

Descrição de Nova Variante do Gene GLA em Paciente com Cardiomiopatia Hipertrófica. É Doença de Fabry?

Description of a New GLA Gene Variant in a Patient with Hypertrophic Cardiomyopathy. Is it Fabry Disease?

Marcelo Imbroinise Bittencourt

Hospital Universitário Pedro Ernesto da Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, RJ – Brasil

Minieditorial referente ao artigo: *Mutação do Gene GLA na Cardiomiopatia Hipertrófica com Descrição de Nova Variante: É Doença de Fabry?*

A cardiomiopatia hipertrófica (CMH) é a doença cardiovascular monogênica mais comum em nosso meio, com prevalência de cerca de 1 para 500 pessoas. A herança autossômica dominante é a mais comumente vista. Mais de 20 genes já foram relatados associados à doença, e a maioria deles codificam proteínas sarcoméricas.^{1,2}

Já a Doença de Fabry (DF) uma doença de armazenamento lisossomal, é causada por uma deficiência de α -galactosidase A devido à mutação no gene GLA, com herança ligada ao X. Causa alterações em múltiplos órgãos, entre eles o coração, mimetizando CMH.³

Em uma publicação realizada por Favalli et al.,⁴ de um estudo prospectivo de triagem da DF que durou 10 anos, a hipertrofia com espessura da parede > 13 mm foi o achado mais comum da doença, ocorrendo em cerca de metade dos indivíduos portadores de mutações no gene GLA, seguido de acroparestesia e insuficiência renal. Um melhor conhecimento da prevalência desta doença vem sendo alcançado a medida que o rastreamento vem sendo feito em diversas populações. Estudo chinês publicado na década passada aponta para uma prevalência de 1:1600 homens.⁵ Algumas mutações podem causar a doença com manifestações limitadas ao coração, e isto já foi reportada em experiências anteriores.^{6,7} O padrão de hipertrofia pode ser útil para distinguir a DF e a CMH, mas não é uma tarefa fácil. Na CMH, a distribuição da hipertrofia ventricular esquerda é caracteristicamente assimétrica e heterogênea, com vários fenótipos possíveis. Na DF, a hipertrofia é tipicamente concêntrica sem obstrução da via de saída do ventrículo esquerdo, sendo o afilamento da porção basal da parede posterior do ventrículo esquerdo uma característica do estágio final da doença.

Na edição atual dos Arquivos Brasileiros de Cardiologia, Chaves-Markman et al.,⁸ encontraram mutações no gene GLA

em 6,7% de uma coorte de 60 pacientes com CMH e ainda relataram uma nova variante, c.967C>A (p.Pro323Thr), uma “missense”. Esta mutação nunca foi descrita anteriormente, mostrando a originalidade deste trabalho.⁸ Neste grupo de pacientes, duas outras variantes foram descritas: c.937G>T (p.Asp313Tyr) e c.352C>T (p.Arg118Cys). Curiosamente, três dos quatro pacientes que tinham mutações no gene GLA eram do sexo feminino, fenômeno também encontrado no artigo publicado por Csányi B et al.,⁷ quando descobriram a variante Ile239Met.⁷ Este achado é algo pouco esperado em pacientes com DF, devido a inativação do cromossomo X em mulheres heterozigotas, resultando em sintomas mais leves.⁹

A questão principal deste artigo a ser discutida é se a nova mutação é realmente a responsável pela hipertrofia ventricular esquerda. A detecção de toda variante missense rara representa um desafio para a conclusão de causalidade em qualquer condição genética, e a DF não é diferente. Neste sentido, como somente a análise do gene GLA foi realizada, não se pode afastar a possibilidade de que outra variante patogênica em algum outro gene causador de CMH possa estar presente na paciente onde foi detectada a variante c.967C>A (p.Pro323Thr), como foi corretamente destacada nas limitações do estudo. De qualquer forma é um achado bastante relevante, pois a alteração genética encontra-se em uma área altamente conservada da proteína e isso tem impacto na definição de patogenicidade de uma variante nova. Ressalte-se que a paciente apresentou entre os sintomas extracardíacos um ataque isquêmico transitório, sem documentação de fibrilação atrial, o que poderia estar associada à DF.

Como foi destacado pela autora, o estudo histopatológico é importante para o diagnóstico da DF, e pode orientar os grupos que estão descobrindo novas variantes de significado incerto no gene GLA a definir a sua real importância, especialmente nos pacientes que apresentam a forma cardíaca isolada.

Todo método diagnóstico apresenta limitações, e a identificação de uma condição complexa como a DF necessitará cada vez mais de uma abordagem múltipla integrando várias modalidades (genética, bioquímica, imagem e histologia), que a cada experiência vão gerar mais evidências. Certamente, o estudo conduzido por Chaves-Markman et al. representa um passo importante no rastreamento genético e no conhecimento da associação entre a CMH e a DF na população brasileira.

Palavras-chave

Alfa-Galactosidase/deficiência; Doença de Fabry/genética; Doença de Fabry/metabolismo; Cardiomiopatia Hipertrófica; Doenças Crônicas Múltiplas.

Correspondência: Marcelo Imbroinise Bittencourt •

Rua Dona Maria, 71 BL 1 Apto 902. CEP 20541-030, Vila Isabel, Rio de Janeiro, RJ – Brasil

E-mail: mib@cardiol.br, marceloibittencourt@gmail.com

DOI: 10.5935/abc.20190126

Referências

1. Task Force Members, Elliott PM, Anastakis A, Borger MA, Borggrefe M, Cecchi F, et al. 2014 ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy: The Task Force for the Diagnosis and Management of Hypertrophic Cardiomyopathy of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2014;35(39):2733-79.
2. Bittencourt MI, Mourilhe-Rocha R, Abanesi Filho FM. Hypertrophic cardiomyopathy. *Rev Bras Cardiol*. 2010;23(1):17-24.
3. Monserrat L, Gimeno-Blanes JR, Marin F, Hermida-Prieto M, García-Honrubia A, Pérez I, et al. Prevalence of Fabry disease in a cohort of 508 unrelated patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50(25):2399-403.
4. Favalli V, Disabella E, Molinaro M, Tagliani M, Scarabotto A, Serio A, et al. Genetic screening of Anderson-Fabry disease in probands referred from multispecialty clinics. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68(10):1037-50.
5. Lin HY, Chong KW, Hsu JH, Yu HC, Shih CC, Huang CH, et al. High incidence of the cardiac variant of Fabry disease revealed by newborn screening in the Taiwan Chinese population. *Circ Cardiovasc Genet*. 2009;2(5):450-6.
6. Nakao S, Takenaka T, Maeda M, Kodama C, Tanaka A, Tahara M, et al. An atypical variant of Fabry's disease in men with left ventricular hypertrophy. *N Engl J Med*. 1995;333(5):288-93.
7. Csányi B, Hategan L, Nagy V, Obál I, Varga ET, Borbás J, et al. Identification of a Novel GLA Gene Mutation, p.Ile239Met, in Fabry Disease with a predominant cardiac phenotype. *Int Heart J*. 2017;58(3):454-8.
8. Chaves-Markman AV, Markman M, Calado EB, Pires RF, Santos-Veloso MAO, Pereira CMF, et al. GLA gene mutation in hypertrophic cardiomyopathy with a new variant description: Is it Fabry's disease? *Arq Bras Cardiol*. 2019;113(1):77-84.
9. Mehta A, Hughes DA. Fabry Disease: Synonyms: Anderson-Fabry disease, alpha galactosidase A deficiency. In: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, et al. eds. *GeneReviews*® [Internet]. Seattle, WA: University of Washington, Seattle; 1993-2017. [Cited in 2002 Aug 2]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1292/>.

