

# Neuropatia Dolorosa Isolada: uma variante da Doença de Fabry

## Isolated Painful Neuropathy: an atypical variant of Fabry Disease

Chieia MAT<sup>1</sup>, Carvalho SG<sup>2</sup>, Oliveira ASB<sup>3</sup>,  
Gabbai AA<sup>4</sup>, Orsini M<sup>5</sup>

### Resumo

*A doença de Anderson-Fabry é uma desordem de acúmulo lisossomal causada por deficiência da enzima alfa-galactosidase A ( $\alpha$ -Gal A), relacionada com mutação recessiva no cromossomo X, resultando em acúmulo de glicolípides nas células endoteliais, nas células musculares lisas, nas células periteliais vasculares, e, variavelmente, nos neurônios e células ganglionares. O quadro clínico inicia-se na adolescência, com dores intensas e recorrentes nas extremidades, seguidas por angioceratomas, distrofia corneana, insuficiência renal e comprometimento cardíaco. Pacientes com dosagem de  $\alpha$ -Gal A extremamente baixa tendem a evoluir para óbito ao redor dos 40 anos de idade devido à insuficiência renal, infarto do miocárdio ou acidente vascular cerebral. Comprometimento isolado ou do coração ou do rim está relacionado com dosagem ao redor de 1 a 10% da  $\alpha$ -Gal A. Descrevemos um paciente de 63 anos, masculino, apresentando, exclusivamente, acroparestesia dolorosa crônica e intensa, com dosagem não detectável de  $\alpha$ -Gal A e comprometimento exclusivo de nervos periféricos, principalmente de fibras finas. Biópsia de pele mostrou ausência de nervos intraepidérmicos. A Doença de Fabry com neuropatia exclusiva é uma variante ainda não descrita.*

**Palavras-chave:** neuropatia periférica, doença de Fabry, biópsia de pele, adolescência

### Abstract

*Anderson-Fabry disease is a lysosomal storage disorder caused by a deficiency of the enzyme alpha-galactosidase ( $\alpha$ -Gal A) related to recessive mutation carried on the X chromosome, resulting in glycolipid accumulation in the cytoplasm of endothelial cells, smooth muscle cells, and perithelial cells of blood vessels, and variably in neurons and ganglionic cells. Clinical onset of the disease occurs during adolescence with recurrent episodes of severe pain in the extremities, followed by angiokeratomas, cornea dystrophy, renal insufficiency and cardiac involvement. Patients that have extremely low  $\alpha$ -Gal A activity are likely to evolve to death at about 40 years of age due to renal failure, heart attack or brain stroke. We present a 63 year-old man, showing exclusively chronic and severe painful acroparesthesia, with undetectable  $\alpha$ -Gal A and exclusive involvement of peripheral nerves, mainly thin fibers. Skin biopsy showed no intraepidermal nerve fibers. Fabry disease manifested with exclusive peripheral neuropathy is a variant not yet described.*

**Keywords:** peripheral neuropathy, Fabry disease, biopsy, pain, skin biopsy, adolescence.

Federal University of São Paulo, São Paulo SP, Brazil: <sup>1</sup>Neurology and Neurosurgery Department; <sup>2</sup>Post-Graduate Student of Neurology; <sup>3</sup>Student of medicine; <sup>4</sup>Professor, Discipline of Neurology; <sup>5</sup>Full Professor, Discipline of Neurology; <sup>5</sup>Neurology Department – HUAP – Federal Fluminense University.

Address for Correspondence:

Dr. Marco Antonio T. Chieia. Departamento Neuromuscular - UNIFESP-EPM  
Rua Estado de Israel, 799 - Vila Clementino - São Paulo - SP  
e-mail chieia@ig.com.br

## Introdução

A doença de Anderson-Fabry ou *angiokeratoma corporis diffusum universal* caracteriza-se por um distúrbio de acúmulo lisossomal, descrita primeiramente por dois dermatologistas, William Anderson e Johannes Fabry, em 1898. Caracteriza-se por um padrão de herança autossômica recessiva ligada ao cromossomo X (1,2). A incidência estimada é de 1/40.000 (8,13).

A alteração genética expressa um defeito no gene relacionado à enzima lisossomal alpha-galactosidase A ( $\alpha$ -Gal A). Este defeito enzimático resulta no acúmulo progressivo de globotriaosilceramida (GL-3) ou ceramida tri-hexosida no citoplasma das células endoteliais, músculo liso, neurônios, células ganglionares e perineuro.

O progressivo acúmulo de glicolípides nas regiões intersticial e perivascular ocasiona estreitamento ou oclusão vascular, com consequente isquemia dos múltiplos órgãos envolvidos.

Manifestações clínicas da doença normalmente ocorrem durante a infância ou adolescência, com episódios recorrentes de dor nos membros. Angioceratomas dispersos por toda a pele podem ser a primeira manifestação clínica da doença. Outros órgãos são afetados com o avanço da faixa etária, incluindo coração, rins, cérebro e córnea (14,8).

A doença afeta predominantemente homens (homozigotos) e mulheres portadoras (heterozigotas). A expressão fenotípica em mulheres portadoras do gene é variável, com algumas descendentes exibindo manifestações graves da doença. Há uma ampla heterogeneidade, com 160 mutações registradas no locus Xq 22.1 (3,6).

O diagnóstico é baseado nas manifestações clínicas associadas com os achados bioquímicos que demonstrem ausência ou decréscimo da atividade da enzima  $\alpha$ -Gal A no plasma, sangue, leucócitos ou tecidos (23). O quadro clínico e a gravidade estão relacionados com o nível plasmático da  $\alpha$ -Gal-A.

Os homens, com o fenótipo clássico, apresentam atividade plasmática da  $\alpha$ -Gal A abaixo de 1%. A média de idade de diagnóstico em centros especializados é 28 anos (13) com a morte ocorrendo habitualmente na quarta ou quinta década de vida por falência renal, cardíaca ou complicações cerebrais. A insuficiência renal é o achado mais comum e devastador, caracterizado por proteinúria, dificuldade de concentração urinária (5), acidose tubular renal, aparecendo normalmente aos

35 anos. A expectativa de vida, na doença clássica, em indivíduos não submetidos à diálise ou transplante renal, é de 41 anos (7).

Mais recentemente, variantes da doença de Fabry têm sido descritas. Okuda estimou que 1,2% dos pacientes com insuficiência renal, em hemodiálise, têm doença de Fabry, caracterizada pela presença de atividade plasmática residual da  $\alpha$ -Gal A (< 5%). Alguns pesquisadores descreveram a variante cardíaca relacionada a baixos níveis de  $\alpha$ -Gal A (<35%) (21). Outros pacientes, assintomáticos, ou com sintomas leves, tem sido descritos.

Geralmente, eles são mais velhos e apresentam demora prolongada entre o início da doença e o diagnóstico. A Tabela 1 mostra a correlação entre os valores da  $\alpha$ -Gal A e o envolvimento clínico.

**Tabela 1.** Os níveis de atividade  $\alpha$ -GAL A podem variar de acordo com o tecido ou célula afetada .

Doença de Fabry	% $\alpha$ -GAL A atividade sérica
Fenótipo Clássico	Normalmente inferior a 1%
Heterozigotos	0-100%
Variante Cardíaca	1-35%
Variante Renal	1-5%

## Objetivo

Apresentar uma forma ainda não descrita, incomum, da doença de Anderson-Fabry, com envolvimento isolado dos nervos periféricos e associada a uma atividade baixa da enzima  $\alpha$ -Gal A.

## Apresentação Clínica

Um homem de 63 anos de idade com dores crônicas e incapacitantes nas pernas por 30 anos foi examinado por diferentes especialistas (reumatologistas, neurologistas, clínicos, ortopedistas) e submetido à extensa investigação laboratorial, sem diagnóstico. O desconforto em queimação incessante não apresentou melhora com o uso de vários analgésicos, antiinflamatórios, opióides e antidepressivos. Posteriormente foi realizado tratamento imunossupressivo com prednisona (60mg/dia), metilprednisolona (1g/dia/por 3 dias/ mês), ciclofosfamida (1g/mês), ciclosporina (150mg/dia/6 meses). Como consequência da terapia com corticóides

desenvolveu osteoporose e fraturas ósseas. A neuropatia dolorosa persistia, levando o paciente a desenvolver redução da mobilidade dos pés, necessitando de muletas para deambulação.

Não havia outras queixas. Negou emagrecimento, diarreia, dor abdominal, intolerância à temperatura, ou hipo-hidrose. Ele costumava fumar. O alcoolismo foi negado.

Nenhum outro caso semelhante foi observado em sua família.

Exame físico geral foi normal. O ritmo cardíaco regular, sem sopros. O murmúrio vesicular estava preservado. Nenhuma alteração na pele, tireóide ou abdome foi encontrado. O exame neurológico apresentava-se normal para nervos cranianos, massa muscular e tônus normais, força muscular grau V nos membros superiores e IV (Medical Research Council) nas porções distais dos membros inferiores. Os reflexos profundos tendíneos mostraram-se simétricos e normais, exceto por hiporreflexia dos aquileus. Coordenação e sensibilidade foram normais. Não conseguia andar sem ajuda devido ao aumento da dor na posição ortostática. Havia leve cianose e hipo-hidrose nos membros inferiores, principalmente nos pés. Nenhuma alteração no exame de fundo de olho foi encontrada.

### **Exames complementares**

Hemograma, glicemia, uréia, creatinina, atividade de protrombina, atividade parcial tromboplastina, bilirrubina indireta e direta, transaminase glutâmico oxalacético, transaminase glutâmico pirúvico, amilase, vitamina B12, ácido fólico, mostraram-se normais. Antígeno prostático específico 6,5 (PSA). Anticorpos contra antígenos nucleares, provas reumatológicas normais. Sorologias para lues, HIV, hepatites B e C negativas.

Pesquisa para porfiria, através do porfobilinogênio urinária foi negativa. Pesquisa da mutação do gene transtirretina foi negativa.

Urina tipo I, proteinúria 24 horas: normal.

Líquido cefalorraquidiano lombar normal.

Radiografia de tórax, eletrocardiograma e ecocardiograma transtorácico foram normais.

Ultrassonografia abdominal foi normal e a pélvica mostrava discreto aumento da próstata.

Ressonância Magnética de crânio (RM), feita em 1992, mostrou pequenas lesões hiperintensas na

substância branca em T2, sugestiva de gliose. Outra RM, feita 1999, mostrou aumento destas lesões, associado à discreta atrofia cerebelar. A RM da coluna cervical, dorsal e lombar não apresentava alterações.

### **Exame dos nervos periféricos**

A eletroneuromiografia, feita em 1994, mostrou velocidade de condução sensitiva e motora normal em todos os nervos examinados, bilateralmente. Sinais leves de desnervação aguda e crônica foram detectados nos músculos tibiais e gastrocnêmicos.

A biópsia do nervo do nervo sural mostrou ligeira redução das pequenas fibras mielinizadas, com características axonal e desmielinizante, sem realce de coloração no vermelho Congo, sugerindo uma polineuropatia inflamatória crônica.

### **O diagnóstico foi polineuropatia de causa incerta**

Considerando a possibilidade de doença de Fabry foi solicitada a atividade plasmática da  $\alpha$ -Gal A, que se mostrou inferior a 1%.

Como consequência deste resultado o paciente realizou exame oftalmológico para visualizar alterações na córnea, porém não encontradas. Novo exame de ecocardiograma apresentou discreta hipertrofia de ventrículo esquerdo. Ausência de proteinúria.

Solicitada a realização da pesquisa de fibras finas intraepidérmicas, através da técnica PGP 9.5, tendo sido observada ausência total destas (Figuras 1 e 2).

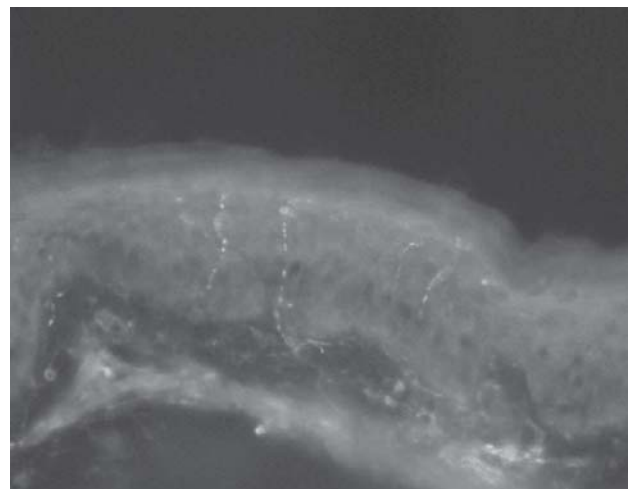
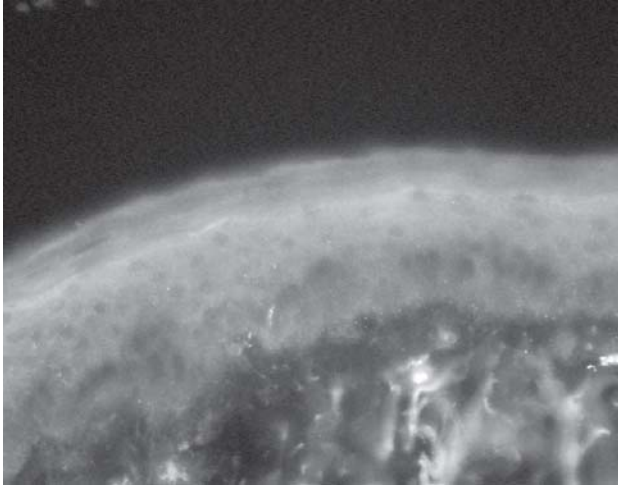


Figura 1. Biópsia de pele de indivíduo sem neuropatia (controle), coloração PGP9.5, mostrando nervos intraepidérmicos (adaptada [www.endotext.org/.../figures/figure4.jpg](http://www.endotext.org/.../figures/figure4.jpg))



**Figura 2.** Biópsia de pele do paciente (24) mostrando perda severa de fibras nervosas intraepidérmicas, refletindo degeneração axonal (PGP 9.5).

## Discussão

O diagnóstico da doença de Fabry, neste caso, baseou-se no quadro clínico de parestesia dolorosa, a exclusão de outras causas de neuropatia periférica e a determinação dos baixos níveis de atividade de  $\alpha$ -Gal A.

O defeito enzimático na doença de Fabry é a deficiência da enzima que cliva a molécula terminal de galactose levando ao acúmulo da ceramida tri-hexosida (GL-3). Pacientes com doença de Fabry têm muito pouco ceramida tri-hexosidase em seus tecidos.

A lesão renal e albuminúria são descritas desde o início, associada à angioceratomas em 1898 (2). A lesão renal é caracterizada pela presença de extensas inclusões lipídicas armazenadas nos podócitos, glomérulos e túbulos distais. No decorrer do tempo, ocorre a proliferação da matriz mesangial associada à esclerose progressiva, atrofia tubular e fibrose intersticial (16), levando a desenvolver propostas para transplante renal, na quarta ou quinta década de vida.

As complicações cardíacas, presentes como disfunção miocárdica e danos vasculares, são encontradas na forma clássica e na variante cardíaca. Os miócitos sofrem acúmulo de globotriaosilceramida progredindo para insuficiência cardíaca, assim como o endotélio coronariano e os fibroblastos valvulares, resultando em episódios isquêmicos e insuficiência valvar. Torna-se importante ressaltar que nos pacientes pertencentes à forma clínica descrita como variante cardíaca atípica, com atividade residual de  $\alpha$ -Gal A, que ocorre em até 35% (21), apresentam proteção para o acúmulo de gordura no endotélio vascular e rins, com envolvimento progressivo do miocárdio (9).

O envolvimento vascular cerebral isquêmico é predominante no grupo dos homocigotos e heterocigotos sintomáticos (10). As artérias apresentam calibre aumentado com lúmen reduzido e dolicoectasia, causando redução do fluxo sanguíneo agravado pela distorção e tortuosidade, podendo causar deficiência de suprimento em vários territórios e infartos (11,12). A hipertensão associada à uremia ainda pode causar hemorragia cerebral e doença arteriolar da substância branca subcortical.

O angioceratoma torna-se consequência do acúmulo de GL-3 no endotélio dos vasos epiteliais levando ao aumento do tamanho e tortuosidade, formando angioectasias características, que crescem e são maiores com a idade (2,18).

O envolvimento do sistema nervoso periférico ocorre mediante o depósito de gordura na *vasa nervorum*, caracteristicamente em nervos sensitivos de localização intraepidérmica. Embora a neuropatia periférica seja visto frequentemente na doença de Fabry, a sua ocorrência isolada ainda não havia sido descrita.

As manifestações isoladas são raras, e geralmente, com atividade de  $\alpha$ -GAL A de até 1%. O caso apresentado é caracterizado por uma apresentação clínica incomum, com envolvimento isolado de nervos periféricos e com atividade de  $\alpha$ -Gal A muito baixa.

O nervo biopsiado mostrou ligeira perda de pequenas fibras mielinizadas e a biópsia de pele mostrou-se praticamente sem fibras nervosas epidérmicas, o que pode explicar a queixa principal do paciente - a dor neuropática.

A investigação molecular, não feito neste momento, tem uma importância clínica (6). Permite a detecção precisa de heterocigotos, o diagnóstico pré-natal, e poderia explicar o envolvimento isolado de nervos periféricos, mesmo com atividade de  $\alpha$ -Gal A quase indetectável.

Atualmente, a doença de Fabry é uma doença potencialmente tratável, com reposição enzimática. Estudos pré-clínicos têm demonstrado a diminuição da gravidade clínica após a administração de  $\alpha$ -Gal A purificada (20). Neste caso, o paciente recebeu a reposição da enzima  $\alpha$ -Gal A purificada, referindo grande melhora da dor, podendo esta conduta se tornar o padrão atual de atendimento.

## Agradecimento

Somos gratos a Profa. Dra. Luciana Moura Alves pela realização de biópsia da pele, corada com PGP9.5 e pelas considerações patológicas.

## Referências

1. Kint JA. Fabry's disease: alpha-galactosidase deficiency. *Science* 1970; 167 (922):1268-9.
2. Anderson W. A case of "Angio-keratoma". *Brit J Dermatol* 1898;
3. Ashton-Prolla P, Ashley GA, Giugliani R, Pires RF, Desnick RJ, Eng CM. Fabry disease: comparison of enzymatic, linkage, and mutation analysis for carrier detection in a family with a novel mutation (30delG). *Am J Med Genet* 1999; 84(5):420-4.
4. Bird TD & Lagunoff D. Neurological manifestations of Fabry disease in female carriers. *Ann Neurol* 1978; 4(6):537-40.
5. Brady RO, Gal AE, Bradley RM, Martensson E, Warshaw AL, Laster L. Enzymatic defect in Fabry's disease. Ceramidetrihexosidase deficiency. *N Engl J Med* 1967; 296:1163-7.
6. Caggna M, Ashley GA, Desnick RJ, Eng CM. Fabry disease: molecular carrier detection and prenatal diagnosis by analysis of closely linked polymorphisms at Xq22.1. *Am J Med Genet* 1997; 71(3):329-35.
7. Colombi A, Kostyal A, Bracher R, Gloor F, Mazzi R, Tholen H. Angiokeratoma corporis diffusum - Fabry's disease. *Helv Med Acta* 1967; (34):67-83.
8. Desnick RJ, Ioannou YA, Eng CM.  $\alpha$ -Galactosidase A deficiency: Fabry disease. In: *The Metabolic Bases of Inherited Disease*. New York: McGraw Hill, 2001; 3733-74.
9. Elleder M, Bradova V, Smid F, Budesinsky M, Harzer K, Kustermann-Kuhn B, Ledvinova J, Beloblavck, Kral V, Dorazilova V. Cardiocyte storage and hypertrophy as a sole manifestation of Fabry's disease. Report on a case simulating hypertrophic non-obstructive cardiomyopathy. *Virchows Arch Pathol Anat Histopathol*, 1990; 417(5):449-55.
10. Grewal RP, McLatchey SK. Cerebrovascular manifestations in the female carrier of Fabry's disease. *Acta Neurol Belg* 1992; 92(1):36-40.
11. Grewal RP, Barton NB. Fabry's disease presenting with stroke. *Clin Neurol Neurosurg* 1992; 94: 177-79.
12. Kolodny EH. Fabry disease. In: Bogousslavsky J, Caplan L (ed). *Stroke Syndromes*. New York; Cambridge University Press 1995; 453-9.
13. Meikle PJ, Hopwood JJ, Clague AE, Carey WF. Prevalence of lysosomal storage disorders. *JAMA* 1999; 281(3):249-54.
14. Menkes DI, O'Neil TJ, Saenz KK. Fabry's disease presenting as syncope, angiokeratomas, and spoke-like cataracts in the young man; discussion of the differential diagnosis. *Mil Med* 1997; 162(11):773-6.
15. Nakao S; Takenaka T; Maeda M; Kodama C; Takana 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.
16. Okuda S. Renal involvement in Fabry's disease. *Intern Med*, 2000, 39 (8): 601-2
17. Peters FPJ, Sommer A, Vermeulen A, Cheriex EC, Kho TL. Fabry's disease: a multidisciplinary disorder. *Postgrad Med J* 1997; 73:710-2.
18. Pompen AWM, Ruiters M, Wyers HJG. Angiokeratoma corporis diffusum (universale) Fabry, as a sign of an unknown internal disease: two autopsy reports. *Acta Med Scand* 1947; (128):234-55.
19. Sheth KJ, Roth DA, Adams MB. Early renal failure in Fabry's disease. *Am J Kidney Dis* 1983; II(6):651-4.
20. Schiffmann R; Murray GJ; Treco D; Daniel P; Sellos-Moura M; Myers M et al. Infusion of  $\alpha$  galactosidase A reduces tissue globotriaosylceramide storage in patients with Fabry disease. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2000, 97 (1): 365-370.
21. Von Scheidt W, Eng CM, Fitzmaurice TF, Erdmann F, Hübner G, Olsen ECJ, Christomanou H, Kandolf R, Bishop D, Desnick RJ. In the atypical variant of Fabry's disease with manifestations confined to the myocardium. *N Engl J Med* 1991; (324):395-9.
22. Yoshitama T, Nakao S, Takenaka T, Teraguchi H, Sasaki T, Kodama C, Tanaka A, Kisanoki A, Tei C. Molecular genetic, biochemical, and clinical studies in three families with cardiac Fabry's disease. *Am J Cardiol* 2001; 87(1):71-5.
23. Mayes JS, Scheerer JB, Sifres 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.
24. L Moura, Oliveira ASB, Zanoteli E, Schmidt B, Gabbai AA. Padronização do normal das fibras intraepidérmicas em 30 voluntários saudáveis com PGP 9.5. *Arquivos de Neuropsiquiatria* 2004; 62 (2-A): 271-275.