



## ALFA-GALACTOSIDASE E SUA RELAÇÃO COM A DOENÇA DE FABRY E QUADRO SEVEROS DE CARDIOPATIAS

Ana Carolina Silvério de Moraes Reis<sup>1</sup>; Igor Araújo Silva<sup>1</sup>; Izadora Midian Galvão Sarmiento<sup>1</sup>; Dra. Mônica Oliveira Santos<sup>1</sup>(Orientadora)<sup>1</sup>.

<sup>1</sup>Departamento de Medicina, Instituto de Ciências da Saúde, União das Faculdades Alfredo Nasser (UNIFAN).

Email: anacarolina.smorais@gmail.com; igoraraujosilvaa@gmail.com; izadoramidian@outlook.com; mosbio@hotmail.com.

### RESUMO

A doença de Fabry também conhecida como doença de Anderson-Fabry é uma síndrome genética, de caráter hereditário, que causa a deficiência ou a ausência da enzima presente nos lisossomos, que atua no catabolismo de glicoesfingolípides, a alfa-galactosidase ( $\alpha$ -Gal A), no organismo de seus portadores. A deficiência enzimática interfere na capacidade de decomposição de uma substância adiposa específica, denominada globotriaosilceramida, conhecida como Gb3. A deficiência desta enzima causa a doença de Fabry, que se caracteriza por deposição de globotriaosilceramida no lisossomo de inúmeros tipos celulares como: células endoteliais, miócitos cardíacos, células musculares lisas dos vasos sanguíneos, pericitos, células epiteliais dos glomérulos e túbulos renais, células ganglionares do sistema nervoso autônomo, células da córnea, dentre outros. Trata-se de erro inato do metabolismo dos glicoesfingolípides, produzido por mutações do gene que codifica a enzima lisossômica  $\alpha$ -galactosidase A ( $\alpha$ -GAL). A manifestação ocorre normalmente na infância e adolescência com intensas dores espontâneas em extremidades, angioqueratomas na pele e mucosas são comuns, hipoidrose e opacificação de córnea e cristalino. A doença de Fabry é progressiva e crônica, e atinge vários órgãos e sistemas do organismo.

**PALAVRAS-CHAVE:** doença de fabry, hereditariedade, alfa-galactosidase, desordens metabólicas, risco cardíaco.

### INTRODUÇÃO

O organismo humano é complexo e depende do perfeito funcionamento de todas as enzimas presentes nele. As reações químicas ocorrem para degradar, processar e metabolizar os alimentos que ingerimos e o ar que respiramos. Necessitamos de um metabolismo aprimorado para que o conjunto de transformações das substâncias químicas no interior do organismo não seja prejudicado, predispondo assim a doenças decorrentes de erros inatos do metabolismo.

Fabry é um tipo de doença sistêmica, que depende da idade e do sexo da pessoa atingida e caracteriza-se pelo depósito lisossômico, ligada ao cromossomo X, acarretando uma deficiência da enzima alfa-galactosidase A. Essa deficiência gera a redução ou ausência da atividade da enzima, que leva ao acúmulo progressivo de glicosfingolípídeos neutros com resíduos terminais  $\alpha$ -galactosil (GL-3) no plasma e nos lisossomos das células endoteliais de variados órgãos, atingindo, por exemplo: coração, rim, pele, olhos, cérebro e etc. O defeito enzimático gera o acúmulo de glicosfingolípídeos não clivados (GL-3) no plasma e nos lisossomos de vários tipos celulares. Esse acúmulo produz protuberâncias no lúmen dos vasos que causam estreitamentos e dilatações que progridem para isquemia e infarto.(3)

A enzima  $\alpha$ -Gal A, é responsável por processos bioquímicos de metabolização dos glicosfingolípídios nos lisossomos. Quando a degradação adequada desses lipídios não ocorre, inicia-se um acúmulo dessas substâncias no interior do lisossomo. Este fato caracteriza a doença de Fabry pelo depósito lisossômico. (1)

O fato é que esse acúmulo de glicosfingolípídeos quando depositado nas células do miocárdio, deixa propenso para o aparecimento de bradicardias e de taquiarritmias. Já quando o depósito é feito nas células endoteliais e nos vasos sanguíneos, acarreta o surgimento de quadros anginosos ou deixa com que a vítima fique fadada ao infarto agudo no miocárdio. (1)

O cromossoma X defeituoso é o responsável pela doença de Fabry. Sua transmissão dá-se de modo recessivo pelo cromossoma X, devido a isso para a doença se manifestar nas mulheres, são necessários 2 cromossomas X defeituosos, um do pai e outro da mãe. Se um cromossoma X for saudável e o outro doente, a mulher não desenvolve a doença. Os homens só apresentam um cromossoma X, e este fator os expõe ao risco de serem portadores potenciais para a doença de Fabry, pois basta um cromossoma X defeituoso para que desenvolvam a doença. Em doentes do sexo masculino, o gene do Fabry tem alta penetrância, e a maioria apresenta o chamado fenótipo clássico da doença.

## **METODOLOGIA**

Esta pesquisa é uma revisão bibliográfica acerca da doença de fabry e seus aspectos clínicos e manifestações patológicas da deficiência hereditária ligada ao

cromossomo X da enzima alfa-galactosidase, bem como sua predisposição ao risco cardíaco. As bases de dados utilizadas foram Medline, Lilacs, Scielo e PubMed, e outros artigos científicos acerca do tema.

## **RESULTADOS E DISCUSSÃO**

As manifestações começam na infância, porém são pouco diagnosticáveis, devido à apresentação inespecífica da doença. Comumente, observa-se anidrose, febre recorrente e parâmetros de inflamação no soro aumentados, bem como transtornos no trato gastrointestinal, como flatulências e diarreia. As manifestações dermatológicas conhecidas como angioqueratomas também são comuns.

Quadros de proteinúria, por volta dos 20 anos de idade são normais, o que demonstra uma lesão renal cada vez maior. Com o avanço da idade o comprometimento dos vasos sanguíneos de diversos órgãos fica cada vez mais prejudicado, levando o portador até à morte através de infarto do miocárdio ou acidente vascular cerebral.

Na região cardíaca, o acúmulo do GB-3 (globotriaosilceramida) no plasma, no lisossomo, nas células endoteliais, nas células pericitos (células perivasculares essenciais na manutenção das funções metabólicas), nas células musculares lisas dos vasos sanguíneos e nos miócitos cardíacos, culmina para que a vítima sofra de infarto e de isquemia, visto que o acúmulo produz protuberâncias no lúmen dos vasos sanguíneos, resultando no estreitamento e dilatações dos mesmos. (1)

Há que se considerar que quando o GB-3 acumula-se no miocárdio, acumula-se nas válvulas e acumula-se nos sistemas de condução, ocorrem à hipertrofia no ventrículo esquerdo, insuficiência mitral, arritmias e doenças arteriais. Com relação à insuficiência mitral nota-se que é onde a valva é mais acometida, acarretando a distorção de todo o aparelho. (3)

Sob uma ótica caracterizadora, a doença de Fabry é considerada como doença dermatológica, no entanto, a mesma pode atingir o sistema nervoso, sistema renal e o sistema cardiovascular. Por atingir os sistemas supracitados a doença de Fabry acaba ganhando, também, a denominação específica de doença não

dermatológica, como vai ser discutido, posteriormente, nesse resumo, com enfoque no ataque ao sistema cardiovascular.

Como já demonstrado a doença de Fabry, é uma enfermidade congênita rara, decorrente de um erro inato do metabolismo onde o próprio corpo abstém-se da produção ou simplesmente ataca a enzima alfa-galactosidase. Estima-se que pouco mais de 25 mil pessoas de todas as faixas etárias já foram diagnosticadas com essa doença no mundo. O tratamento é composto por terapias não específica e terapia específica interligando com a engenharia genética utilizando DNA recombinante e exige o auxílio de diversos profissionais. No entanto estudos demonstram dois subtipos específicos de terapia que variam de acordo com a região acometida. (4)

A terapia não específica tem o objetivo de diminuir os sinais e sintomas através da ingestão de medicamentos como anticoagulantes ou antiplaquetários (em casos que acometem o sistema cardiovascular). Já no sistema renal é necessário um controle da hipertensão podendo desencadear em transplantes renais em casos mais graves, interdependendo da terapia específica. A Terapia de reposição enzimática (TRE) é realizada com a ingestão de enzimas do meio extracelular produzida por cultura de fibroblastos humanos acrescidos de promotores ativos para a transcrição do gene da  $\alpha$ -GAL.(4)

Apesar da aprovação do tratamento pela ANVISA, ainda não há nenhum programa que garanta o atendimento fornecido pelo Sistema Único de Saúde (SUS). As terapias podem chegar à R\$37.000/mês desencadeando em um desinteresse governamental. Além do alto custo do tratamento que deve ser realizado durante toda vida, devido à rápida exaustão de enzimas no plasma ainda não existe uma comprovação na diminuição de mortalidade por ser medicamentos desenvolvidos recentemente. (4)

## **CONCLUSÕES**

A Doença de Fabry é multissistêmica grave e seu diagnóstico precoce é essencial para seu tratamento. No âmbito cardiológico, é preciso detectar os valores elevados de GL-3 no miocárdio, nas válvulas e no sistema de condução, para evitar os riscos cardíacos, como: hipertrofia do ventrículo esquerdo (HVE), insuficiência mitral, arritmias e doença coronariana arterial. O alto custo do seu tratamento é um

fator que dificulta a regressão do quadro dos portadores, o que vem sendo utilizado como profilaxia é a reposição enzimática, sendo que seu uso deve ser continuado por toda vida.

## REFERÊNCIAS

- 1- BRAGA, de D, Rodrigo. ET AL. Acometimento cardíaco na Doença de Anderson-Fabry. 2015.
- 2- BOGGIO, Paula. ET AL. Anais Brasileiros de Dermatologia. Doença de Fabry. *On-line version* ISSN 1806-4841. An. Bras. Dermatol. vol.84 nº.4 Rio de Janeiro July/Aug. 2009.
- 3- LINS, Gessolo R, Paulo. Doença de Fabry – Aspectos clínicos e estruturais. [Acesso em 15 de agosto de 2016] [Disponível em: <http://www.cadernosdepatologiarenal.com.br/downloads/Fabry/Doen%C3%A7a%20de%20Fabry.pdf>].
- 4- Terapia de reposição enzimática na Doença de Fabry, VEROLIM Vanessa.
- 5- PINHEIRO L. Larice. ET AL. Doença de Fabry: o tratamento pode mudar o curso da doença. Fabry disease: the treatment can change the course of the disease. 2011. [Acesso em 09 de agosto de 2016] [Disponível em: [http://www.moreirajr.com.br/revistas.asp?id\\_materia=4842&fase=imprime](http://www.moreirajr.com.br/revistas.asp?id_materia=4842&fase=imprime)].
- 6- Kleinert J, Hauser AC, Lorenz M, Odiner MF, Pallmann GS. Therapy of Fabry disease. *Kidney International*. 2004; 66: 1288-93.
- 7- Reis Pina P. O coração e a doença de Fabry-Anderson. *Med Int*. 2003;10:209-14