

UM CASO DE ACROPARESTESIAS, ASTENIA E FEBRE. UMA NOVA MUTAÇÃO EM DOENÇA DE FABRY

Margarida Cruz*, Francisco Araújo**, David Nogueira***, Fernanda Neves****

Resumo

A doença de Fabry é uma doença metabólica hereditária ligada ao cromossoma X, devida à deficiência em alfa-galactosidase A lisossômica, com acumulação de glicosfingolípido, principalmente globotriaosilceramida (GL-3), a nível celular. O envolvimento multiorgânico ocorre progressivamente, conduzindo a graves manifestações e à morte precoce.

Apresentamos o caso de um homem de 20 anos, enviado à consulta de Reumatologia por um quadro de sintomas inespecíficos com a duração de anos, que consistiam em parestesias e dores mal localizadas nas mãos, bem como crises de febre elevada e fraqueza muscular generalizada, autolimitadas. Apesar de negar a existência de alterações cutâneas, à observação tinha um *rash* centrípeto de pápulas punctiformes eritematosas, diagnosticado como angioqueratomas, e o doseamento sérico da enzima alfa-galactosidase A confirmou a suspeita de doença de Fabry. A avaliação posterior revelou a presença de córnea verticilata e sequelas de enfartes lacunares cerebrais.

Os autores pretendem salientar a importância do exame objectivo nestes casos de doentes com sintomas inespecíficos arrastados, sem diagnóstico estabelecido, com repercussão no seu estado funcional, e para a importância da colaboração entre médicos de várias especialidades nestes casos. Salientamos também que a mutação em causa não estava ainda descrita.

Palavras-chave: Doença de Fabry; Acroparestesias; Alfa-galactosidase A.

*Assistente Hospitalar de Reumatologia; Serviço de Reumatologia, Centro Hospitalar Oeste Norte – Caldas da Rainha

**Assistente Hospitalar de Medicina Interna; Serviço de Medicina I, Centro Hospitalar de Lisboa Norte – Hospital de Santa Maria

***Interno de Medicina Geral e Familiar; Unidade de Saúde Familiar Rainha D. Leonor, Caldas da Rainha

****Assistente Graduada de Dermatologia; Serviço de Dermatologia, Centro Hospitalar Oeste Norte – Caldas da Rainha

Abstract

Fabry's disease is an X-linked hereditary metabolic storage disorder, due to the deficiency in lysosomal alpha-galactosidase A, with the consequent glycosphingolipids accumulation, primarily globotriaosylceramide, at cellular level. Multiorgan involvement occurs progressively, leading to severe manifestations and even premature mortality.

We describe a case of a 20 year-old man who was sent to Rheumatology because of inespecific symptoms that lasted for years, namely acroparesthesias and diffuse hand pain and autolimited flares of high fever and general muscular weakness. Despite denying cutaneous findings, a remarkable purplish-red rash of slightly raised angiectases in the lower trunk was present. This rash was diagnosed as angiokeratomas, and blood measurement of alpha-galactosidase A confirmed the suspicion of Fabry's disease. He was referred to a "rare disease" consultation, where the evaluation revealed the presence of other characteristic findings, such as cornea verticilata and cerebral lacunar infarction sequelae.

The authors want to remark the importance of physical examination in these cases of inespecific long-lasting symptoms, with no diagnosis and with functional impairment, and the importance of multidisciplinary evaluation and collaboration. We also highlight that this mutation was not as yet described.

Keywords: Fabry's disease; Acroparesthesias; Alpha-galactosidase A

Introdução

Descrita em 1898 por dois Dermatologistas, o alemão Johann Fabry e o inglês William Anderson, a doença de Fabry é uma doença metabólica hereditária devida a uma mutação no gene da alfa galac-

tosidase localizada no braço longo do cromossoma X. Estão descritas mais de 400 mutações. A mutação leva à deficiência em alfa-galactosidase A lisossômica, com a consequente acumulação de glicosfingolípidos, principalmente globotriaosilceramida (GL-3), a nível celular, nomeadamente no epitélio, glomérulos e túbulos renais, miocárdio, fibrócitos valvulares, neurónios dos gânglios da raiz dorsal e do sistema nervoso autónómico, endotélio e músculo liso. O envolvimento multiorgânico ocorre progressivamente, conduzindo a graves manifestações e à morte precoce. Os homens manifestam precocemente a doença. As mulheres, que, face a uma doença hereditária ligada ao cromossoma X eram classificadas como portadoras, têm (apesar do espectro variável e manifestações mais tardias) um percurso da doença que pode assumir a mesma gravidade que nos homens¹. Na criança e no adulto jovem, as queixas são muito inespecíficas, pelo que raramente o diagnóstico é feito nesta fase, se não houver antecedentes familiares conhecidos. São comuns, numa fase inicial, as parestesias crónicas, episódios de dor (chamadas crises de Fabry), a intolerância ao calor por anidrose e os episódios recorrentes de febre e o aparecimento de angioqueratomas. Na ausência de tratamento, a esperança de vida é geralmente reduzida em 20 anos nos homens e 15 anos nas mulheres. Muitos doentes têm diagnósticos incorrectos, resultantes do recurso a múltiplas consultas de diferentes especialidades². Estima-se que o tempo médio decorrido entre o início dos sintomas e o estabelecimento do diagnóstico seja de cerca de 12 anos. A idade média do aparecimento das complicações e da morte são mais tardias nas mulheres do que nos homens. As mulheres podem manifestar todos os sintomas clássicos, mas a doença pode ser diagnosticada em mulheres com atingimento isolado de órgão. O diagnóstico deve ser baseado na análise de DNA, em vez da actividade enzimática, em mulheres com uma história familiar positiva ou com sintomas sugestivos da doença. O tratamento consiste na substituição enzimática prolongada através da administração endovenosa periódica de uma forma recombinante humana da alfa-galactosidase A.

Caso Clínico

Descreve-se o caso de um homem de 20 anos, de raça branca, solteiro, operador de *call center*,

observado na consulta de Reumatologia em Maio de 2010 por dores de ritmo mecânico, mal definidas, nas mãos e joelhos, iniciadas alguns anos antes, acompanhadas de parestesias nas mãos. Referia ainda episódios autolimitados de febre elevada (até 40°C), durante os quais tinha astenia intensa, com necessidade de ser transportado ao colo para se deslocar em curtos espaços, e absentismo laboral associado. Neste contexto, tinha sido diagnosticada febre reumática dois anos antes, e estava medicado com injeções mensais de penicilina. Negava episódios de tumefacção articular e também alterações cutâneas. Perante este diagnóstico e os sintomas discordantes, a nova médica de família enviou-o à consulta de Reumatologia. Tinha sido medicado com tramadol e deflazacort, sem melhoria. Referia sintomas depressivos com alguma gravidade, decorrentes do facto de não ter um diagnóstico nem tratamento satisfatório para os seus sintomas. Na consulta, o exame objectivo articular era normal, não tendo sido detectadas tumefacções nem deformações, e a mobilidade axial e periférica eram normais. A auscultação era normal, não sendo audíveis sopros cardíacos. Tinha edemas ligeiros e indolores dos tornozelos e um *rash* eritematoso punctiforme, que atingia o tronco e membros, predominando no abdómen e região pélvica (Figura 1). Tinha ainda *naevus* irregulares no dorso. Foi por esse motivo enviado à consulta de Dermatologia, onde a hipótese de diagnóstico considerada mais provável foi a de angioqueratomas, o que a biópsia de pele confirmou. As análises laboratoriais não revelaram alterações, nomeadamente da função renal nem

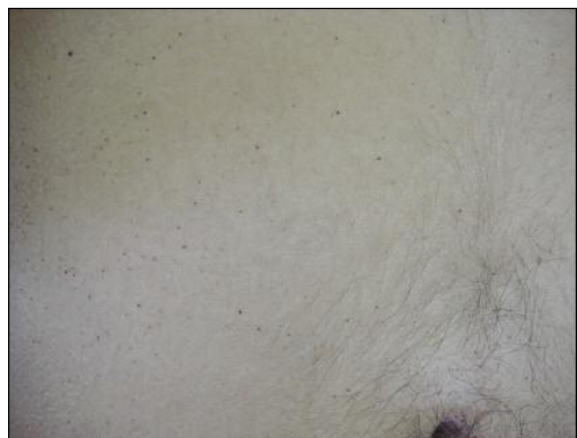


Figura 1. Angioqueratomas, com maior densidade peri-umbilical

proteinúria anormal, nem a presença de anticorpos anti-nucleares nem anti-CCP. O ecocardiograma revelou uma ligeira insuficiência tricúspide, pulmonar e mitral, com uma pressão sistólica na artéria pulmonar (PSAP) estimada em 32 mmHg, sem outras alterações. Assim, o diagnóstico apontado foi o de doença de Fabry. O doseamento sérico da enzima alfa-galactosidase A num centro de genética médica mostrou a quase inexistência da enzima, e o doseamento urinário de GL-3 confirmou o diagnóstico. Foi então enviado a uma consulta de doenças raras, onde todo o estudo complementar de avaliação inicial foi efectuado, permitindo diagnosticar algumas das manifestações e consequências da doença: córnea verticilata e sequelas de pequenos acidentes vasculares cerebrais lacunares. O estudo de regiões do gene GLA permitiu detectar a presença, em hemizigotia, da mutação c.154T>G (p.C52G). Esta mutação não está ainda descrita na literatura nem nas principais bases de dados genéticos. A mesma mutação foi encontrada na mãe deste doente. Aguarda autorização para o início da terapêutica de substituição enzimática.

Discussão

A prevalência da doença de Fabry é classicamente estimada em 1 em 117.000 nados vivos, sendo 1 em cerca de 50.000 do sexo masculino, o que a torna uma doença rara³. Contudo, a realidade poderá ser muito diferente, como o demonstra um estudo de rastreio em recém-nascidos realizados em Itália, onde mutações genéticas desta doença foram detectadas em 1 em 3.100 recém-nascidos do sexo masculino⁴. Representa a segunda mais frequente doença lisossómica de armazenamento nos humanos, estando porém sub-diagnosticada. Em Portugal são conhecidos actualmente cerca de 60 a 70 casos, embora a única publicação encontrada sobre prevalência da doença aponte para 4 casos diagnosticados entre 1982 e 2001, no Porto, entre 353 doenças de armazenamento lisossómico diagnosticadas neste período⁵. Os angioqueratomas surgem geralmente durante a adolescência e são o sinal mais visível da doença, já que o diagnóstico pode ser indiciado quando é detectada a característica erupção cutânea papular punctiforme, de cor avermelhada ou violácea, mais evidente na porção inferior do tronco e nos membros inferiores. As parestesias dolorosas ocorrem devido

à lesão dos nervos periféricos. Entre a terceira e a quarta décadas de vida, surgem os sintomas relacionados com o comprometimento sistémico progressivo, que conduzem à morte por enfarte agudo do miocárdio, acidente vascular cerebral ou falência renal. O rastreio de homens em clínicas de hemodiálise, acidentes vasculares cardíacos e cerebrais detectou a doença, que não estava diagnosticada, em 0,25% a 1% dos em hemodiálise⁶⁻¹¹, 3 a 4% dos com hipertrofia ventricular esquerda ou miocardiopatia hipertrófica^{12,13} e em 5% daqueles com AVC criptogénicos¹⁴.

A insuficiência renal crónica é uma manifestação proeminente da doença de Fabry, e a causa principal de morte prematura no fenotipo clássico. As manifestações iniciais incluem diminuição do filtrado glomerular, proteinúria¹⁵ e tubulopatia, por acumulação de GL-3, sobretudo nos homens.

As primeiras alterações cardíacas são o encurtamento do intervalo PR, bradicardia em repouso, insuficiência valvular ligeira e disfunção diastólica. Há diminuição da variabilidade RR e as arritmias com alterações da condução¹⁶ levam com frequência à necessidade de implantação de marca-passo. Os doentes devem ser monitorizados com electrocardiograma e ecocardiograma.

Os primeiros sintomas neurológicos são as acroparestesias episódicas, com início precoce, relacionadas com o atingimento de pequenas fibras do sistema nervoso periférico, e devem ser diferenciadas de outras causas de dor neuropática periférica em indivíduos jovens¹⁷. Crises esporádicas de dor ou episódios graves de dor neuropática fulminante podem durar desde minutos a várias semanas e ser acompanhados de fadiga, febre e artralgias. Estas crises podem ser despoletadas por actividade física, exposição a frio ou calor, febre ou stresse. Também são manifestações precoces a hipo ou anidrose e a baixa tolerância ao exercício, também reportadas em mulheres¹⁸. O peso das complicações no sistema nervoso central (SNC) aumenta com a idade e todos os doentes com mais de 54 anos já tiveram atingimento cerebrovascular. O acidente vascular cerebral (AVC) é 20 vezes mais frequente nestes doentes do que na população geral. Ocorre em idades precoces, sendo uma causa significativa de AVC criptogénico, e passa muitas vezes despercebido¹⁹. Um estudo prospectivo português obteve uma prevalência estimada de 2,4% mutações relacionadas com a doença de Fabry em indivíduos até 55 anos com o primeiro AVC²⁰. A demência pode ocorrer como conse-

quência da leucomalácea difusa, AVC múltiplos ou por deposição de lípidos nos neurónios do hipocampo e lobo frontal. A investigação deve incluir a ressonância magnética (RM) do SNC, ou mesmo angio-ressonância¹⁸. A RM revela, geralmente, lesões localizadas na substância branca²¹.

As manifestações gasteroenterológicas podem incluir a dor abdominal post-prandial com aumento do peristaltismo e diarreia, náuseas e vômitos e saciedade precoce, geralmente com início na adolescência ou até antes dos 10 anos, cursando com deficiente progressão estatoponderal. É muitas vezes necessário fazer o diagnóstico diferencial com a síndrome do cólon irritável, pela inespecificidade dos sintomas.

As manifestações dermatológicas incluem as lesões vasculares cutâneas (angioqueratomas) e a anidrose ou hipohidrose. Os angioqueratomas são causados por enfraquecimento da parede capilar e ectasia vascular na epiderme e na derme, são um dos primeiros sinais clínicos, ocorrem em ambos os sexos e geralmente surgem entre os 5 e os 13 anos. Inicialmente são angiectasias pequenas, minimamente papulares, eritemato-purpúricas e não desaparecem com a pressão, aumentando em número e tamanho com a idade. Atingem sobretudo as coxas, o dorso, as nádegas, pénis e escroto, bem como a mucosa oral e a conjuntiva. As lesões genitais são mais susceptíveis às trombozes e hemorragias. O resultado do tratamento com várias técnicas de laser não foi encorajador e não evitou o aparecimento de novas lesões¹⁸, mas um relato português refere muito bom resultado numa mulher com luz intensa pulsada²².

As manifestações na córnea estão reportadas em mais de 90% dos doentes, sendo mais conhecido o padrão de estrias espirais pálidas no epitélio corneano – córnea verticilata. Esta lesão raramente ou mesmo nunca é causa de sintomas visuais, embora possa haver uma história de dificuldade na visão em condições de ofuscamento. As lesões conjuntivais vasculares mais frequentes são os aneurismas saculares, que geralmente não causam desconforto nem são causa de hemorragia.

Como já foi referido, as artralguas ou periartralguas de ritmo inespecífico podem fazer parte do quadro inicial de sintomas desta doença, por vezes acompanhadas de febre e calafrios, mas sem tumefacção articular nem eritema²³.

No caso deste doente, com 20 anos quando foi observado pela primeira vez na consulta de Reumatologia e de Dermatologia, os sintomas tinham

tido início alguns anos antes, sendo bastante inespecíficos, apesar de episodicamente incapacitantes, por crises de acroparestesias, febre e astenia intensas, responsáveis por sintomas depressivos e absentismo laboral. Quando interrogado na primeira consulta, com a hipótese de doença de Still, sobre a existência de alterações cutâneas, nomeadamente durante as crises de febre, negou. Dado que a suspeita do diagnóstico surgiu na consulta de Dermatologia após a observação dos angioqueratomas, pelos quais aí tinha sido enviado, salienta-se a importância do exame objectivo cuidadoso e detalhado, particularmente nestes doentes com sintomas arrastados e inespecíficos e sem diagnóstico. As doenças de armazenamento lisossómico, pela idade do início dos sintomas, podem conduzir não raras vezes ao diagnóstico de febre reumática ou de artrite idiopática juvenil²⁴, atrasando o diagnóstico correcto e levando ao início de medicação não isenta de efeitos adversos e sem eficácia nesta doença²³, como tinha sido o caso deste doente. A presença ocasional de factor reumatóide pode também ajudar a fundamentar o diagnóstico errado. É muito importante salientar que as dores referidas pelos doentes com doença de Fabry não correspondem a artrite nem se verifica tumefacção articular, o que pode ajudar a excluir os diagnósticos anteriores. Também salientamos a importância da colaboração entre os médicos de diferentes especialidades, que foi a condição essencial para o estabelecimento do diagnóstico e para o início do seguimento numa consulta de «doenças raras», com vista à avaliação inicial, à monitorização do estado clínico e ao início do tratamento. O estudo genético deste caso permitiu a identificação de uma mutação até agora desconhecida.

Correspondência para

Margarida Cruz
Serviço de Reumatologia
Centro Hospitalar Oeste Norte
Hospital Termal das Caldas da Rainha
Largo Rainha D. Leonor
2500-176 Caldas da Rainha
E-mail: cmargaridamocruz@gmail.com

Referências

1. Street NJ, Yi MS, Bailey LA, Hopkin JJ. Comparison of health-related quality of life between heterozygous women with Fabry disease, a healthy control population, and patients with other chronic disease; *Genetics in Medicine* June 2006; 8: 346-353

2. Wang RY, Leli A et al. Heterozygous Fabry women are not just carriers but have a significant burden of disease and impaired quality of life; *Genetics in Medicine* 2007; 9: 34
3. Boggio P, Luna PC, Abad ME, Larralde M. Fabry disease. *An Bras Dermatol* 2009; 84:367-376
4. Spada M, Pagliardini S, Yasuda M et al. High incidence of later-onset Fabry disease revealed by newborn screening. *Am J Hum Genetics* 2006;79: 31-40
5. Pinto R, Caseiro C, Lemos M et al. Prevalence of lysosomal storage diseases in Portugal. *Eur J Hum Genetics* 2004; 12: 87-92
6. Nakao S, Kodama C, Takenaka T et al. Fabry disease: detection of undiagnosed hemodialysis patients and identification of a "renal variant" phenotype. *Kidney Int* 2003; 64: 801-807
7. Utsumi K, Kase R, Takata T et al. Fabry disease in patients receiving maintenance dialysis. *Clin Exp Nephrol* 2000; 4: 49-51
8. Spada M, Pagliardini S. Screening for Fabry disease in end-stage nephropathies. *J Inherit Metab Dis* 2002; 25: S113
9. Desnick RJ. Fabry disease: unrecognized ESRD patients and effectiveness of enzyme replacement on renal pathology and function. *J Inherit Metab Dis* 2002;25:S116
10. Spada M, Marongiu A, Voglino G et al. Molecular study in 20 unrelated male patients with Fabry disease: the A143T genotype correlates with the late-onset end-stage nephropathy. *J Inherit Metab Dis* 2003; 26: 171
11. Kotanko P, Kramar R, Devrnja D et al. Results of a nationwide screening for Anderson-Fabry disease among dialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 1323-1329
12. Nakao S, Takenaka T, Maeda M et al. An atypical variant of Fabry's disease with manifestations confined to the myocardium. *N Engl J Med* 1991; 324: 395-399
13. Sachdev B, Takenaka T, Teraguchi H et al. Prevalence of Anderson-Fabry disease in male patients with late onset hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2002; 105: 1407-1411
14. Rolfs A, Bottcher T, Sshiesche M, Morris P et al. Prevalence of Fabry disease in patients with cryptogenic stroke: a prospective study. *Lancet* 2005; 366: 1794-1796
15. Meroni M, Spisni C, Tazzari S et al. Isolated glomerular proteinuria as the only clinical manifestation of Fabry's disease in an adult male. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12: 221-223
16. Frustaci A, Chimenti C. Cryptogenic ventricular arrhythmias and sudden death by Fabry disease: prominent infiltration of cardiac conduction tissue. *Circulation* 2007; 116: e350-e351
17. Salvati A, Burlina AP, Borsini W. Nervous system and Fabry disease, from symptoms to diagnosis: damage evaluation and follow-up in adult patients, enzyme replacement and support therapy. *Neurol Sci* 2010; 31: 299-306
18. Eng CM, Germain DP, Banikazemi M et al. Fabry disease: guidelines for the evaluation and management of multi-organ system involvement. *Genetics in Medicine* 2006; 8: 539-548
19. Grysiewicz R, Thomas A et al. Epidemiology of ischemic and hemorrhagic stroke: incidence, prevalence, mortality and risk factors. *Neurol Clin Nov* 2008; 26: 871-895
20. Baptista MV, Ferreira S, Pinho e Melo T et al. Mutations of the GLA gene in young patients with stroke: the PORTYSTROKE study-screening genetic conditions in Portuguese young stroke patients. *Stroke* 2010 Mar; 41: 431-436
21. Masson C, Cissé I, Simon V, Insalaco P, Audran M. Fabry disease : a review. *Joint Bone Spine* 2004;71:381-383
22. Morais P, Santos AL, Baudrier T, Mota AV, Oliveira JP, Azevedo F. Angiokeratomas of Fabry successfully treated with intense pulsed light. *J Cosmet Laser Ther* 2008; 10: 218-222
23. Manger B, Mengel E, Schaefer RM. Rheumatologic aspects of lysosomal storage diseases. *Clin Rheumatol* 2007; 26: 335-341
24. Michels H, Mengel E. Lysosomal storage diseases as differential diagnoses to rheumatic disorders. *Curr Opin Rheumatol* 2008; 20: 776-810