

Doença de Fabry

Em 1898 o dermatologista Dr. Fabry de Dortmund descreveu a “purpura papulosa hemorrágica de Hebrae” (Dr. Hebra, dermatologista austríaco)

Ein Beitrag Zur Kenntnis der Purpura haemorrhagica nodularis (Purpura papulosa hemorrhagica Hebrae). Arch. Derm. Syph. 43: 187-200, 1898



Doença de Fabry: uma doença subdiagnosticada e potencialmente fatal

- Prevalência: 1 em cada 40.000¹ – 117.000 nascidos vivos,² embora levantamentos recentes indiquem que a incidência pode ser maior (1 em cada 3100 nascidos vivos)³
- Resulta em falência de órgãos (principalmente insuficiência renal e doença cerebrovascular) e morte prematura em indivíduos de ambos os sexos^{4,5}
- A expectativa de vida é geralmente encurtada em 20 anos nos homens⁶ e em 15 anos nas mulheres⁷

1. Garman & Garboczi. *J Mol Biol* 2004;337:319–35.

2. Meikle *et al.* *JAMA* 1999;281:249–54.

3. Spada *et al.* *Am J Hum Genet* 2006;79:31–40.

4. Mehta *et al.* *Eur J Clin Invest* 2004;34:236–42.

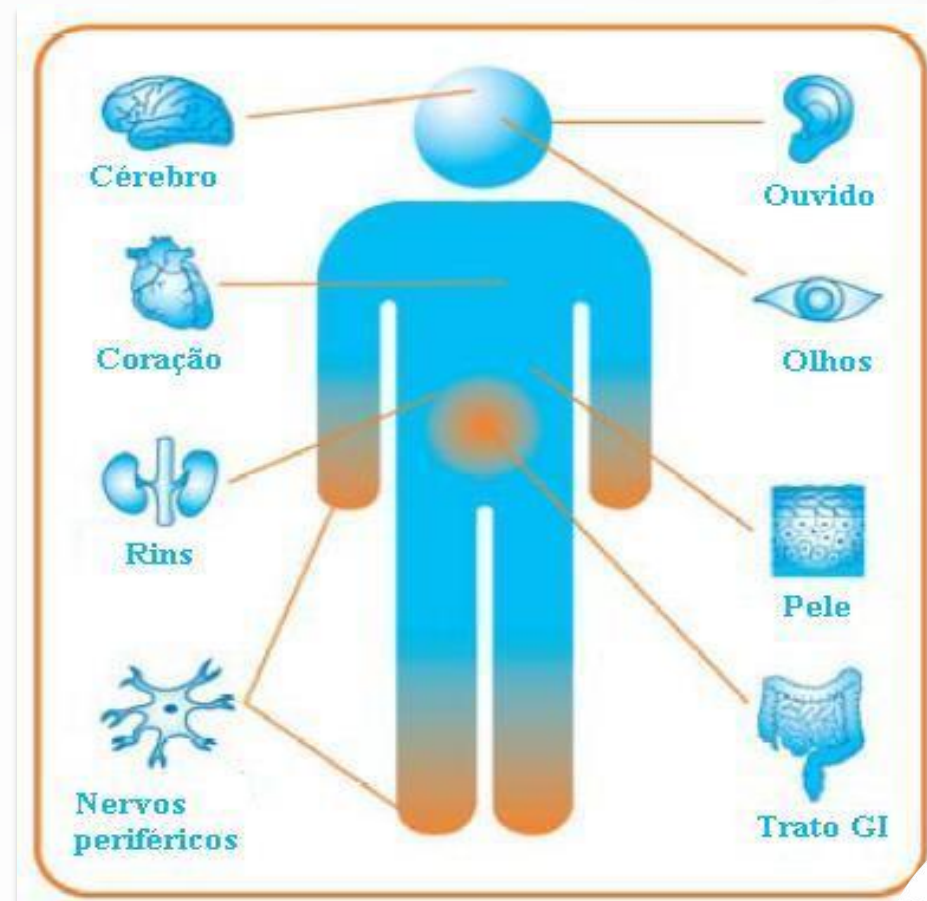
5. Barbey *et al.* *Curr Med Chem Cardiovasc Hematol Agents* 2004;2:277–86.

6. Beck. In: Mehta *et al.* (eds). *Fabry disease: perspectives from 5 years of FOS*, 2006.

7. MacDermot *et al.* *J Med Genet* 2001;38:750–60.

Doença de Fabry: Fundamentos

- É uma das doenças de depósito lisossômico mais comuns, e afeta homens, mulheres e crianças^{1,2}
- Causado por uma mutação no gene GLA no cromossomo X (Xq22.1)³
- A mutação leva a deficiência de α - galactosidase A,³ que resulta em acúmulo patológico de GLICOESFINGOLÍPIDES principalmente: **globotriaosilceramida (Gb₃)**^{2,4}



1. Fuller. In: Mehta et al. (eds). Fabry disease: perspectives from 5 years of FOS, 2006.

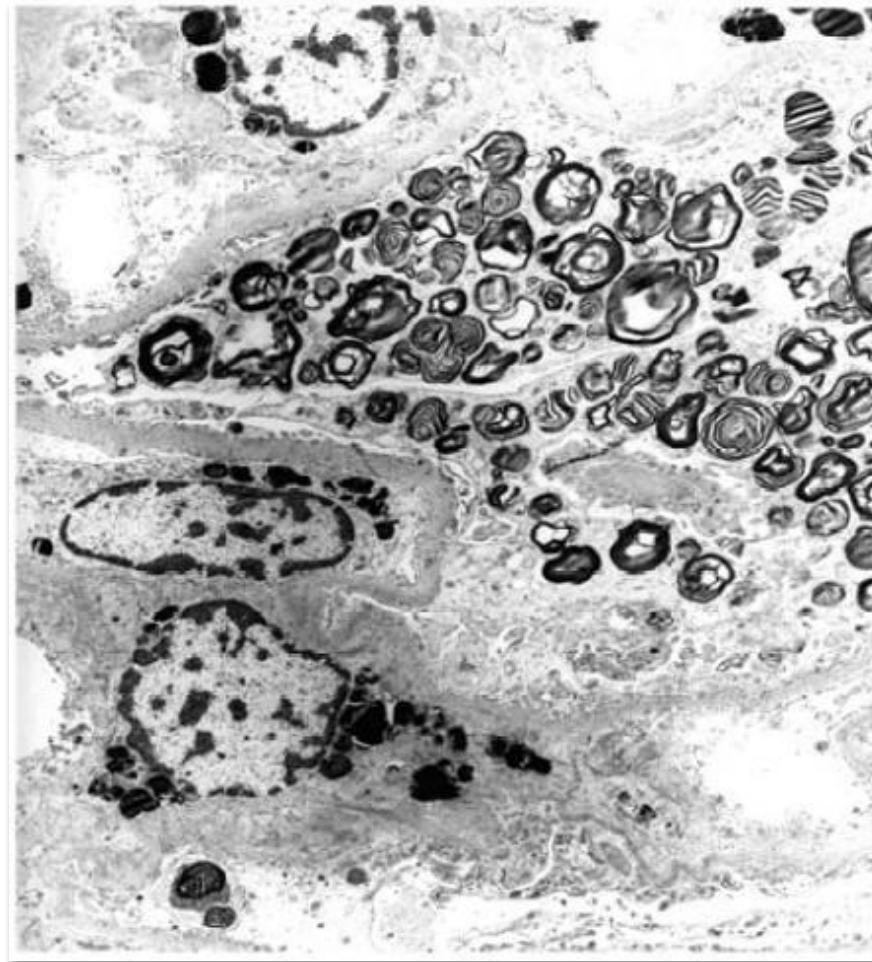
2. Barbey et al. *Curr Med Chem Cardiovasc Hematol Agents* 2004;2:277–86.

3. Mehta et al. *Eur J Clin Invest* 2004;34:236–42.

4. Bishop et al. *Proc Natl Acad Sci USA* 1988;85:3903–7.

Fisiopatologia: Consequências da mutação no gene da α -galactosidase A

- A falta de α -galactosidase A leva ao acúmulo de Gb3 nos lisossomos¹



1. Mehta *et al.* *Eur J Clin Invest* 2004;34:236–42.
Figura da apresentação do FOS, por Feriozzi.

Doença de Fabry: sintomas iniciais

- A lesão dos órgãos ocorre precocemente na vida do paciente, antes mesmo de os sintomas se manifestarem¹⁻³
- O depósito de Gb3 já ocorre na vida intrauterina⁶
- A dor neuropática é um sintoma precoce comum, encontrado em 81% dos pacientes do sexo masculino e 65% no sexo feminino⁴
- Os sintomas levam a altos índices de depressão e queda da qualidade de vida (QoL)⁵
- São observados sintomas gastrintestinais em até 60% dos pacientes pediátricos³
- Além disso, sintomas dermatológicos se manifestam em até 78% dos pacientes¹
- Pode haver manifestações sensoriais (oculares e auditivas) evidentes¹

1. Mehta *et al. Eur J Clin Invest* 2004;34:236–42.

2. Beck. In: Mehta *et al. (eds)*. Fabry disease: perspectives from five years of FOS, 2006.

3. Barbey *et al. NDT Plus* 2008;1:11–19.

4. Ramaswami *et al. Acta Paediatrica* 2006; 95:86–92.

5. Hoffmann *et al. Clin J Pain* 2007;23:535–42.

6. Bowman *et al. Placenta*. 2010 Apr;31(4):344-6.

Doença de Fabry: impacto clínico

- Doença multissistêmica e potencialmente fatal^{1 2}
- Comprometimento renal observado em cerca de 84% dos pacientes³
 - A insuficiência renal é uma das principais causas de morte na doença de Fabry²
- Alta prevalência de hipertensão não controlada⁴
- Anormalidades cardíacas em até 69% dos pacientes¹
 - Hipertrofia ventricular esquerda (HVE), disfunção do ventrículo esquerdo (VE), disfunção valvar e distúrbios de condução⁵⁻⁷
- Envolvimento cerebrovascular com AVC ou ataque isquêmico transitório (AIT) em até 13% dos pacientes⁸

1. Mehta *et al. Eur J Clin Invest* 2004;34:236–42.

2. MacDermot *et al. J Med Genet* 2001;38:750–60.

3. Beck *et al. Eur J Clin Invest* 2004;34:838–44.

4. Kleinert *et al. Am J Hypertens* 2006;19:782–7.

5. Elliott *et al. Curr Med Lit* 2006;6:1–6.

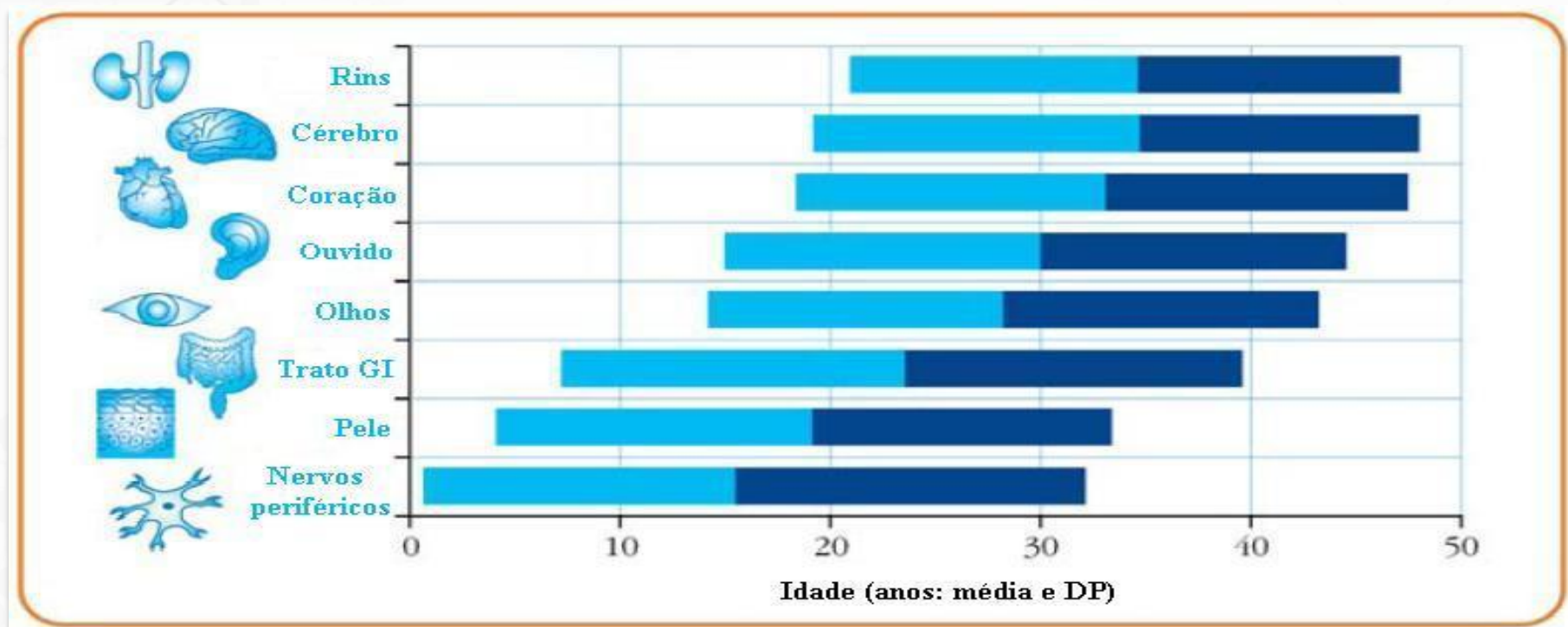
6. Kampmann *et al. J Am Coll Cardiol* 2002;40:1668–74.

7. Shah *et al. Acta Paediatrica* 2005;94(Suppl 447):11–4.

8. Mehta *et al. Acta Paediatrica* 2005;94(Suppl 447): 24–7.

História natural da doença de Fabry: manifestações clínicas no sexo masculino

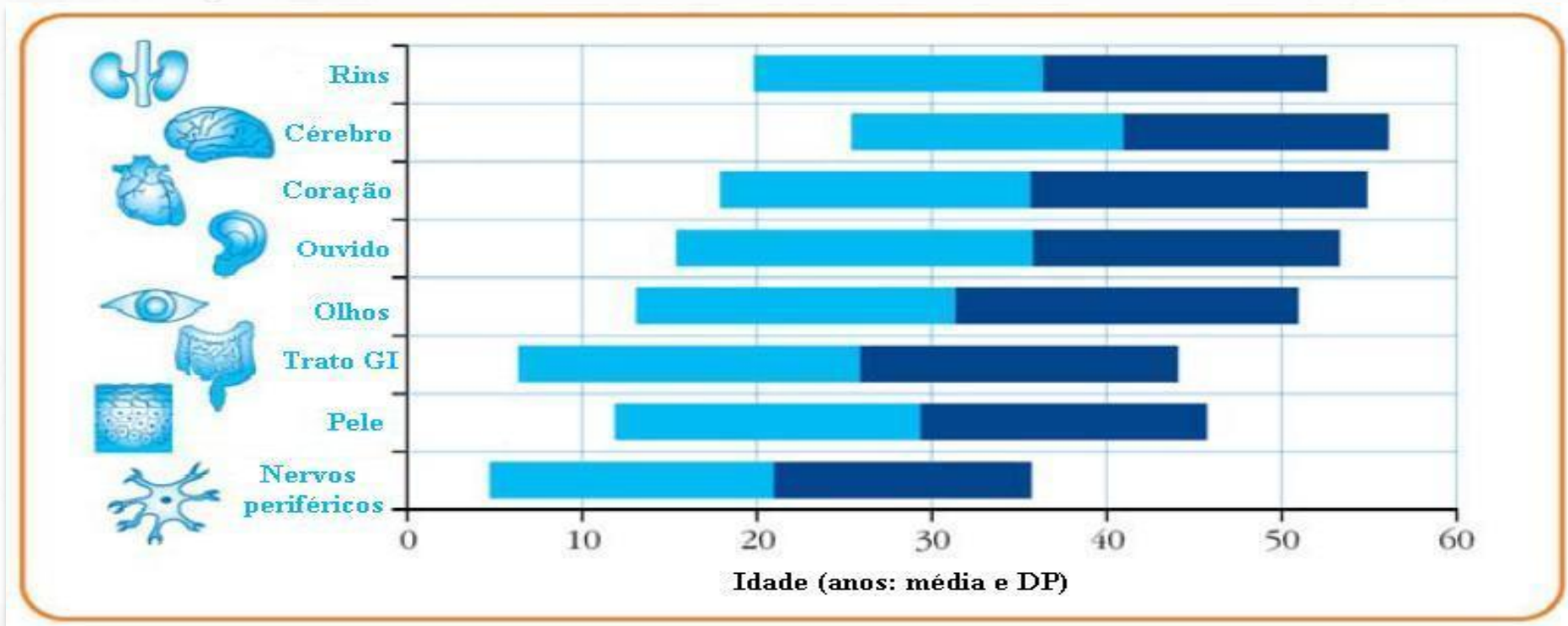
Início dos sintomas em 375 adultos do sexo masculino; dados do FOS (*Fabry Outcome Survey*)



O início das barras de cor azul escura denota média de idade no início da doença. Um DP equivale a 2/3 da faixa em ambos os lados da média

História natural da doença de Fabry: manifestações clínicas no sexo feminino

Início dos sintomas em 396 adultos do sexo feminino; dados do FOS (*Fabry Outcome Survey*)



O início das barras de cor azul escura denota média de idade no início da doença. Um DP equivale a 2/3 da faixa em ambos os lados da média

Manifestações Dermatológicas

Angioqueratoma

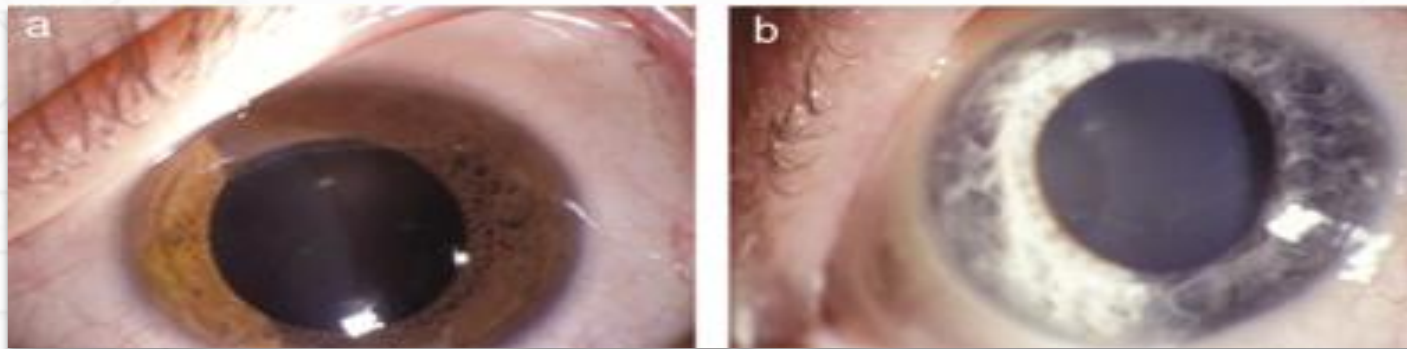


Lipsker et al. Arch Dermatol vol 142, NOV 2006



Boggio et al. An Bras Dermatol. 2009;84(4):367-76.

Manifestações Corneanas

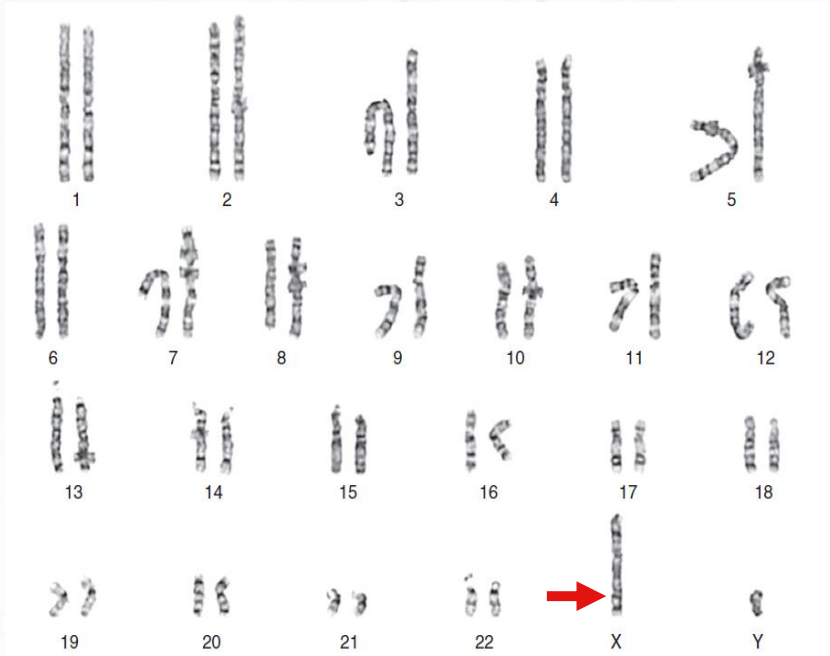


(a) Córnea verticillata leve, caracterizada por uma ou mais linhas irradiando de um ponto próximo ao centro da córnea
(b) Córnea verticillata moderada

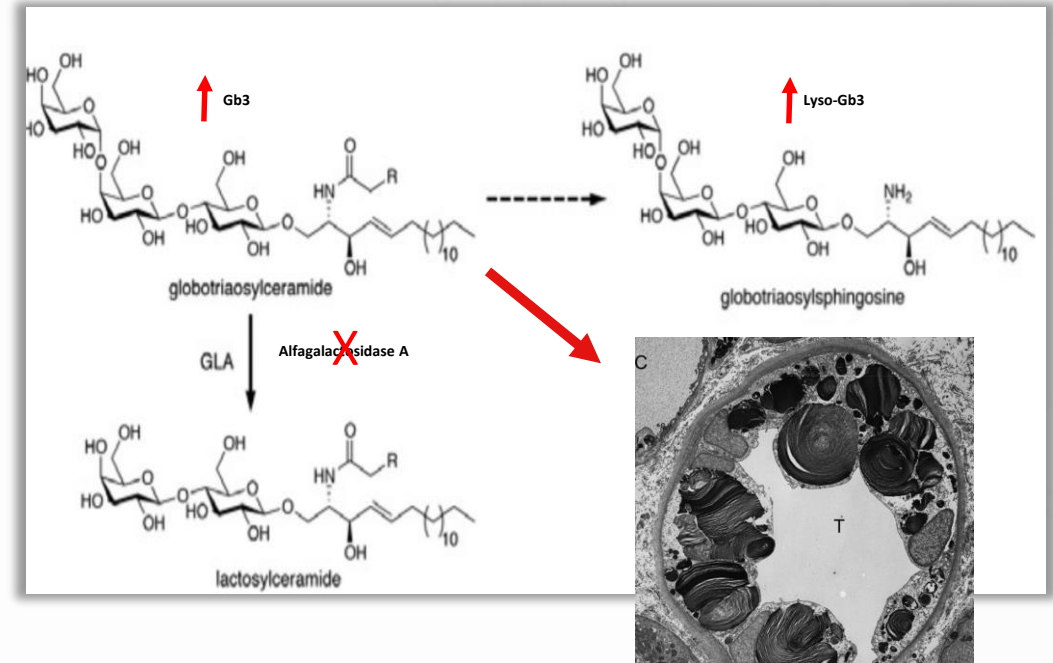
PRESENTE EM MAIS DE 70% DOS PACIENTES

Doença de Fabry: etiologia

Conceito importante: Doença **genética** que pertence ao grupo dos Erros Inatos do Metabolismo (Doença Metabólica Hereditária)



Gene *GLA* está localizado em Xq22.1



Obs: é uma doença genética metabólica, por isso seu diagnóstico pode ser genético (genotipagem) ou bioquímico (dosagem enzimática).

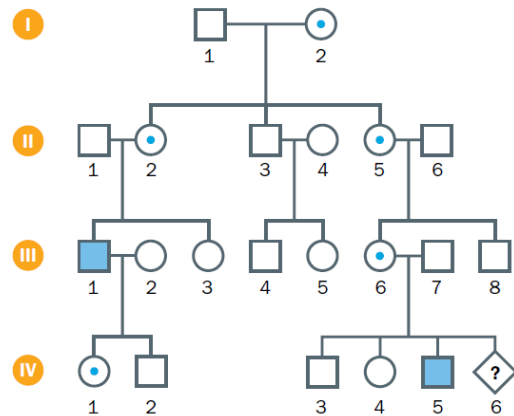
JORDE, L. B.; CAREY, J. C.; BAMSHAD, M. J. *Medical Genetics*, 5th, 2016
NUSSBAUM, R.L.; MCLNNE, R.R.; WILLARD, H.F. *Thompson & Thompson Genetics in Medicine*. 2016
GERMAIN, D. P.; *Orphanet Journal of Rare Diseases*. v. 5, 2010
GERMAIN, D.; et al. *La Revue de médecine interne* 31, 2010
NYHAN, W.L.; et al.; *Atlas of Inherited Metabolic Diseases*. 2012
AMARTINO, H. *European Neurological Review*, 2015

Doença de Fabry: etiologia

Conceito importante: a Doença de Fabry é uma doença genética e **hereditária**

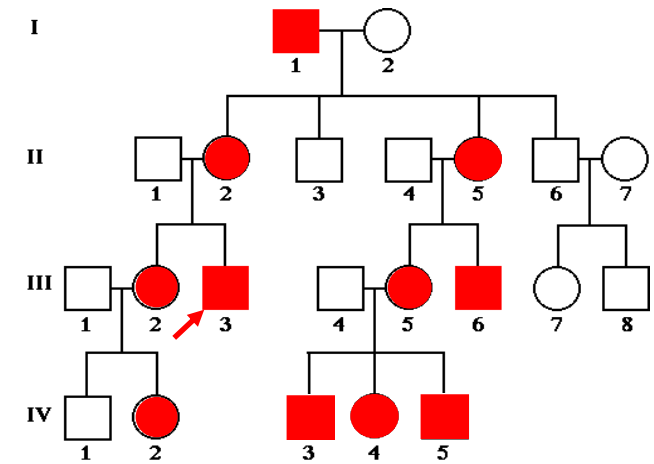


Síndrome de Down

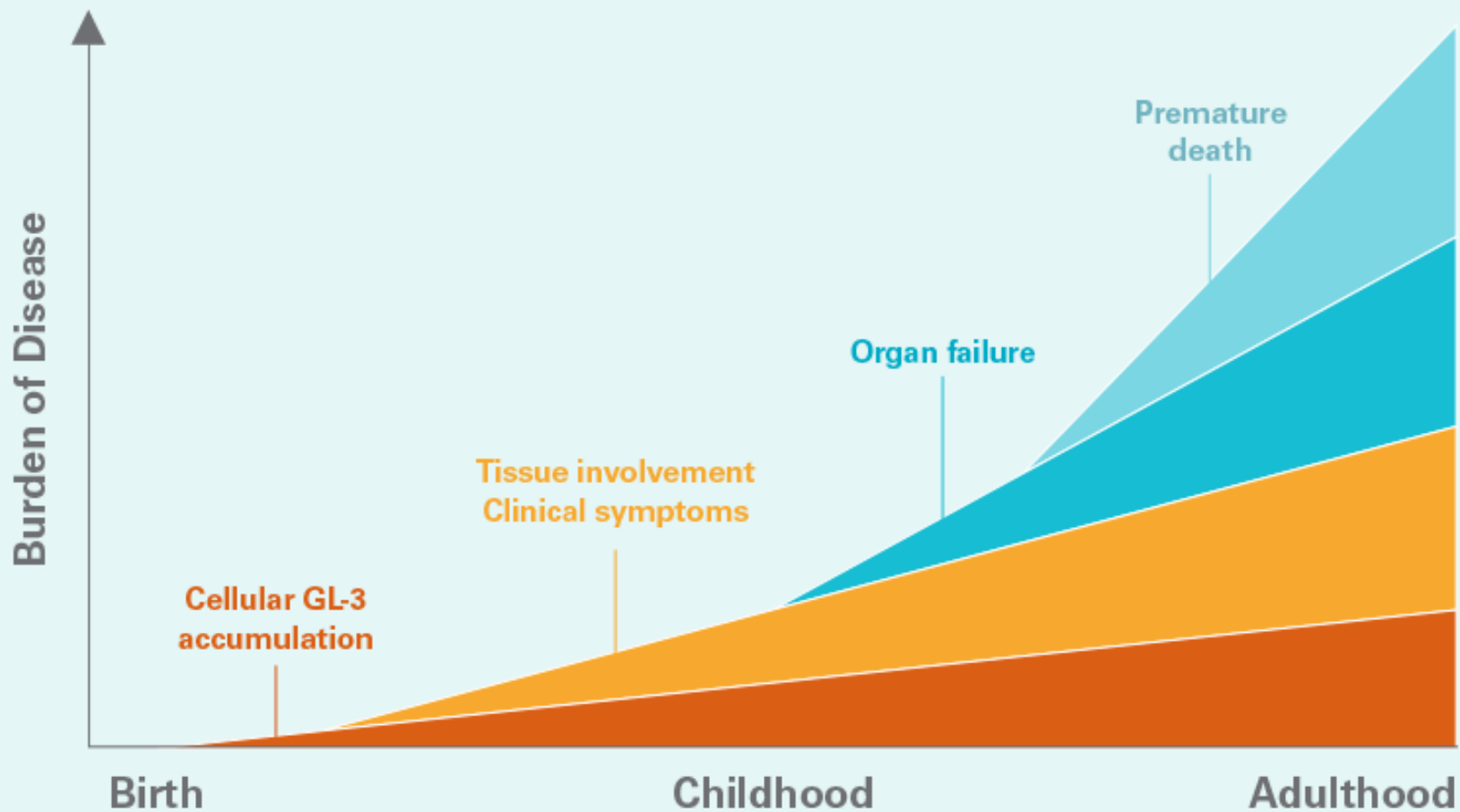


Distrofia Muscular de Duchenne

Doença de Fabry

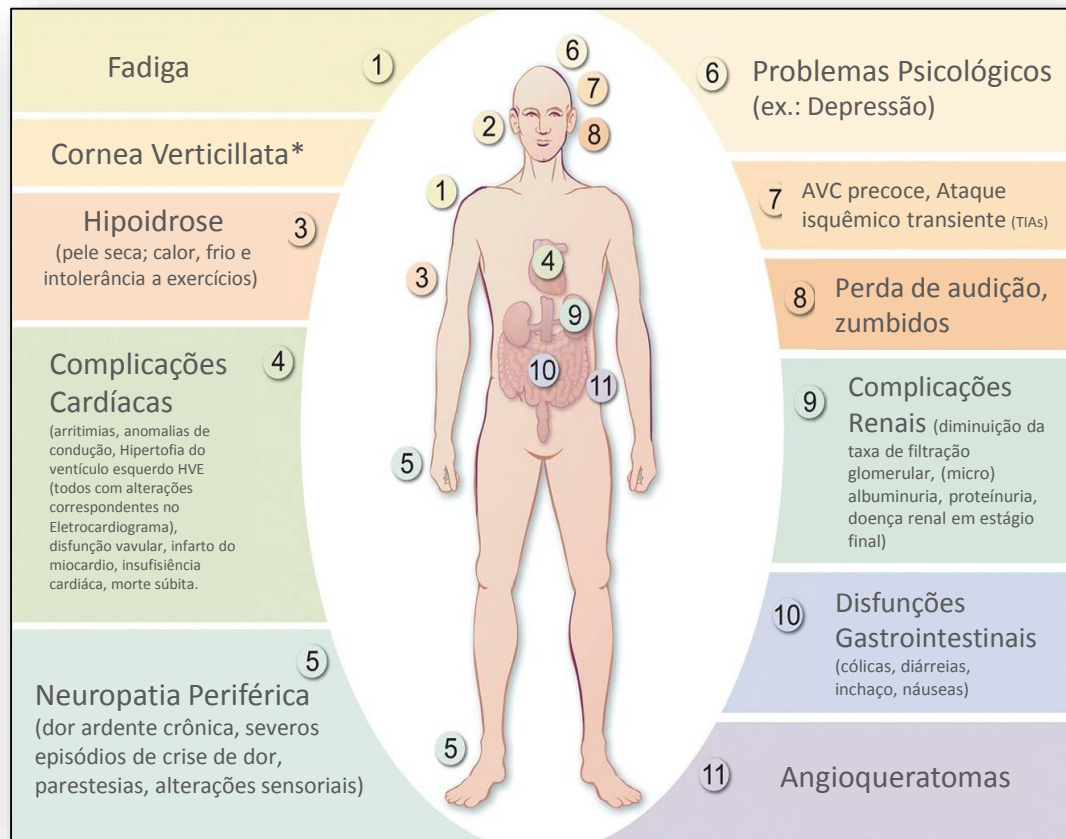


Padrão de Herança Ligado ao X
Ferramenta prática que pode auxiliar no diagnóstico, de aproximadamente, 4 outros indivíduos a partir do caso índice



Adapted from Eng CM, Fletcher J, Wilcox WR, et al. *J Inherit Metab Dis.* 2007;30(2):192.

Fabry – Tipo 1 ou Fenótipo Clássico



Fabry – Tipo 2 ou Aparecimento Tardio

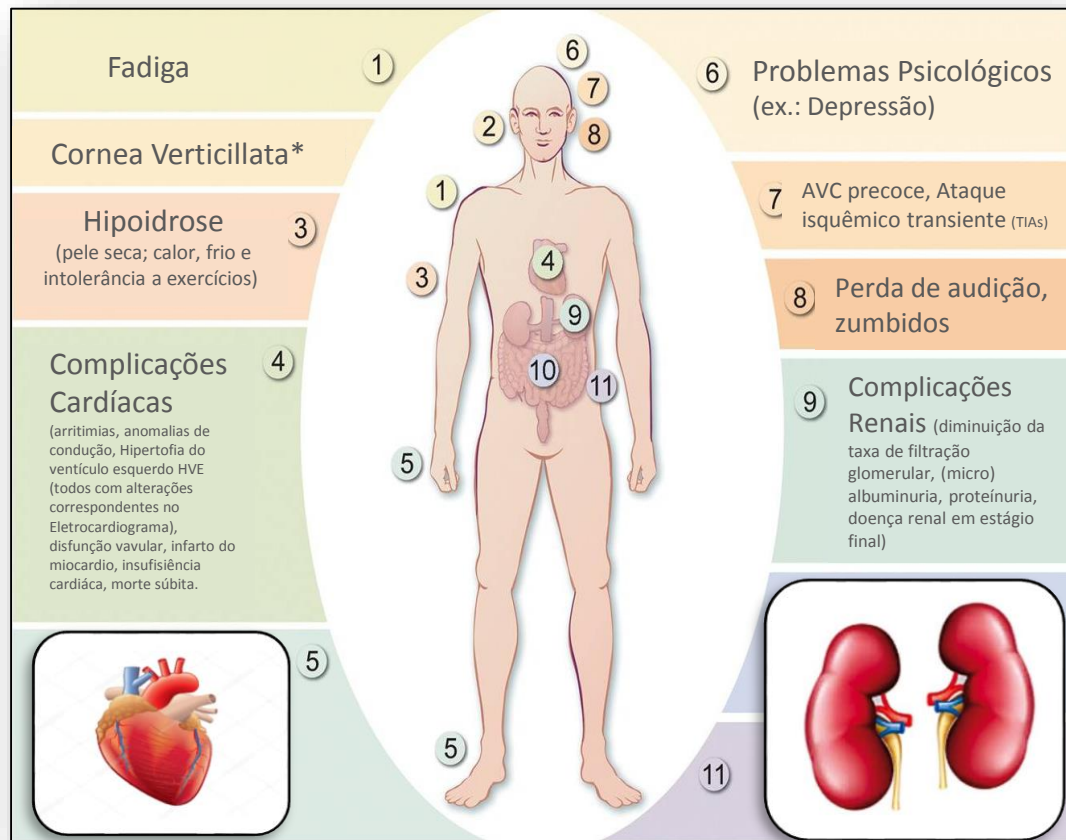
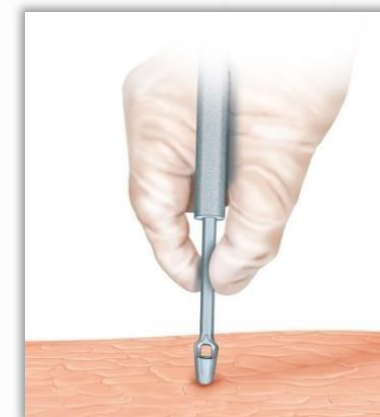
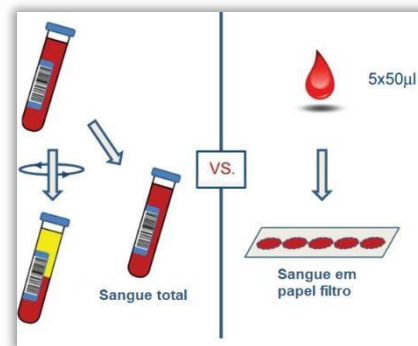


Figura adaptada - Eur Heart J. 2013 Mar 14; 34(11): 802–808.

Doença de Fabry: diagnóstico laboratorial

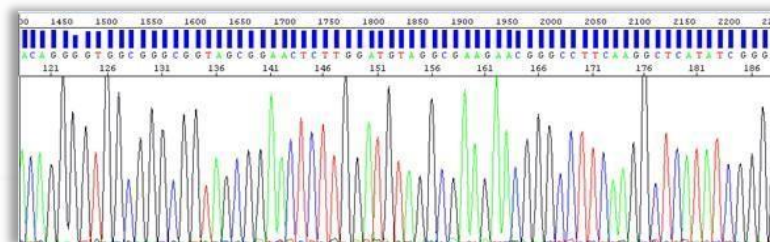
Conceito importante: a metodologia para diagnóstico laboratorial varia quanto ao sexo na doença de Fabry

Dosagem enzimática da alfa-galactosidase A



Genotipagem

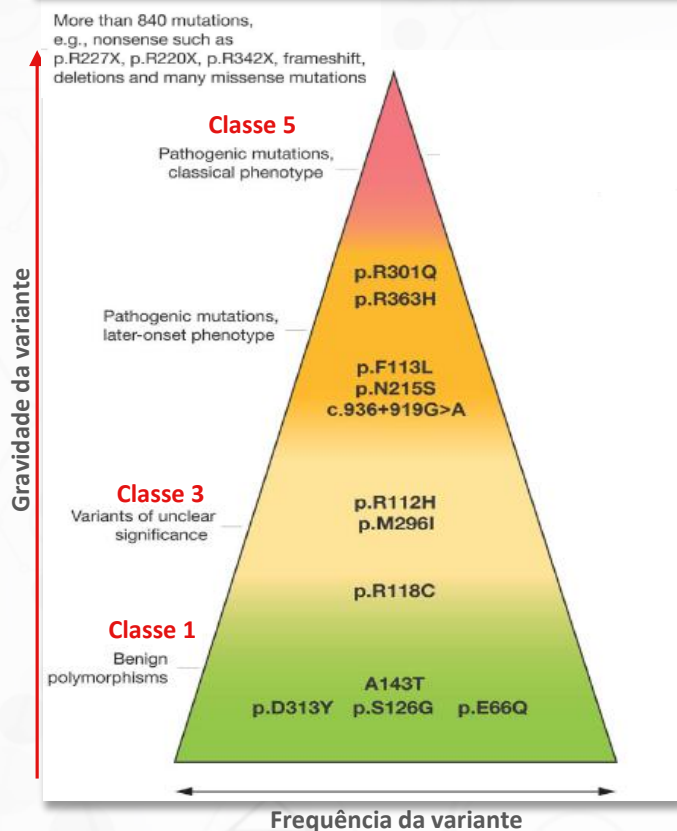
Não é influenciada pela inativação do cromossomo X



Doença de Fabry: etiologia/diagnóstico

Conceitos importantes:

1. DF apresenta grande heterogeneidade alélica (1004 variantes)
2. O **genótipo** está **diretamente relacionado** com o **fenótipo enzimático** e influencia o **fenótipo clínico**



< atividade residual da enzima

Variante sem sentido (nonsense) Ex: p.R227X

Variante com alteração da matriz de leitura (frameshift)

Pequenas ou grandes deleções/duplicações/inserções

> atividade residual da enzima

Variante com sentido trocado (missense)

Variante que altera sítio de splicing

Doença de Fabry

- **Rara**
- **Hereditária** – ligada ao X
- **Genótipo** - variado
- **Redução ou perda** atividade agalsidase alfa
- **Fenótipo** – assintomático – formas graves
- **Rim** – fenótipo ?

Histológico



Qual é a causa da morte?

Cause of Death	Deceased Males (N=75)		Deceased Females (N=12)	
	Number of Deaths, n%	Median Age at Death (years)	Number of Deaths, n%	Median Age at Death (years)
Cardiovascular	55.5		66.0	
Unknown or Not Reported				
Cerebrovascular	7 (9.3)	49.3	1 (8.3)	56.7
Renal	6 (8.0)	55.5	1 (8.3)	74.3
Infection	5 (6.7)	42.2	0	-
Gastrointestinal	3 (4.0)	44.9	0	-
Cancer	2 (2.7)	61.1	3 (25.0)	63.3
Respiratory	1 (1.3)	71.5	0	-
Suicide	1 (1.3)	31.2	0	-
Other*	1 (1.3)	47.9	0	-

Doença de Fabry: Prognóstico



**Morte idade
média 50 anos**

**Redução expectativa
de vida em 20 anos**



**Morte idade
média 70 anos**

**Redução expectativa
de vida em 15 anos**

Fabry no sistema nervoso periférico

- Principalmente fibras finas A- δ responsivas
- O comprometimento das fibras finas resulta em dor, sintomas sensoriais e menor tolerância ao frio
- Diabetes, amiloidose afetam as fibras C não mielinizadas, que transmitem sensação de calor e sensibilidade à dor

Bersano A, Lanfranconi S, Valcarenghi C, Bresolin N, Micieli G, Baron P. Neurological features of Fabry disease: clinical, pathophysiological aspects and therapy. Acta Neurol Scand. 2012;126(2):77–97.

Doença de Fabry - Neuropatia



A dor é um sintoma precoce e debilitante¹⁻⁶

- Acroparestesia: formigamento ou queimação em extremidades
- Ataques agudos de dor “Crises de Fabry”, de forte intensidade. Nas mãos e pés de irradiação centrípeta além de lombalgia com duração de horas a dias
- Gatilhos: estresse, exercício físico, febre e altas variações térmicas

1. MacDermot *et al. J Med Genet* 2001;38:750–60.

2. Mehta *et al. Eur J Clin Invest* 2004;34:236–42.

3. Hoffmann *et al. Clin J Pain* 2007;23:535–42.

4. Kahn *et al. J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1973;36:1053–62.

5. Gemignani *et al. Eur Neurol* 1984;23:173–81.

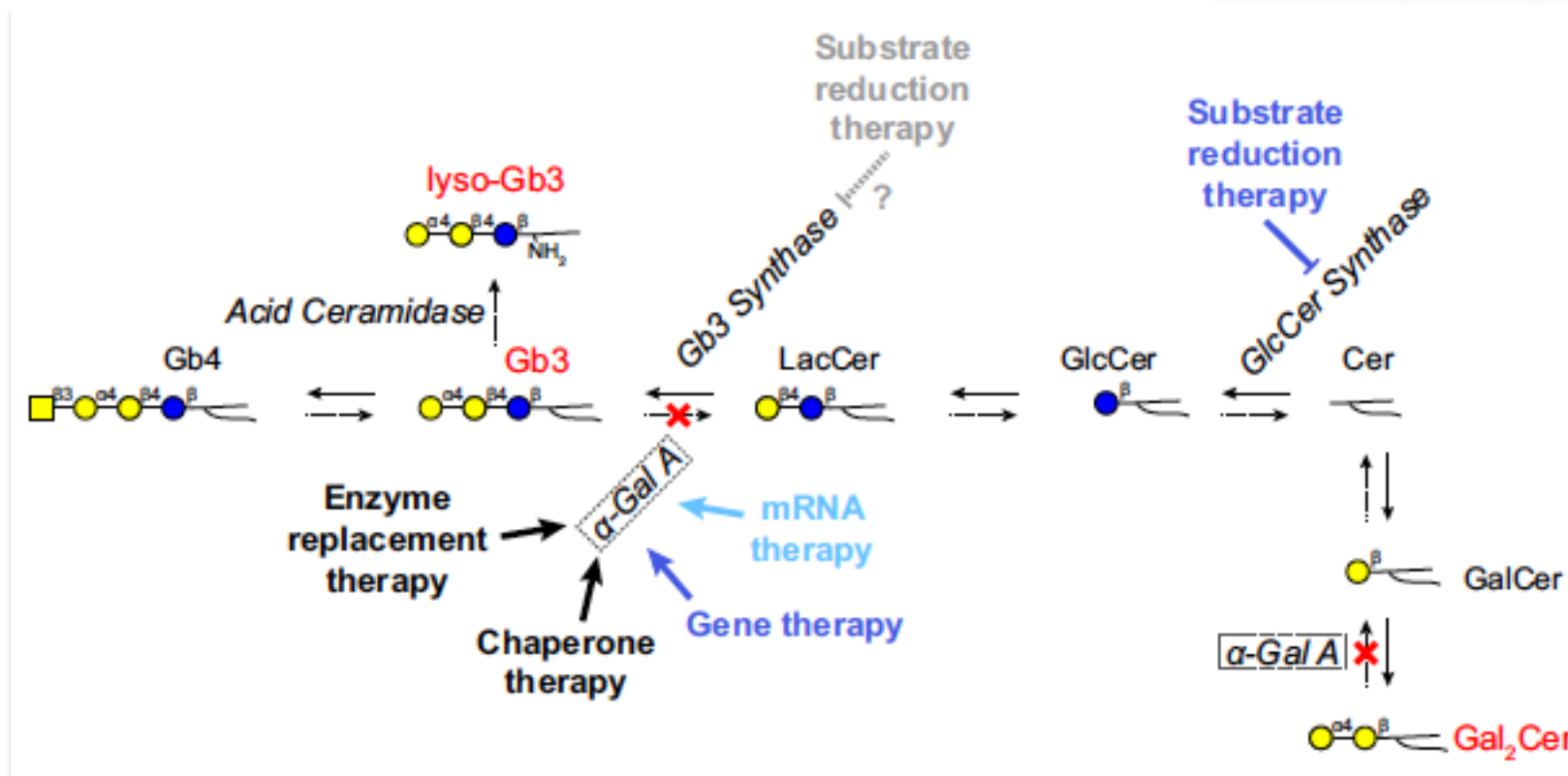
6. Hoffmann *et al. Clin J Pain* 2007;23:535–42.

Hipohidrose

- Mais prevalente em homens do que mulheres
- Piora o quadro de dor
- Piora intolerância ao calor e exercícios
- Pode ser acompanhada de diminuição da saliva e lágrimas

Lidove et al. In: Mehta A, Beck M, Sunder-Plassmann G, editors. **Fabry** Disease: Perspectives from 5 Years of FOS. Oxford: Oxford PharmaGenesis; 2006. Chapter 24.

Tratamento Doença de Fabry







Obrigado !