



Universidade Federal da Paraíba  
Centro de Ciências da Saúde  
Departamento de Ciências Farmacêuticas  
Programa de Educação Tutorial (PET-Farmácia)  
Tutora: Profa. Dra. Leônia Maria Batista



# Doença de Fabry

Lorenzo Ciannella

João Pessoa – PB

2024



### É preciso aumentar conscientização sobre doença de Fabry, aponta debate

Da Agência Senado | 07/02/2024, 12h59



À frente do debate, senador Dr. Hiran (E) disse que mesmo entre os médicos a doença é desconhecida

Geraldo Magela/Agência Senado

- Afeta de forma significativa a qualidade de vida
- Doença pouco conhecida
- Dificuldade no diagnóstico

## Conceito

- Doença genética rara ligada ao **cromossomo X**
- Erros inatos do metabolismo (EIM) → Esfingolipidose → metabolismo dos **glicoesfingolipídeos**
- Deficiência enzimática → acúmulo de substratos não degradados → diferentes tipos de células



### Conceito



FONTE: FLATICON

Expectativa vida → encurtada 20 anos nos homens e 15 anos nas mulheres



FONTE: FLATICON

Geralmente são mais gravemente afetados



Podem ou não desenvolver manifestações da patologia



FONTE: FLATICON

## Classificação Fenotípica



Grande variabilidade → 3 principais → Clássico, Tardio e Mulher heterozigota

### ■ Clássico:

- Indivíduos com atividade enzimática ausente ou muito baixa (< 1%)
- Infância ou adolescência
- Quadro clínico completo com agravamento a partir dos 30 anos

## Classificação Fenotípica



Grande variabilidade → 3 principais → **Clássico, Tardio e Mulher heterozigota**

### ■ Tardio ou Atípico

- **Indivíduos com níveis enzimáticos entre 1 a 30%**
- **Início tardio e progressão lenta da doença → Forma moderada**
- **Manifestações clínicas restritas a um único órgão**

## Classificação Fenotípica



Grande variabilidade → 3 principais → Clássico, Tardio e Mulher heterozigota

- **Mulher heterozigota**
- **Variabilidade dos sintomas → assintomáticas até sintomas severos**
- **Manifestação dos sintomas menos severa**
- **Podem desenvolver complicações cardíacas e renais**

### Padrão de Herança



Descoberta por William Anderson e Johannes Fabry quase que simultaneamente → **angioqueratomas**

1898

Com base em 17 doentes, Hornbostel reportou as manifestações clínicas

1951

1947

Pompen *et al.* descreveram pela primeira vez a etiopatogenia doença → doença de depósito generalizada

Patologia sistêmica → musculatura lisa do coração e dos nervos autônomos → lipídeos nos rins e no sistema reticuloendotelial

Dempsey avaliou uma família → doença ligada ao sexo devido a um gene deficiente

1958

1965

1963

Material acumulado foi identificado e caracterizado como um **glicosfingolípido neutro**

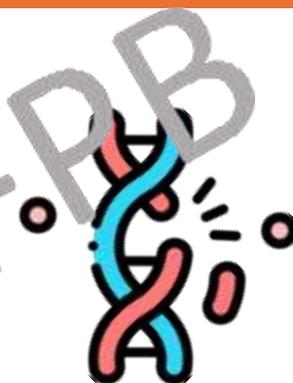
Brady *et al.* → acumulação lipídica resultava de uma deficiência enzimática

1967

1986

Gene que codifica a enzima foi identificado e sequenciado

- Defeito enzimático → mutações no **gene GLA** → Região Xq22
- Mais de **900 mutações** identificadas → **exclusivas**
- Rearranjos, inserções, deleções e defeitos no processamento do RNA e **mutações pontuais** → 75% dos casos



FONTE: FLATICON



- Uma mesma mutação pode determinar **diferentes manifestações clínicas** → **fatores ambientais e grupo sanguíneo (B)**

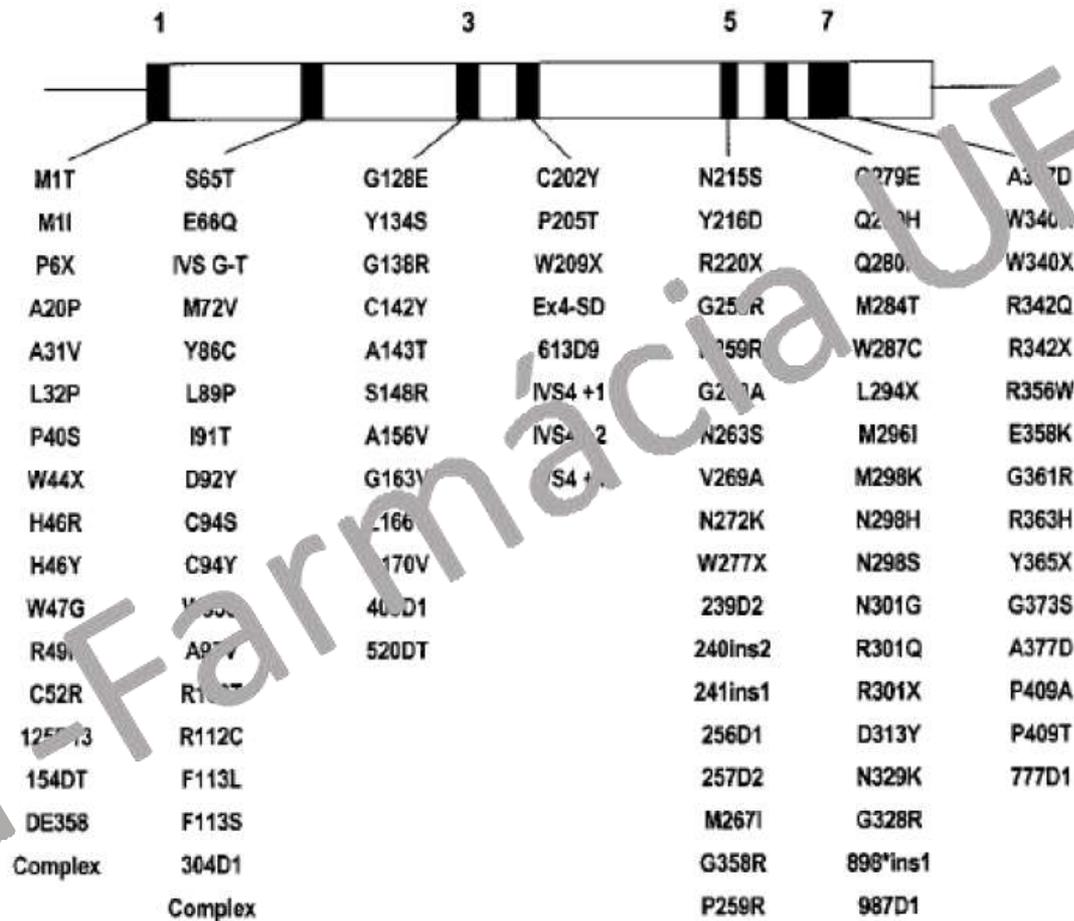


Figura I-1: Mutações no gene *GLA* (Adaptado de<sup>16</sup>).

### Descrita em vários grupos étnicos



FONTE: FLATICON

- Homens → 1:8.454 a 1:117.000
- Mulheres → 1:20.000
- Recém-nascidos → 1:8.500

### • Apresentação

Clássico → 1:22.000 a 1:40.000

Tardio → 1:1.000 a 1:3.000

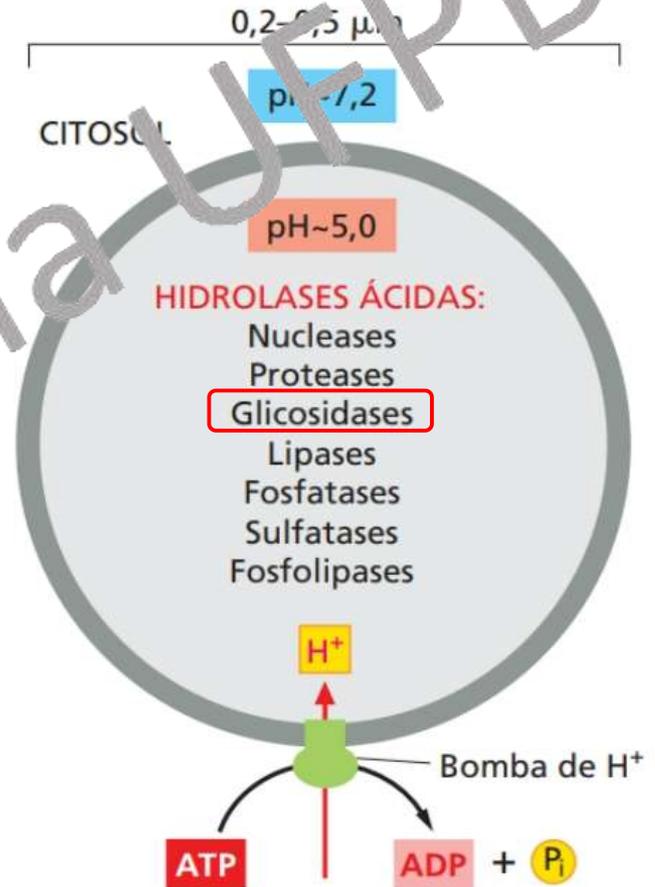
- Prevalência varia de **0,12%** a **0,87%** em triagens realizadas entre pacientes submetidos à hemodiálise

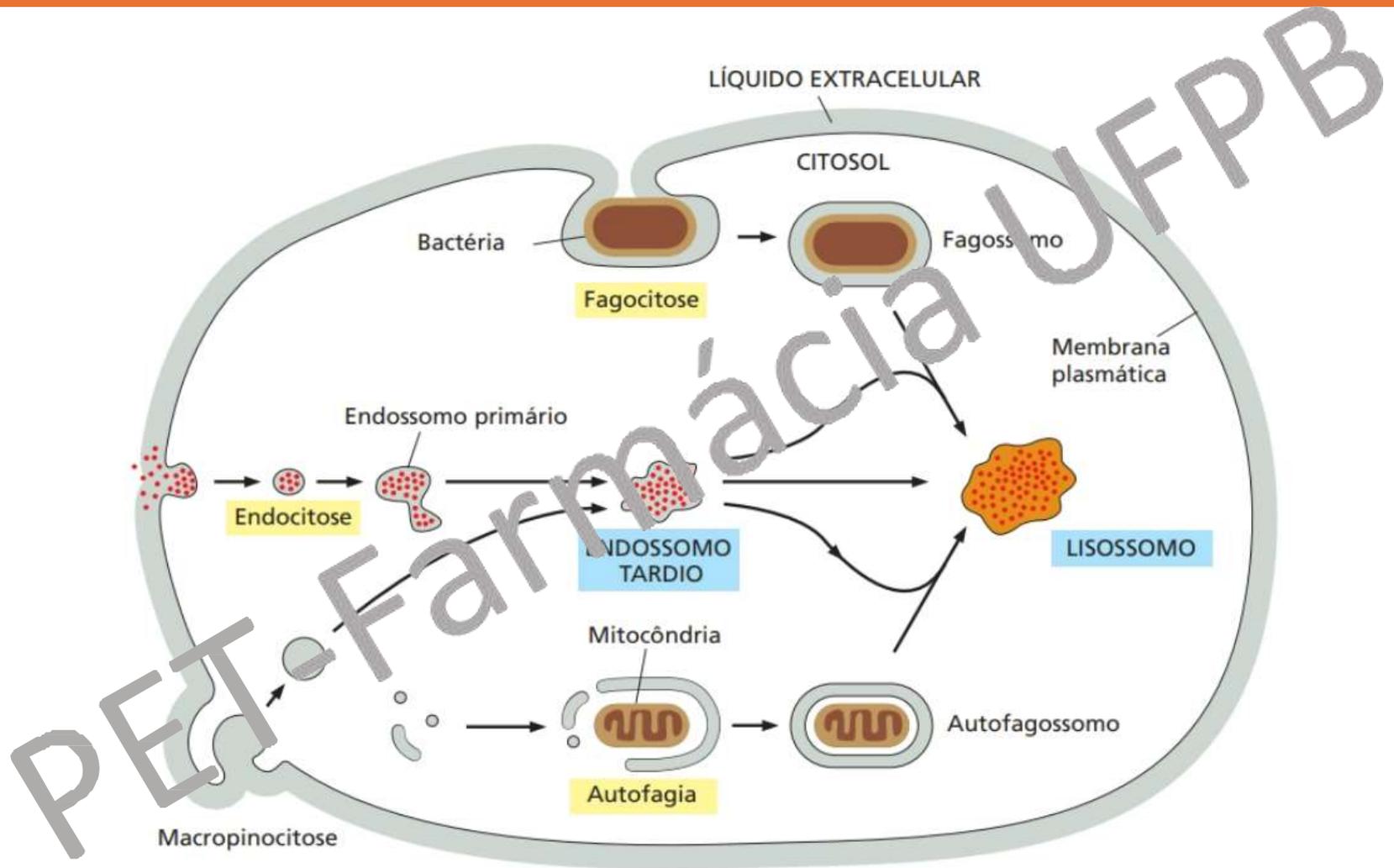


FONTE: FLATICON

### Lisossomos

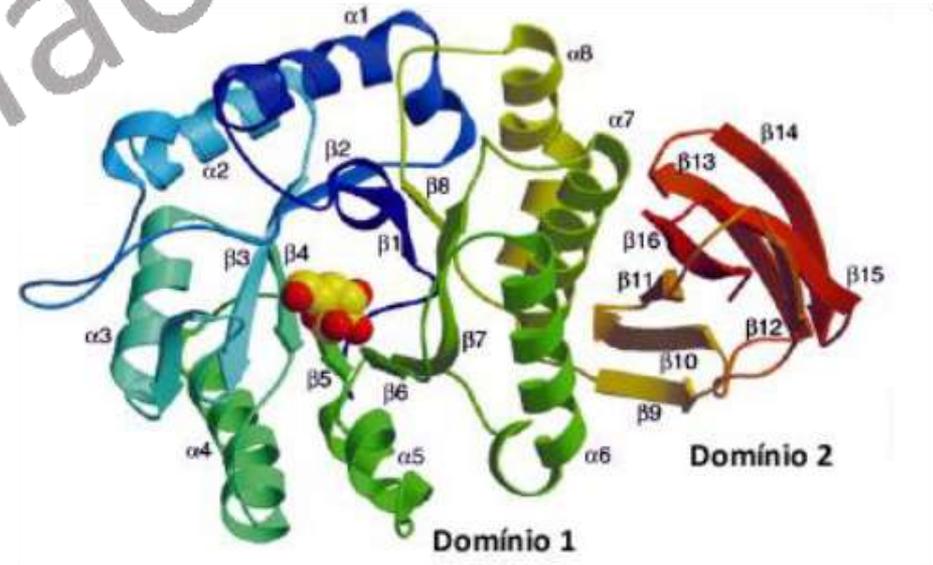
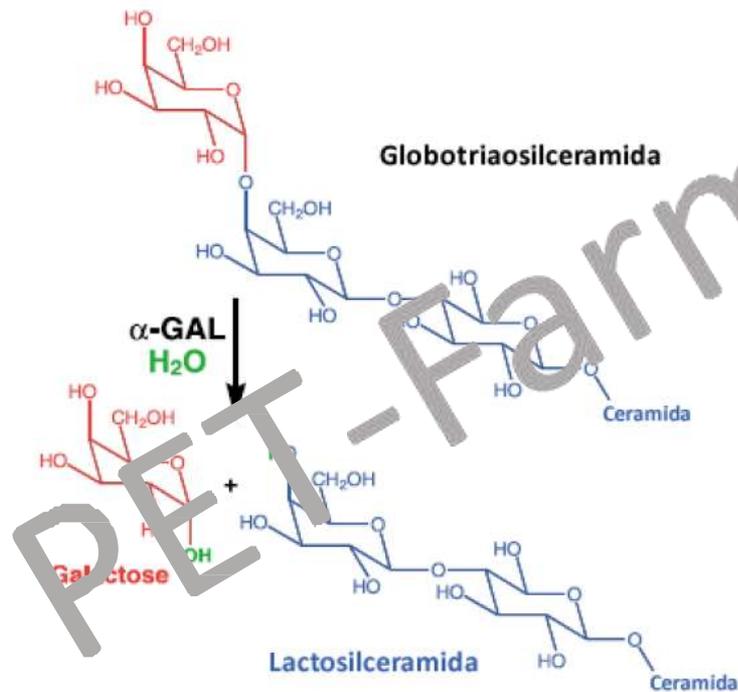
- Pequenas vesículas esféricas envoltas por uma membrana lipídica → digestão intracelular
- Enzimas hidrolíticas ácidas → proteínas, carboidratos, lipídios e ácidos nucleicos
- Produtos podem ser utilizados em outras vias metabólicas

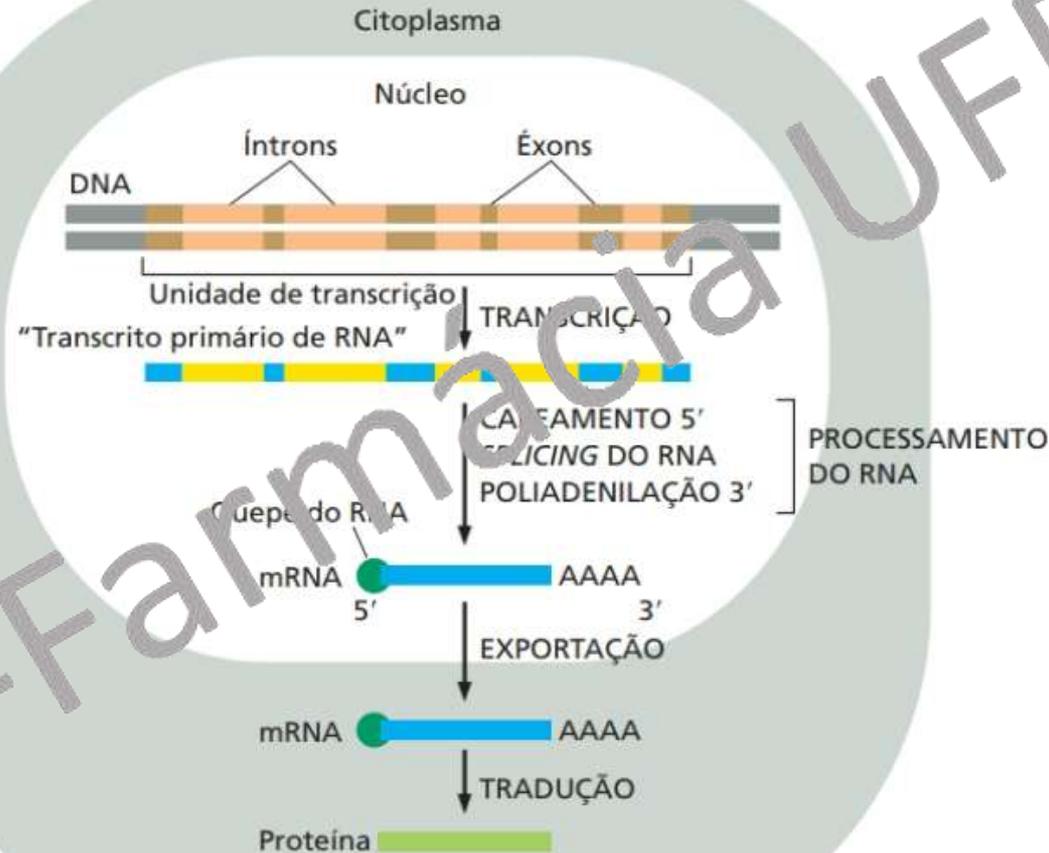


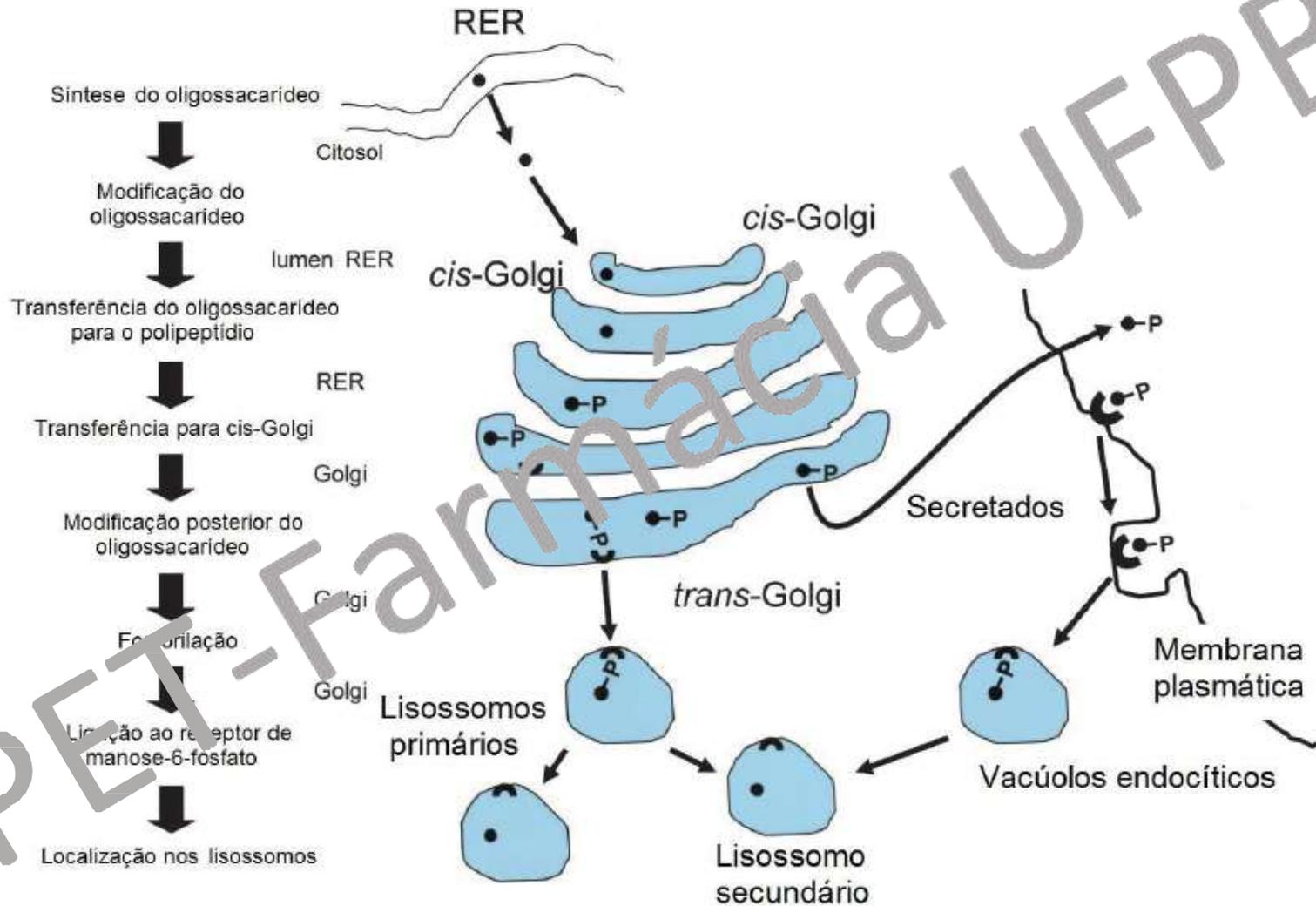


### Alfa-galactosidase A

- Catalisa a remoção da galactose da **globotriosilceramida (Gb3)** → componente de membranas







- Mutações → produção insuficiente ou **não funcional da enzima** → **retenção e degradação** no R.E → tráfego para o lisossomo comprometido
- Deficiência da enzima → **acumulação progressiva intralisossômica e plasmática de Gb3** não degradados desde o período fetal



FONTE: FLATICON

Enquanto o Gb3 se deposita, uma parte deste sofre desacetilação → **globotriaosilesfingosina (liso-Gb3)**

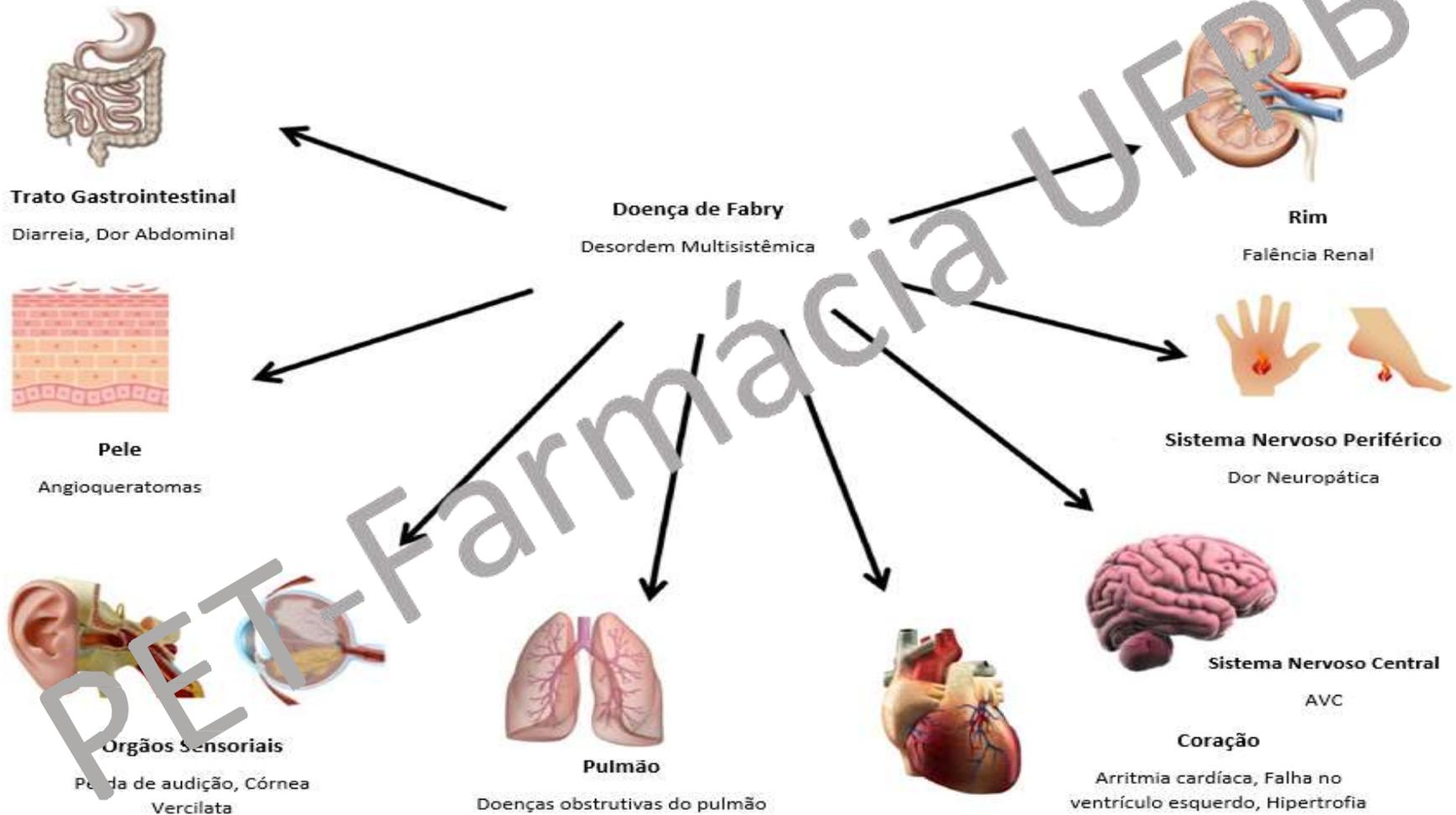


~~Alfa-Gal A~~

Alterações celulares, danos histológicos, comprometimento metabólico, isquemia tecidual e falência prematura de órgãos de forma progressiva



- ✓ Ruptura dos lisossomos → **inflamação crônica** → fibrose anormal dos tecidos
- ✓ Produção de **espécies reativas de oxigênio** nas células → estresse oxidativo
- ✓ Expressão de **moléculas de adesão** no endotélio vascular → vasculopatia por hipertrofia



### Bioquímico

- Determinação dos níveis da  $\alpha$ -GAL → lágrimas, plasma, leucócitos, cultura de fibroblastos cutâneos, ou em gotas de sangue seco colhidas em papel-filtro
- Substrato sintético → verificar se há atividade enzimática



FONTE: FREEPIK

Clássico

Atividade enzimática inferior a 5% do valor de referência é conclusiva

Atípico/mulheres

Requerem sequenciação do gene para diagnóstico definitivo

### Genético

- Sequenciamento dos produtos obtidos por amplificação do DNA → **reação em cadeia da polimerase (PCR)**
- DNA → leucócitos ou de uma gota de sangue a seco
- Tamanho reduzido do gene → **análise molecular facilitada** → caracterização precisa da mutação



FONTE: FREEPIK

### Biomarcadores



Avaliar a progressão da doença / resposta a um tratamento

**Gb3 e liso-Gb3** → concentração na **urina** ou no **plasma**



Mulheres → níveis plasmáticos podem ser correlacionados com a gravidade de **lesão na substância branca**



Fenótipos tardios e/ou mutações privadas → Gb3 urinário pode **não estar elevado**

**Proteinúria** → função anormal dos néfrons

**Troponinas cardíacas** → lesão do músculo cardíaco

## Terapia não-específica



Tratamento de suporte → controle dos sintomas e complementação

- **Angioqueratomas** → eletrocoagulação, crioterapia, remoção cirúrgica ou laserterapia
- **Dor neuropática** → evitar fatores desencadeantes → carbamazepina, gabapentina, topiramato (melhora parcial da dor)
- **Doença vascular cerebral e retiniana** → agentes antiplaquetários ou anticoagulantes

## Terapia não-específica



Tratamento de suporte → controle dos sintomas e complementação

- **Doença renal** → anti-hipertensivos, diálise, transplante renal, inibidores da enzima conversora de angiotensina ou bloqueadores dos receptores da angiotensina → ↓ proteinúria
- **Doença cardíaca** → antiarrítmicos, marcapasso, transplante cardíaco

### Terapia específica

- **Terapia de reposição enzimática (TER)** → capacidade das células de incorporar uma enzima do meio extracelular para seu metabolismo



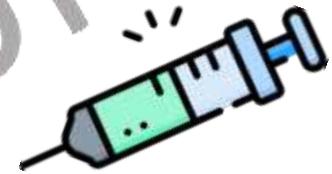
Cultura de fibroblastos humanos

Terapia recombinante de ovários de hamsters



## Terapia específica

- Estruturalmente e funcionalmente semelhantes → administradas por **via intravenosa**
- Rápida depleção da enzima no plasma → infusões a cada **15 dias**



FONTE: FLATICON



FONTE: FLATICON

Leves ou moderadas podem ocorrer → anticorpos IgG não neutralizantes

## Terapia específica

- **Terapia gênica** → acrescentar um gene normal da  $\alpha$ -GAL ao DNA → produção normal da enzima
  - Vetores virais (**oncoretrovírus, lentivírus ou adenovírus**)
  - Não virais (**lipossomas contendo DNA**)
- **Chaperonas** → Estratégia de realce enzimático
  - Pequenas moléculas sintéticas →  $\alpha$ -GAL residual → endereçamento correto para os lisossomos

- Alto custo → **Replagal** (em torno de R\$ 60.000,00); **Fabrazyme** (em torno de R\$ 23.000,00)
- Não disponíveis no SUS
- Alternativa → judicialização do medicamento



FONTE: FLATICON

- **Monitoramento e ajuste de medicamentos**
- **Controle de efeitos adversos**
- **Educação e aconselhamento**
- **Pesquisa e Desenvolvimento**



FONTE: FLATICON

- **Doença genética rara associada ao cromossomo X**
- **Deficiência enzimática**
- **Multissistêmica e progressiva**
- **Prevalência em homens / mulheres possuem sintomas variados**
- **Principal forma de tratamento → TRE**



Universidade Federal da Paraíba  
Centro de Ciências da Saúde  
Departamento de Ciências Farmacêuticas  
Programa de Educação Tutorial (PET-Farmácia)  
Tutora: Profa. Dra. Leônia Maria Batista



# Doença de Fabry

lorenzofarmacia1@gmail.com

João Pessoa – PB

2024

