

## TRANSPLANTE RENAL NA DOENÇA DE FABRY

EULER PACE LASMAR<sup>1</sup>, MARCUS FARIA LASMAR<sup>2</sup>, ADALBERTO FERNANDES NOGUEIRA<sup>3</sup>, LEONARDO FARIA LASMAR<sup>4</sup>, FERNANDO ORÉFICE<sup>5</sup>, PATRÍCIA VASCONCELOS LIMA<sup>6</sup>, LUIZ FLÁVIO COUTO GIORDANO<sup>7</sup>, HELOISA RENIERS VIANNA<sup>8</sup>

Trabalho realizado na Faculdade de Ciências Médicas - Hospital Universitário São José, Universidade Federal de Minas Gerais e Hospital Mater-Dei, Belo Horizonte, MG

### INTRODUÇÃO

A doença de Anderson-Fabry (*angiokeratoma corporis diffusum universale*) é uma doença rara, resultante da deficiência da enzima alfa-galactosidase A ( $\alpha$ -GAL), determinando o acúmulo progressivo de substâncias lipídicas (ceramida) no interior do endotélio e músculos lisos de vasos sanguíneos<sup>1</sup>. Isto determina o comprometimento progressivo de vários órgãos, como rins, coração, sistema nervoso central e pele<sup>2</sup>.

Herdada como caráter recessivo ligado ao cromossomo X, apresenta uma prevalência de 1: 40.000/ homens, sendo que a forma clássica ocorre em homens homozigotos<sup>1,2</sup>.

Os sintomas surgem na infância e adolescência, como o aparecimento de acroparestesias, angioqueratomas, dores articulares, córnea verticilata e hipohidrose. Na 3<sup>a</sup> e 4<sup>a</sup> décadas da vida ocorre aumento dos sintomas, caracterizados pelo comprometimento progressivo do sistema vascular, levando a alterações renais, cardíacas e cerebrais<sup>3,4</sup>.

A doença renal leva a um quadro de hipertensão arterial, proteinúria e hematúria, podendo evoluir para insuficiência renal crônica, que constitui a principal causa de morte<sup>5</sup>.

O transplante renal constitui o método de escolha para a terapia renal substitutiva porque além de restaurar a função renal aumenta a eliminação da ceramida através de excreção ou degradação. Além disso, o rim transplantado pode produzir a enzima  $\alpha$ -GAL, corrigindo o defeito metabólico<sup>6,7,8,9</sup>. Entretanto, alguns trabalhos mais recentes mostram que o transplante apresenta elevada mortalidade, decorrente de infecções e complicações dos órgãos comprometidos, além da possibilidade da recorrência da doença no enxerto<sup>10,11,12</sup>.

Existem poucas publicações a respeito da sobrevida do enxerto à longo prazo após transplante renal em pacientes com doença de Fabry<sup>10</sup>. Não encontramos na literatura brasileira nenhum caso publicado.

### RELATO DO CASO

RMA, 42 anos, casado, dois filhos. Aos 11 anos de idade (1975) começou a apresentar dores articulares nas mãos e pés, associadas à hipohidrose. Procurou médico, que fez o diagnóstico de febre reumática, e prescreveu benzetacil.

Aos 18 anos, após sentir dores no peito, procurou cardiologista que diagnosticou através de ecocardiograma, degeneração mixomatosa e prolapso da válvula mitral (sic). Nesta época começou a observar pequenos pontos avermelhados nas mãos e quadris.

Aos 42 anos procurou vários médicos clínicos, reumatologistas e dermatologistas que não fizeram o diagnóstico e classificaram a doença como psíquica.

Em agosto de 2000, com 36 anos de idade começou a apresentar edema maleolar, náuseas, vômitos e fadiga intensa, quando foi detectada insuficiência renal. Foi submetido à biópsia renal em São Paulo, que revelou esclerose glomerular focal e encaminhado para Belo Horizonte, onde residia.

Iniciou hemodiálise em 12/05/2001 e foi submetido à transplante renal em 16/07/2001, tendo a esposa como doadora. Não apresentou qualquer anormalidade no pós-operatório imediato, tendo recebido imunossupressão com tacrolimo, azatioprina e prednisona. Um ano após transplante apresentou quadro de citomegalovirose, tratada e curada com ganciclovir.

Após o transplante renal houve acentuação das dores articulares e hipohidrose, com incapacidade para o trabalho, sendo encaminhado para vários reumatologistas, sem diagnóstico. Na perícia médica era sempre definido como neurótico.

Dois ecocardiogramas feitos antes e após o transplante mostraram insuficiência mitral decorrente à degeneração mixomatosa dessa válvula.

Em maio de 2005, foi feita a suspeita de Doença de Fabry, confirmada através da dosagem da enzima  $\alpha$ -GAL no plasma em exame de papel de filtro (0.03 umol/l/h) e nos leucócitos

1. Professor Titular de Nefrologia da Faculdade Ciências Médicas de Minas Gerais. Coordenador do Transplante Renal do Hospital Universitário São José e Hospital Mater Dei, Belo Horizonte, MG
2. Médico assistente da Disciplina de Clínica Médica na Universidade Federal de São Paulo - UNIFESP; Médico Nefrologista do Hospital Universitário São José da Faculdade Ciências Médicas de Minas Gerais e Médico Nefrologista e Intensivista do Hospital Mater Dei, Belo Horizonte, MG
3. Médico Residente em Nefrologia do Hospital Universitário São José da Faculdade Ciências Médicas de Minas Gerais e Médico do Departamento de Clínica Médica do Hospital Municipal Odilon Behrens, Belo Horizonte, MG
4. Médico Pós-Graduando em Nefrologia do Hospital da Beneficência Portuguesa de São Paulo, São Paulo, SP
5. Professor Titular de Oftalmologia da Universidade Federal de Minas Gerais – UFMG, Belo Horizonte, MG
6. Professora Assistente de Nefrologia da Faculdade Ciências Médicas de Minas Gerais, Belo Horizonte, MG
7. Médico Nefrologista do Hospital Universitário São José e Hospital Mater Dei, Belo Horizonte, MG
8. Médica Nefrologista do Hospital Universitário São José, Belo Horizonte, MG

(enzima não detectável). Foi encaminhado à oftalmologista que detectou presença de córnea verticilata.

Atualmente, não apresenta alterações no exame de urina e a função renal avaliada pela depuração da creatinina é de 56 ml/min.

## DISCUSSÃO

A doença de Fabry é uma doença de depósito lisossômico, de herança ligada ao cromossomo X, afetando, portanto, principalmente pacientes do sexo masculino. Os homens com a doença (homozigotos) passam o gene defeituoso para todas as filhas, mas não passam para nenhum filho homem. As mulheres portadoras (heterozigotas), que às vezes têm manifestações clínicas, possuem 50% de probabilidade de transmitir o gene deficiente tanto para os filhos, como para as filhas.

A deficiência na atividade da enzima  $\alpha$ -GAL A resulta no acúmulo progressivo da globotriaosyl-ceramida (GL-3) e dos glicosíngolípides nos lisossomos do endotélio vascular, bem como das células epiteliais e musculares lisas de todos os vasos do corpo humano. Com o decorrer dos anos, o progressivo envolvimento endotelial dos vasos pode determinar insuficiência renal, cardiopatia e acidente vascular cerebral. O comprometimento renal inicial caracteriza-se pelo acúmulo de glicosíngolípides nas células endoteliais e epiteliais dos glomérulos e espaço de Bowman, e no epitélio das alças de Henle e túbulos contornados distais. Concomitantemente os vasos renais são envolvidos progressivamente, com infiltração de histiócitos e fibrócitos no interstício, até determinar a esclerose total do parênquima renal.

Na forma clássica da doença, observa-se no sedimento urinário durante a infância e adolescência, proteinúria, cilindros hialinos e lipóides birrefringentes com aspecto de "Cruz de Malta". A função renal deteriora-se gradualmente, e a uremia geralmente surge entre a 3ª e 4ª década da vida.

A insuficiência renal constitui a mais frequente e importante complicação tardia da doença e a principal causa de óbito. O transplante renal representa a melhor alternativa da terapia renal substitutiva, porque, além de restaurar a função renal pode proporcionar outro benefício: a eliminação da GL3 através da excreção em degradação, com a conseqüente correção do defeito metabólico<sup>1</sup>. Entretanto, algumas publicações mostram que a doença pode recorrer nos rins transplantados<sup>10,11,12,15</sup>.

Os sintomas da doença, como acroparestesias, dores articulares e hipohidrose também costumam melhorar após o transplante renal, o que não ocorreu nesse paciente, que passou a apresentar dores articulares mais intensas. O diagnóstico da doença é confirmado bioquimicamente pela demonstração de atividade da enzima  $\alpha$ -GAL muito baixa ou indetectável no plasma, no soro, nos leucócitos, nas lágrimas ou no tecido biopsiado, utilizando-se um teste com um substrato sintético de  $\alpha$ -GAL e com N-acetilgalactosamina na mistura da reação, para inibir a atividade da enzima  $\alpha$ -galactosidase B<sup>16</sup>. Esse teste foi introduzido recentemente no Brasil, o que possibilitou o diagnóstico de certeza deste paciente.

Foram realizados exame oftalmológico e dermatológico da mãe, uma irmã, dois irmãos e dois filhos (Tabela 1), bem como

dosagem da atividade da enzima  $\alpha$ -GAL no plasma e leucócitos isolados (Tabela 2). A mãe apresenta doença renal crônica (grau III) e teve acidente vascular cerebral isquêmico há 30 anos. A irmã foi submetida à transplante renal em São Paulo em 1997 e os dois irmãos apresentam sintomas típicos da doença (Tabela 1), bem como atividade da enzima  $\alpha$ -GAL diminuída no plasma (Tabela 2). Os dois filhos do paciente não apresentam evidências clínicas ou laboratoriais da doença.

Nesta série de casos em uma família, todos os filhos apresentam a doença. Importante ressaltar que todos com a doença apresentaram córnea verticilata (Figura 1), e alteração na dosagem em leucócitos isolados (Tabela 2).

O angioqueratoma foi observado no paciente e em outros dois irmãos (Figura 2).

Figura 1 — Córnea verticilata



Figura 2 — Angioqueratoma



Tabela 1. Presença de alterações clínicas da doença nos familiares

Alteração	Angioqueratoma	Hipoidrose	Córnea verticilata	Acro-parestesia	Anormalidades		
					Renal	Cardíaca	Cerebral
Mãe			X		X	X	X
Irmão1		X	X	X		X	
Irmão 2	X		X	X	X	X	
Irmão 3		X	X	X	X		
Irmão 4	X	X	X	X	X	X	

Tabela 2. Dosagem da atividade da enzima alfa galactosidase no plasma e em leucócitos isolados nos familiares

	Data Nascimento	Data Exame	Dosagem da Atividade da Enzima Alfa-Galactosidase	
			Plasma (Ref.: >2,7 umol/L/h)	Leucócitos (Ref.: >1,4 umol/mg/h)
Mãe	9/11/35	18/7/05	0,54	18,4
Irmão1	5/3/60	18/7/05	0,16	ND
Irmão 2	5/3/61	18/7/05	0,96	20,1
Irmão 3	10/9/62	18/7/05	0,53	ND
Irmão 4	10/3/64	19/5/05	0,03	ND

Um dos diagnósticos diferenciais da doença é com a febre reumática, e, neste caso, tanto o paciente bem como os irmãos foram diagnosticados e tratados como tal. Como não havia na anamnese inicial deste paciente, história familiar da doença, o diagnóstico correto foi tardio.

Interessante observação foi que a córnea verticilata constituiu-se no único achado clínico presente em todos os pacientes. Este tipo de alteração pode ocorrer também com o uso de medicamentos como fenotiazina, cloroquina, amiodarona e indometacina e é descrita como marcador do estado portador<sup>17,18</sup>, mas nesta família apresenta-se como marcador da doença.

Até recentemente, o tratamento da doença de Fabry era inespecífico e paliativo, dirigida apenas às complicações da doença. Após extensos estudos pré-clínicos e clínicos<sup>19,20</sup> foi comprovada a segurança e eficácia da agalsidade beta ( $\alpha$ -GAL humana recombinante), tendo sido escolhido o esquema de reposição por infusão venosa<sup>20</sup>.

Atualmente, o paciente apresenta função renal preservada (depuração da creatinina de 56 ml/min), ausência de alterações urinárias, hipertensão arterial ou cardiopatia grave. Persiste com dores articulares e deverá iniciar tratamento de reposição com agalsidade beta.

## CONCLUSÃO

A doença de Fabry deve ser suspeitada em pacientes portadores de doença renal associada a alterações cardíacas, dores articulares, lesões dermatológicas (angioqueratomas) e córnea verticilata. O transplante renal, até o presente momento, produziu uma excelente reabilitação do paciente, sem evidências de recorrência da doença, e constitui-se na melhor opção terapêutica da insuficiência renal determinada pela doença de Fabry, em concordância com os achados da literatura, embora sejam descritos casos de recorrência da doença após alguns anos, o que não ocorreu com este paciente.

## REFERÊNCIAS

1. Anderson W. A case of angiokeratoma. *Br J Dermatol*. 1898;10:113.
2. Brady RO, Gal AE, Brasley RM, Martenson E. Enzymatic defect in Fabry's disease: ceramida trihexoidase deficiency. *N Engl J Med*. 1967;276:1167.
3. Blom D, Spelner D, Linthorst GE, Doriker-Koopman WG. Recombinant Enzyme Therapy for Fabry Disease: absence of editing of human  $\alpha$  galactosidase A mRNA. *Am J Hum Genet*. 2003;72:23-31.
4. Garman SC, Garboczi DN. The molecular defect leading to Fabry disease: structure of human  $\alpha$ -galactosidase. *J Mol Biol*. 2004;337:319-35.
5. Meromi M, Sessa A, Battini G, Tazzari S, Tarelli LT. Kidney involvement in Anderson-Fabry disease. *Contrib Nephrol*. 1997;122:178-84.
6. Sketh KJ, Roth DA, Adams MB. Early renal failure in Fabry's disease. *Am J Kidney Dis*. 1983;2:651-4.

7. Desnick RJ, Simmons RL, Allen KY, Woods JE, Anderson CF, Najarian JS, et al. Correction of enzymatic deficiencies by renal transplantation: Fabry's disease. *Surgery* 1972;72:203-11.
8. Maizel SE, Simmons RL, Kjellstrand C, Fryd DS. Ten Year experience in renal transplantation for Fabry's disease. *Transplant Proc.* 1981;13:57-9.
9. Gantenbein H, Bruder E, Burger HR, Briner J. Recurrence of Fabry's disease in a renal allograft 14 years after transplantation. *Nephrol Dial Transplant.* 1995;10:287-9.
10. Kolodny EH. Case report of mass gen hospital. Case2. *N Engl J Med.* 1984;310:106-14.
11. Friedlander MM, Kopolovic CJ, Rubinger D, Silver J. Renal in Fabry's disease eight years after successful renal transplantation. *Clin Nephrol* 1987;27:206-211.
12. Bannwart F. Morbus. Fabry: Licht Und Elektronenmikroskopischer Herzbefund 12 Jahre nach erfolgreicher Nieren transplantation. *Schwer Med Wsch.* 1982;112:1742-7.
13. Clarke JTR, Guttman RD, Wlfe LS, Beandoin JG, Morehouse DD. Enzyme replacement therapy by renal allotransplantation in Fabry's disease. *N Engl J Med.* 1972;287:1215-8.
14. Spluce MW, Mackinnon KE, Burgess JK, D'Éntremont DM. Failure to correct the metabolic defect by renal allotransplantation in Fabry's disease. *Ann Intern Med.* 1976;84:13-6.
15. Mosnier JF, Degott C, Bedrossian J, Molas G. Recurrence of Fabry's disease in a renal allograft eleven years after successful renal transplantation. *Transplantation.* 1991;51:759-62.
16. Mayes JS, Scheerer JB, Sifers RN, Donaldson ML. Differential assay for lysosomal alpha-galactosidase in human tissues and its application to Fabry's disease. *Clin Acta* 1981;112:247-51.
17. Nguyen TT, Gin T, Nicholls K, Low M, Galanos J, Crawford A. Ophthalmological manifestation of Fabry disease: a treatment centre. *Clin Exp Ophthalmol* 2005;33:164-8.
18. Hirano K, Murata R, Miyagawa A, Teresa KH. Histopathologic findings of cornea verticillata in a woman heterozygous for Fabry's disease. *Ovid Herano Corea.* 2001;20:233-6.
19. Ioannou YA, Bishop DF, Desnick RJ. Overexpression of human-galactosidase. A results in its intracellular aggregation, crystallization in lysosomes and selective secretion. *J Cell Biol.* 1992;119:1137-50.
20. Eng CM, Guffon N, Wilcox WR, Germain DP, Lee P, Waldek S, et al. Safety and efficacy of recombinant human beta galactosidase A replacement Therapy in Fabry's disease. *N Engl J Med.* 2001;345:9-16.

**\*Correspondência:**

Rua Amparo, nº 92 – Apto.300 - Barroca  
Belo Horizonte – MG  
CEP: 30.430-490