

## **DOENÇA DE FABRY E SUAS MANIFESTAÇÕES CARDÍACAS: UMA REVISÃO INTEGRATIVA DE LITERATURA**

*Sabrina Aparecida Mota Dias<sup>1</sup>;*

*Anna Karolina Rodrigues de Oliveira<sup>1</sup>;*

*Hallison Severino Barbosa<sup>1</sup>;*

*Guilherme Simaro<sup>2</sup>*

*<sup>1</sup> Acadêmico do curso de medicina do Centro Universitário Atenas.*

*<sup>2</sup> Professor orientador do Centro Universitário Atenas.*

### **RESUMO**

A Doença de Fabry é uma enfermidade genética rara, ligada ao cromossomo X, causada por mutações no gene GLA, que levam à deficiência ou ausência da enzima  $\alpha$ -galactosidase A e ao consequente acúmulo de glicoesfingolipídios, como a globotriaosilceramida (Gb3), em diversos tecidos. Essas alterações resultam em manifestações multissistêmicas, sendo as cardiovasculares as principais responsáveis pela morbimortalidade, com destaque para a miocardiopatia hipertrófica, as arritmias e a insuficiência cardíaca. O estudo teve como objetivo analisar os fatores genéticos e fenotípicos associados à Doença de Fabry, com ênfase nas diferenças entre os sexos e nas manifestações cardíacas. Verificou-se que o tipo de mutação e a atividade enzimática residual influenciam diretamente a gravidade e a evolução clínica da doença. Conclui-se que o diagnóstico precoce e a caracterização genotípica são essenciais para o manejo adequado e a melhora do prognóstico dos pacientes.

**Palavras-chave:** Doença de Fabry; Cardiopatia; Genética; Miocardiopatia hipertrófica.

### **ABSTRACT**

Fabry disease is a rare X-linked genetic disorder caused by mutations in the GLA gene, leading to deficiency or absence of the  $\alpha$ -galactosidase A enzyme and accumulation of glycosphingolipids, such as globotriaosylceramide (Gb3), in several tissues. These alterations result in multisystemic manifestations, with cardiovascular complications being the main cause of morbidity and mortality, especially hypertrophic cardiomyopathy, arrhythmias, and heart failure.

The study aimed to analyze the genetic and phenotypic factors associated with Fabry disease, focusing on sex-related differences and cardiac manifestations. The findings indicate that the type of mutation and residual enzyme activity directly influence the severity and clinical progression of the disease. Early diagnosis and genotypic characterization are essential for proper management and improved prognosis.

**Keywords:** Fabry disease; Cardiopathy; Genetics; Hypertrophic cardiomyopathy.

### **INTRODUÇÃO**

A Doença de Fabry é uma patologia genética rara, ligada ao cromossomo X, causada por mutações no gene GLA, que resultam em deficiência ou ausência da enzima  $\alpha$ -galactosidase A ( $\alpha$ -gal A). Essa deficiência leva

ao acúmulo progressivo de glicoesfingolipídios, como a globotriaosilceramida (Gb3) e sua forma desacilada, globotriaosilesfingosina (lyso-Gb3), em diversos tecidos, provocando manifestações multissistêmicas que acometem, principalmente, os sistemas renal, cardíaco e nervoso. Arends, 2017; Pieroni, 2021

Entre as complicações clínicas, destacam-se as cardiovasculares, responsáveis por grande parte da morbimortalidade associada à doença, especialmente em casos de fenótipo clássico, caracterizados por ausência de atividade enzimática e início precoce dos sintomas. Dentre as principais manifestações cardíacas, observam-se miocardiopatia hipertrófica, disfunção diastólica, arritmias e insuficiência cardíaca, achados que frequentemente dificultam o diagnóstico diferencial com outras cardiopatias. Hagège, 2019

Em virtude da relevância prognóstica das manifestações cardíacas e da influência de fatores genéticos e sexuais na variabilidade fenotípica — como a inativação randômica do cromossomo X em mulheres e variantes como a p.N215S, associada a formas tardias e predominantemente cardíacas — torna-se essencial compreender os aspectos genéticos e clínicos da Doença de Fabry para o diagnóstico e manejo precoces. Azevedo, 2021

## **METODOLOGIA**

Trata-se de uma revisão bibliográfica realizada a partir de artigos pesquisados nas bases de dados Scielo, Lilacs, Pubmed, ScienceDirect e BVS Salud, nos idiomas inglês, francês e português, através dos descritores “Fabry Disease”, “Heart Failure”, utilizando operador booleano “AND”. Foram incluídos estudos publicados a partir do ano de 2016, sendo utilizados, como critérios de exclusão, publicações anteriores ao período estabelecido e estudos incluindo manifestações extracardíacas da doença de Fabry.

## **DESENVOLVIMENTO**

A Doença de Fabry (DF) consiste em uma esfingolipidose, por alteração do armazenamento lisossomal, ligada ao cromossomo X, levando a mutações no gene GLA e, conseqüentemente, diminuição ou ausência da atividade da enzima  $\alpha$ -galactosidase A ( $\alpha$ -gal A), o que faz com que haja acúmulo progressivo de glicoesfingolipídios neutros em vários tecidos, o que leva a distúrbios sistêmicos, principalmente renal, cardíaco e no sistema nervoso. Dentre estes, tem-se o acúmulo de globotriaosilceramida lisossomal (Gb3) e sua forma desacilada, a globotriaosilesfingosina (lyso-Gb3). Arends, 2017

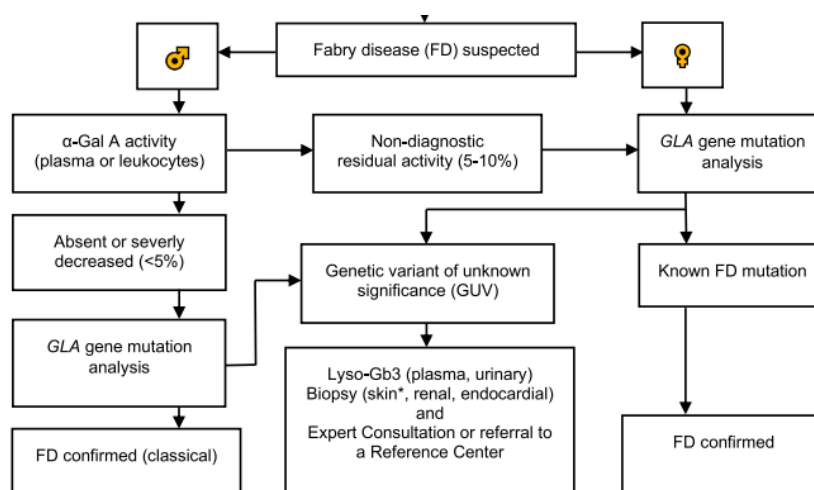
A patologia pode se apresentar em um fenótipo grave ou clássico, observado com mais frequência no sexo masculino, em indivíduos sem atividade residual enzimática e um fenótipo não clássico mais brando. A manifestação clássica geralmente cursa com dor neuropática, córnea verticilada e angioceratoma, sendo observado, a longo prazo, miocardiopatia hipertrófica, distúrbios do ritmo cardíaco, insuficiência renal e acidente vascular cerebral. Weissman, 2024

Diversas variantes da GLA já foram identificadas, e são categorizadas entre patogênicas, benignas sem relevância clínica ou de significado incerto, variantes sem sentidos e códons de parada prematuros que levam a ausência ou baixos níveis de atividade da enzima  $\alpha$ -gal A, usualmente associada a DF clássica de início precoce, caracterizada no sexo masculino pelo início dos sintomas na infância, acometimento de múltiplos órgãos e rápida progressão da doença. As variantes genéticas associadas à atividade residual da enzima causam a DF de início tardio, que afeta, predominantemente, o coração (variante cardíaca), sendo estas,

principalmente, a p.N215S (prevalente na América do Norte e Europa), p.F113L e IVS4+919G>A. Pieroni, 2021

Em pacientes do sexo feminino, a inativação randômica do cromossomo X resulta em mosaicismo, com algumas células expressando o alelo normal e outras a mutação, o que leva a manifestações heterogêneas, que podem ir desde um fenótipo assintomático ou leve que se manifesta mais tardiamente, até um fenótipo grave que se assemelha à doença clássica. Azevedo, 2021

O diagnóstico da DF clássica no sexo masculino pode ser simples, ao passo que, em mulheres e em indivíduos com variantes genéticas, torna-se mais complicado. A abordagem diagnóstica envolve um histórico detalhado, exame físico, histórico familiar, achados clínicos e bioquímicos, além de testes genéticos. Dentre os sinais clínicos e achados presentes na patologia, a presença de acroparestesia, angioceratomas e córnea verticilada trazem alta especificidade. Na avaliação bioquímica, a atividade enzimática da  $\alpha$ -gal A, principalmente no sexo masculino, é um bom indicador para o diagnóstico da manifestação clássica da doença, embora esta pode ser variável, mesmo na vigência de sinais clínicos, podendo estar normal em mulheres. Hagège, 2019



**Imagem 1: Algoritmo diagnóstico para DF.**

VADARLI et al, 2020

Na DF, a principal causa de óbito é decorrente de complicações cardiovasculares (40% dos pacientes evoluem com óbito por alterações cardiovasculares, ao passo que menos de 10% têm tal desfecho por complicações neurológicas ou renais). Em média, as mortes por manifestações cardíacas acometem indivíduos de 55 anos no sexo masculino e 66 anos no sexo feminino, sendo os principais fatores determinantes de desfechos adversos a idade, a gravidade da doença, a presença e magnitude de hipertrofia ventricular esquerda (HVE) e um aumento do complexo QRS no eletrocardiograma. Vadarli, 2020

O acúmulo de Gb3 afeta as células cardíacas e tecidos, incluindo miócitos, endotélio e células musculares lisas dos vasos intramiocárdicos, além de fibroblastos valvares e tecido de condução. O acúmulo miocárdico leva a uma progressiva hipertrofia ventricular esquerda e disfunção diastólica. O envolvimento dos vasos intramurais leva a alterações estruturais e funcionais, causando isquemia miocárdica. A fibrose e o

envolvimento do tecido de condução são a base do desenvolvimento de arritmias ventriculares e distúrbios de condução. Rob, 2022

Com base na literatura analisada, conclui-se que a Doença de Fabry é uma condição genética complexa, progressiva e multissistêmica, cuja gravidade e manifestações clínicas variam de acordo com o sexo, a atividade residual da enzima  $\alpha$ -galactosidase A e o tipo de mutação no gene GLA. A forma clássica, mais prevalente em homens, tende a manifestar-se precocemente e com maior severidade, ao passo que mulheres e indivíduos com variantes de início tardio apresentam curso clínico mais heterogêneo. O acometimento cardíaco é um dos principais determinantes de mortalidade, com a hipertrofia ventricular esquerda, fibrose e arritmias sendo achados característicos que impactam diretamente o prognóstico. Assim, o diagnóstico precoce, especialmente por meio da avaliação enzimática e genética, aliado ao reconhecimento de manifestações clínicas específicas, é essencial para o manejo adequado e melhora dos desfechos. Arends, 2017; Pieroni, 2021

### **CONSIDERAÇÕES FINAIS**

A Doença de Fabry configura-se como uma enfermidade genética rara, progressiva e multissistêmica, cuja gravidade está diretamente relacionada à deficiência da enzima  $\alpha$ -galactosidase A e ao consequente acúmulo de glicosíngolipídios nos tecidos. As manifestações cardíacas representam o principal determinante de morbimortalidade, sendo a hipertrofia ventricular esquerda, a fibrose miocárdica, as arritmias e a insuficiência cardíaca os achados mais comuns e clinicamente significativos.

A variabilidade fenotípica entre os indivíduos está fortemente associada ao tipo de mutação no gene GLA e à atividade residual da enzima, sendo observada maior gravidade e precocidade nos homens, enquanto em mulheres o mosaicism decorrente da inativação randômica do cromossomo X gera manifestações clínicas heterogêneas. Além disso, variantes específicas, como a p.N215S, estão associadas a formas predominantemente cardíacas e de início tardio.

Dessa forma, o diagnóstico precoce por meio da avaliação enzimática e da análise genética, aliado ao reconhecimento das manifestações clínicas típicas, é fundamental para o manejo adequado e melhora do prognóstico. A ampliação do conhecimento sobre os mecanismos genéticos e fisiopatológicos envolvidos no acometimento cardíaco da Doença de Fabry é essencial para otimizar o rastreamento, individualizar as terapias e reduzir a mortalidade associada à doença.

## REFERÊNCIAS

- ARENDS, Maarten et al. Characterization of classical and nonclassical Fabry disease: a multicenter study. *Journal of the American Society of Nephrology*, v. 28, n. 5, p. 1631-1641, 2017.
- AZEVEDO, Olga et al. Fabry disease and the heart: a comprehensive review. *International journal of molecular sciences*, v. 22, n. 9, p. 4434, 2021.
- HAGÈGE, Albert et al. Fabry disease in cardiology practice: literature review and expert point of view. *Archives of cardiovascular diseases*, v. 112, n. 4, p. 278-287, 2019.
- PIERONI, Maurizio et al. Cardiac involvement in Fabry disease: JACC review topic of the week. *Journal of the American College of Cardiology*, v. 77, n. 7, p. 922-936, 2021.
- ROB, Daniel et al. Heart failure in Fabry disease revisited: application of current heart failure guidelines and recommendations. *ESC Heart Failure*, v. 9, n. 6, p. 4043-4052, 2022.
- VARDARLI, Irfan et al. Diagnosis and screening of patients with Fabry disease. *Therapeutics and clinical risk management*, p. 551-558, 2020.
- WEISSMAN, David et al. Fabry disease: cardiac implications and molecular mechanisms. *Current Heart Failure Reports*, v. 21, n. 2, p. 81-100, 2024.