

Patologia	Doença de Fabry (ORPHA:324)
<i>Descrição clínica</i>	<p>Epidemiologia: Mundialmente, a prevalência média ao nascimento é de aproximadamente 1/15.000, mas a doença Fabry é uma condição clínica subdiagnosticada e a frequência poderá ser maior.</p> <p>Descrição clínica: O quadro clínico abrange um amplo espectro de manifestações, variando desde situações clínicas ligeiras em situações de heterozigotia a casos graves em indivíduos do sexo masculino hemizigotos e afetados com a forma clássica, sem atividade residual de alfa-galactosidase A. A forma clássica geralmente tem início na infância e poderá apresentar todos os sinais neurológicos, cutâneos, renais, cardiovasculares, cócleo-vestibulares e cerebrovasculares característicos da doença. No sexo feminino, as manifestações clínicas são variáveis, desde muito ligeiras a graves. A dor é um sintoma precoce comum (dor crónica caracterizada por parestesia em queimadura e dormência e crises episódicas ocasionais), mas pode diminuir na idade adulta. Pode ocorrer anidrose ou hipoidrose, causando intolerância ao calor e ao exercício. Outros sinais incluem angioqueratoma, depósitos na córnea, zumbido, perda auditiva, fadiga, anomalias cardíacas e cerebrovasculares (hipertrofia ventricular esquerda, arritmia), dispneia e doença renal crónica. A forma de início tardio começa na idade adulta e, nesses casos, o envolvimento cardíaco é a característica predominante.</p> <p>Etiologia: A doença Fabry é um distúrbio do metabolismo dos glicoesfingolipídios causado pela deficiência funcional da alfa-galactosidase lisossomal devido a variantes patogénicas no gene <i>GLA</i> (Xq21.3-q22). A atividade deficiente resulta na acumulação de globotriaosilceramida (Gb3) e sua forma desacetilada, liso-Gb3, nos lisossomas, que aparentemente desencadeiam uma cascata de eventos celulares.</p> <p>Métodos de diagnóstico: O diagnóstico laboratorial definitivo envolve a identificação da deficiência enzimática acentuada em indivíduos do sexo masculino hemizigotos e a identificação de uma variante patogénica no gene <i>GLA</i>. A análise enzimática pode ocasionalmente ajudar a detetar heterozigotos, mas muitas vezes é inconclusiva devido à inativação do cromossoma X, sendo mandatório o teste molecular (genotipagem <i>GLA</i>) em indivíduos do sexo feminino.</p> <p>Diagnóstico diferencial: Na infância, outras possíveis causas de dor, como artrite reumatóide e "dores de crescimento", devem ser descartadas. Na idade adulta, a esclerose múltipla e a síndrome do intestino irritável (SII) são ocasionalmente consideradas na apreciação diagnóstica.</p> <p>Diagnóstico pré-natal: O diagnóstico pré-natal, disponível através de testes de ADN em biopsia de vilosidades coriónicas ou de amniócitos cultivados, é, por razões éticas, apenas considerado em fetos masculinos (após testes pré-natais não invasivos para determinação do sexo fetal). O diagnóstico genético pré-implantação é possível.</p> <p>Aconselhamento genético: A hereditariedade é ligada ao X. A existência de variantes atípicas e de início tardio e a disponibilidade de terapias específicas para a doença Fabry devem ser consideradas no aconselhamento genético.</p> <p>Vigilância e tratamento: Uma opção terapêutica específica para a doença (terapia de substituição enzimática utilizando alfa-galactosidase A manipulada in vitro) está disponível desde 2001 e meta-</p>

	<p>análises da sua eficácia a longo prazo sugerem resultados promissores. O aprimoramento enzimático com um <i>chaperone</i> farmacológico foi aprovado em doentes com variantes susceptíveis em <i>GLA</i>, após ensaios clínicos recentes. A terapia de reposição enzimática derivada de plantas, a terapia de redução de substrato (SRT) e a terapia genética utilizando vetores virais adeno-associados estão atualmente sob investigação em ensaios clínicos. O seguimento convencional consiste no alívio da dor com analgésicos, nefroproteção (inibidores da enzima conversora de angiotensina ou bloqueadores dos recetores de angiotensina), antiarrítmicos, <i>pacemaker</i> ou cardioversor desfibrilador implantável, diálise e transplante renal.</p> <p>Prognóstico: Com o evoluir da idade, desenvolvem-se danos progressivos nos tecidos, levando à falência de órgãos. A doença renal em fase terminal e as complicações cardiovasculares ou cerebrovasculares potencialmente fatais limitam a esperança de vida em ambos os géneros, quando não tratados, em comparação com a população em geral.</p>
<p><i>Para saber mais</i></p>	<p>https://www.orpha.net/pt/disease/detail/324 https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1292/ https://www.raraseespeciais.pt/pt-pt/doen%C3%A7a_de_fabry/homepage https://www.facebook.com/raraseespeciais https://www.spmi.pt/doenca-de-fabry/ https://www.discoverfabry.com/</p>