



PARÂMETROS MOLECULARES NO DIAGNÓSTICO PRECOCE DA DOENÇA DE FABRY: UMA REVISÃO DE LITERATURA

SARA FELIX FERREIRA LOPES; ALBERTINA DE SÁ FERNANDES FARIAS

RESUMO

O desígnio do presente estudo, é enfatizar por meio de uma revisão literária sobre a importância em encontrar um método eficaz com inovações tecnológicas para diagnóstico precoce da doença de Fabry. Além disso, evidenciar não somente de maneira teórica sobre a importância que um exame prévio teria clinicamente e como possibilitaria um decréscimo de complicações sistêmicas em órgãos vitais de pacientes afetados. Ademais, visamos conceder uma equiparação de como seria se pacientes uma vez tardiamente diagnosticados, tivessem obtido a análise de caso com parâmetro molecular de forma prévia e como essa proposta em questão evitaria a progressão da doença nos sistemas nervoso, cardiovascular e renal, possibilitando um tratamento predecessor, assim como a ação desencadearia uma série de efeitos benéficos àqueles que possuem a doença de Fabry. Em virtude dos fatos mencionados, propomos que sejam realizados estudos aplicados ao desenvolvimento de um parâmetro que seja eficaz e preciso na molecularidade do diagnóstico precedente da doença, sendo ele específico para a mutação do gene GLA codificante da enzima alfa-galactosidase A, desenvolvido com o intuito de verificar e rastrear previamente a mudança do padrão genético afim de evitar complicações futuras quando houver presença da mutação. Há também uma importância de que este parâmetro seja inserido em ação nos primeiros anos de vida ou até mesmo no teste do pezinho que é um exame laboratorial que tem o intuito de averiguar doenças pré-existentes na criança, assim sendo vias de diagnóstico precoce que possibilitaria antecipadamente um tratamento adequado e beneficiaria pacientes com doença de Fabry no futuro.

Palavras-chave: Parâmetro molecular; Alfa galactosidase a; Herança genética; Biomarcadores; Terapia gênica.

1 INTRODUÇÃO

A doença de Fabry é de uma doença hereditária recessiva ligada ao cromossomo X e trata-se de uma deficiência da enzima alfa - galactosidase A que se encontra presente nos lisossomos e em indivíduos saudáveis a enzima desempenha o papel de degradação dos glicoesfingolipídios ou também chamados de gordura. Quando há presença do defeito enzimático, o substrato ou glicoesfingolipídios (GB3) que não é degradado na organela citoplasmática passa a ter um efeito maléfico multisistêmico, pois uma vez aumentada causa o acúmulo nos tecidos endoteliais, que revestem a maior parte dos órgãos de sistemas vitais do organismo (Lenders M, Brand E., 2021).

A escolha do tema proposto é devido à baixa relevância em discussões científicas sobre a tamanha importância que a prévia investigação pode impactar na melhora dos prognósticos. Nesta perspectiva, trazer o tema em questão permite encontrar uma maneira de minimizar as consequências oriundas do acometimento por doença de Fabry, uma vez que a discussão sobre o diagnóstico precoce é pouco recorrente quando comparada a tratamentos e desenvolvimento de terapias gênicas para melhora clínica da mutação. Todavia, vale ressaltar

que há também uma vasta preocupação por parte de profissionais de saúde quanto ao estudo direcionado num desenvolvimento de um parâmetro molecular capaz de realizar o diagnóstico precocemente, o que também configura a finalidade e desenvolvimento deste estudo (Kok K, *et. al.* 2021).

2 MATERIAIS E MÉTODOS

Com o intuito de ampliar as informações clínicas e parâmetros de diagnóstico precoce da doença de Fabry a partir de uma atual revisão literária, foi utilizado pesquisas durante os meses de março a maio, baseado através de dados disponíveis em: Scielo, PubMed, Biblioteca virtual em salud, National Center for Biotechnology Information (NCBI), por meio de palavras chave em português (Doença de Fabry, alfa galactosidase A, gene recessivo, mutação gênica, diagnóstico precoce e terapia gênica) e em inglês (Fabry disease history, genic therapy, biomarkers, case report).

A partir destas pesquisas, selecionamos artigos na língua portuguesa e inglesa, com o arco temporal entre 2019 a 2024, considerando aqueles com maior relevância para o nosso estudo, foram excluídos artigos que não são disponibilizados eticamente e aqueles publicados fora da margem temporal, exceto, o que nos fornecia conhecimentos que não foram visualizados nos atuais, sendo assim de grande importância.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

A partir das informações já oriundas de outros estudos sobre a doença de Fabry, fez-se necessário analisar os relatos clínicos de pacientes que foram diagnosticados precocemente e também tardiamente, por isso levantamos os seguintes questionamentos, os quais foram cruciais para o desenvolvimento deste estudo.

- Paciente 1, masculino, 45 anos com diagnóstico para DF há 3 anos, deu entrada na urgência, apresentando sintomas de fadiga, mal-estar, excesso de urina e pressão alta. Após a anamnese o paciente informou que em dentro de 1 mês havia perdido 15kg não intencionais, após realizados o acolhimento e exames laboratoriais foi identificado um quadro de insuficiência renal. Após o diagnóstico de falência renal, realizou tratamento com hemodiálise e por esse tempo também se encontra na fila de espera aguardando a esperança de compatibilidade para um transplante renal.
- Paciente 2, masculino, aos 10 anos iniciou o processo de reposição da enzima alfa galactosidase A por terapia gênica, o mesmo foi diagnosticado com doença de Fabry através dos exames iniciais de vida. Posteriormente, foram implantadas melhorias para terapia gênica, nas quais o paciente sempre esteve presente. Suas funções cardíacas e renais mantiveram dentro dos parâmetros desejáveis ao longo de sua vida. Este paciente viveu até os 85 anos de idade e somente foi a óbito por consequências naturais.

4 CONCLUSÃO

Concluimos, portanto, que as associações entre ambos os pacientes se diferem a um ter obtido diagnóstico precoce e o outro tardio. É notório que o prognóstico do paciente 2 teve grande influência em seu diagnóstico prévio e início de tratamento antecipado, não gerando complicações sistêmicas. Entretanto, o paciente 1 desenvolveu a complicação clínica de insuficiência renal, de tal modo que necessitou de um transplante de órgão, eventualmente se o diagnóstico tivesse sido de maneira precoce, possivelmente aumentaria sua chance de sobrevida, fato que fica evidenciado no relato do paciente 2, uma vez que somente veio a óbito devido a causas naturais, assim não ocorrendo pelas complicações estabelecidas pela doença de Fabry.

Em todos os casos de diagnóstico tardio observamos acometimento dos órgãos vitais dos pacientes, muitas das vezes a doença só é descoberta após o paciente já se encontrar na

fase adulta, apresentando sintomas semelhantes aos supracitados, o que por muitas vezes torna o processo de recuperação e tratamento mais complexo e em alguns casos somente com transplante de órgão o paciente terá uma chance de sobrevivência. Partindo desse pressuposto, uma inovação tecnológica no diagnóstico precoce seria um fator relevante que possibilitaria o início de tratamento antecipado, minimizando significativamente os impactos clínicos que os pacientes diagnosticados tardiamente apresentam, culminando em uma maior longevidade aos indivíduos afetados.

REFERÊNCIAS

ARROYO M, *et al.*, Chapter 15 - **Application of microbial enzymes as drugs in human therapy and healthcare, Biotechnology of Microbial Enzymes** (Second Edition), Academic Press, 2023, Pages 341-373, ISBN 9780443190599, DOI: <https://doi.org/10.1016/B978-0-443-19059-9.00002-5>.

BASTA M, PANDYA A.M. **Genetics, X-Linked Inheritance**. 2023 May 1. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. PMID: 32491315.

BERNARDES, T, P.; FORESTO, RD.; KIRSZTAJN, GM. **Fabry disease: genetics, pathology, and treatment**. *Revista da Associação Médica Brasileira*, Rev. 22, Assoc. Med. Bras. 66 (Supl 1), S10-S16 2020.

BIAGINI, G., *et al.*, **Case report: is low Gal enzyme activity sufficient to establish the diagnosis of Fabry disease**, *J Bras Nefrol*, 2017;39(3):333-336. DOI:10.5935/0101-2800.20170057.

BOGGIO, P. *et al.*, **Doença de Fabry**, *An Bras Dermatol*. 2009;84(4):367-76.

KOK K, ZWIERS, *et. al.*, **Fabry Disease: Molecular Basis, Pathophysiology, Diagnostics and Potential Therapeutic Direction**. *Biomolecules*. 2021 Feb 12;11(2):271. DOI: 10.3390/biom11020271. PMID: 33673160; PMCID: PMC7918333.

LENDERS M, BRAND E. **Fabry Disease: The Current Treatment Landscape**. *Drugs*. 2021 Apr;81(6):635-645. DOI: 10.1007/s40265-021-01486-1. Epub 2021 Mar 15. PMID: 33721270; PMCID: PMC8102455.

MORAES, *et al.* *J Vasc Bras*. 2020;19:e20190096. DOI: <https://doi.org/10.1590/1677-5449.190096>

NAKAO, S.; *et al.*, **Fabry disease: detection of undiagnosed hemodialysis patients and identification of a “renal variant” phenotype**. *Kidney Int.*, v. 64, p. 801-807, 2003. Disponível em: Acesso em: 2021.

RIILLO, C., *et al.*, c.376A>G, (p.Ser126Gly) **Alpha-Galactosidase A mutation induces ER stress, unfolded protein response and reduced enzyme trafficking to lysosome: Possible relevance in the pathogenesis of late-onset forms of Fabry Disease**, *Molecular Genetics and Metabolism*, Volume 140, Issue 3, 2023, 107700, ISSN1096-7192, DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2023.107700>.

SILVA, C. A. B, *et al.*, *J. Bras. Nefrol*. 2022;44(2)249-267. DOI:

<https://doi.org/10.1590/2175-8239-JBN-2021-0208>.

SIMONETTA I. *et al.*, **Biomarkers in Anderson-Fabry Disease**. *Int J Mol Sci*. 2020 Oct 29;21(21):8080. DOI: 10.3390/ijms21218080. PMID: 33138098; PMCID: PMC7662984.

VAISBICH, M. H., *et al.*, **Recomendações para o diagnóstico e manejo de pacientes pediátricos com doença de Fabry**, *J. Bras. Nefrol.* 2022;44(2):268-280. DOI: <https://doi.org/10.1590/2175-8239-JBN-2021-0216>.

VAN DER VEEN S.J, *et al.* **Developments in the treatment of Fabry disease**. *J Inherit Metab Dis*. 2020 Sep;43(5):908-921. DOI: 10.1002/jimd.12228. Epub 2020 Mar 2. PMID: 32083331; PMCID: PMC7540041.

VILELA, G. F. S. *et al.*, **Rev. Soc. Cardiol. Estado de São Paulo**; 30(2 Suppl. B): 206-206, abr-jun., 2020. ilus. ID: biblo-1117347.