor qualidade de vida.

5. REFERÊNCIAS

- [01] Boggio P, *et al.* Doença de Fabry. Anais brasileiros de dermatologia 2009; 84(4):367-376.
- [02] Sartori D, *et al.* Court-ordered access to treatment of rare genetic diseases: Fabry Disease in the state of Rio Grande do Sul, Brazil. Ciência & Saúde Coletiva 2012; 17(10):2717-2728.
- [03] Abensur H, Reis MA dos. Acometimento renal na doença de Fabry. J. bras. nefrol 2016; 38(2):245-254.
- [04] Cordeiro CA, *et al.* Córnea verticilata-marcador clínico da doença de Fabry: relato de caso. Arq Bras Oftalmol 2007; 70(4):01-705.
- [05] Lasmar EP, *et al.* Transplante renal na doença de Fabry. Revista da Associação Médica Brasileira 2009; 55(6):642-645.
- [06] Vale NF, *et al.* Diagnóstico de Doença de Fabry em Indivíduos Submetidos à Hemodiálise no Estado do Piauí: O Papel do Exame de Triagem e Estudo de Casos. J Bras Nefrol 2008; 30(4):259-63.
- [07] Pinheiro LL, *et al.* Doença de Fabry: o tratamento pode mudar o curso da doença. RBM 2011; 68(10):S0034-7264.
- [08] Pereira EM, *et al.* Podocitúria na doença de Fabry. J Bras Nefrol 2016; 38(1):49-53.