

UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA - UFJF  
FACULDADE DE MEDICINA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE

Luciana Senra de Souza Sodré

Prevalência e fatores associados a variantes do gene *GLA* (doença de Fabry): *Screening*  
nacional

Juiz de Fora  
2023

Luciana Senra de Souza Sodré

Prevalência e fatores associados a variantes do gene *GLA* (doença de Fabry): *Screening*  
nacional

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Juiz de Fora, como requisito parcial à obtenção do título de Doutora em Saúde. Área de Concentração: Saúde Brasileira.

Orientadora: Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Natália Maria da Silva Fernandes

Coorientador: Prof. Dr. Fernando Antônio Basile Colugnati

Juiz de Fora

2023

Ficha catalográfica elaborada através do programa de geração automática da Biblioteca Universitária da UFJF, com os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

Sodré, Luciana Senra de Souza.

Prevalência e fatores associados a variantes do gene GLA (doença de Fabry) : Screening nacional / Luciana Senra de Souza Sodré. -- 2023.

149 p. : il.

Orientadora: Natália Maria da Silva Fernandes

Coorientador: Fernando Antônio Basile Colugnati

Tese (doutorado) - Universidade Federal de Juiz de Fora, Faculdade de Medicina. Programa de Pós-Graduação em Saúde Brasileira, 2023.

1. Doença de Fabry. 2. Genótipo. 3. Fenótipo. 4. Screening. I. Fernandes, Natália Maria da Silva, orient. II. Colugnati, Fernando Antônio Basile, coorient. III. Título.

Luciana Senra de Souza Sodré

**Prevalência e fatores associados a variantes do gene GLA (doença de Fabry): Screening nacional**

Tese apresentada ao Programa de Pós-graduação em Saúde da Universidade Federal de Juiz de Fora como requisito parcial à obtenção do título de Doutora em Saúde. Área de concentração: Saúde Brasileira

Aprovada em 19 de junho de 2023.

**BANCA EXAMINADORA**

**Profa. Dra. Natália Maria da Silva Fernandes** - Orientadora  
Universidade Federal de Juiz de Fora

**Prof. Dr. Fernando Antonio Basile Colugnati** - Coorientador  
Universidade Federal de Juiz de Fora

**Profa. Dra. Marcia Regina Gianotti Franco**  
Universidade Federal de Juiz de Fora

**Prof. Dr. Wander Barros do Carmo**  
Universidade Federal de Juiz de Fora

**Prof. Dr. Jose Carolino Divino Filho**  
Instituto Karolinska

**Prof. Dr. Paulo Giovanni de Albuquerque Suassuna**

Juiz de Fora, 20/06/2023.



Documento assinado eletronicamente por **Natalia Maria da Silva Fernandes, Professor(a)**, em 20/06/2023, às 12:59, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Wander Barros do Carmo, Professor(a)**, em 20/06/2023, às 13:47, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Marcia Regina Gianotti Franco, Professor(a)**, em 20/06/2023, às 14:08, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Paulo Giovanni de Albuquerque Suassuna, Usuário Externo**, em 21/06/2023, às 09:14, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Fernando Antonio Basile Colugnati, Servidor(a)**, em 21/06/2023, às 11:28, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Jose Carolino Divino Filho, Usuário Externo**, em 20/07/2023, às 11:01, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no Portal do SEI-Ufjf ([www2.ufjf.br/SEI](http://www2.ufjf.br/SEI)) através do ícone Conferência de Documentos, informando o código verificador **1332579** e o código CRC **SFE1AD6E**.

## AGRADECIMENTOS

Agradeço, em primeiro lugar a Deus pelo dom da vida, agradeço a proteção diária em minha caminhada, por me guardar, iluminar e guiar sempre meus passos; por me conceder a oportunidade de concluir mais uma etapa importante em minha vida.

Agradeço aos meus pais pela criação, e principalmente minha mãe pelo apoio, pela força de vontade em ajudar e pelo incentivo em nossos estudos. Sempre disposta para o que precisar, não mede esforços para que nossos objetivos sejam alcançados. Obrigada também por todos os jejuns e orações destinados a mim. Sem a senhora, nada seria possível!

Agradeço aos meus irmãos, em especial a Luciane que sempre me incentivou e me impulsionou para ir adiante em meus objetivos, mesmo quando, nem eu acreditava, ela estava lá para me apoiando e acreditando que eu seria capaz.

A toda minha família, em especial meu esposo Anderson, meus filhos, Julia e Guilherme sendo, cada um a seu modo, com suas características e jeito de ser, que de uma forma ou de outra sempre estiveram ao meu lado apoiando e incentivando na caminhada para que ela ficasse o mais suave possível.

Agradeço à minha orientadora Natália, por acreditar em meu potencial e em meio à tantas escolhas me aceitou como aluna, me acolheu e me conduziu ao caminho do sucesso tão brilhantemente como sempre faz em sua carreira.

Ao Dr. Marcelo Coutinho por me confiar seu banco de dados.

Ao Professor e Dr. Marcus Bastos por me incluir em suas escolhas e poder acompanhar e partilhar do meu crescimento acadêmico.

Ao Professor e Dr. Fernando pelas estatísticas, revisões e discussões.

À Rosália pelas estatísticas.

Ao núcleo interdisciplinar de estudos e pesquisa em nefrologia (NIEPEN) e aos colegas do núcleo pela acolhida, as trocas de experiências e apoio ao crescimento na pesquisa.

Aos pacientes, que mesmo no anonimato, contribuíram com o avanço da pesquisa brasileira, e permitiram o sucesso desta conquista.

À Universidade Federal de Juiz de Fora pela acolhida, suporte e incentivo à pesquisa. Agradeço também aos financiamentos em congressos, simpósios e outros, incluindo o programa Proquali.

À Pós-graduação em Saúde e toda a equipe pela logística, apoio e auxílio sempre que necessário.

## RESUMO

**Introdução:** A Doença de Fabry (DF) é uma patologia genética, crônica, progressiva e multissistêmica ligada ao cromossomo X. É causada por variantes no gene *GLA* que leva à ausência ou deficiência da enzima Alfa Gal A, resultando no acúmulo de globotriaosilceramida (Gb3). Tem-se descrito na literatura mais de 1000 variantes genéticas causadoras da DF.

**Objetivos:** Determinar a prevalência da doença de Fabry na população do estudo Rim Fabry Brasil por meio de rastreamento em pacientes da diálise e seus familiares. Caracterizar as variantes e a população do estudo, levando em conta as variáveis demográficas e clínicas presentes no questionário da triagem e na história clínica do paciente submetido ao exame de genotipagem. Avaliar as associações entre o genótipo e o fenótipo da doença de Fabry (variáveis demográficas, clínicas, diagnósticas, nível da Alfa Gal A e Lyso-Gb3).

**Métodos:** Trata-se de um estudo transversal com dados secundários oriundos de 854 centros de diálise no Brasil, coletados no período de junho de 2013 a novembro de 2019. Foram analisados 75059 pacientes e os familiares dos positivos. Todos os dados coletados foram inseridos em um banco de dados. Um algoritmo foi criado para classificar a amostra de pacientes em diálise em: suspeitos de DF, sem suspeita de DF e pendentes de análise. Estes pendentes de análise foram analisados por especialista para decidir em qual grupo incluí-los: suspeitos ou não suspeitos. No grupo suspeitos, ficaram 6369 indivíduos que realizaram o teste de genotipagem. Os outros 68690 não realizaram o teste genético, mas tiveram os dados de sinais clínicos coletados.

**Resultados:** Dos 75059 indivíduos triados, encontramos 408 indivíduos portadores de variantes para DF (0,54%). Na população triada a maioria era homens (58,4%), porém nos portadores de variantes houve uma inversão, sendo o sexo feminino a maioria (64,2%). Em relação a faixa etária, a população triada apresentava média de idade de 59,6 anos, já a com presença de variante, uma média de 42,7 anos. Na avaliação dos dados clínicos, a HAS foi a comorbidade mais frequente tanto nos indivíduos triados (79,39%) como nos com variante (17,89%). A região sudeste do Brasil foi a que mais triou (51,5%) e diagnosticou (79,7%). Encontramos 47 variantes diferentes, sendo a c.352C>T p.Arg118Cys a mais frequente (23,3%), com localização predominante em éxon. A variante heterozigótica foi mais prevalente (65%), e as variantes patogênicas (86%) também. Os níveis da enzima Alfa Gal A estavam alterados em 90% dos exames enquanto aos níveis de Lyso-Gb3 em 27,5%. Observamos que os sinais e sintomas mais prevalentes foram os neurológicos periféricos e transtornos gastrintestinais.

**Conclusões:** Este é o primeiro estudo brasileiro sobre doença de Fabry de abrangência nacional, a triar homens e mulheres e mapear a junção exon-intron. A prevalência de DF na população

geral do estudo (75059) foi de 0,54%. Considerando só a população que realizou o teste genético (6369), a prevalência foi de 6,40%. A idade média da população com DF foi de 42,7 anos. A DF foi mais frequente nas mulheres. Cinco variantes foram altamente frequentes entre os pacientes mutados, a mais frequente foi a c.352C>T p.Arg118Cys (24,8%). Observou-se associação genótipo/fenótipo em relação aos sintomas cardíacos e neurológicos. Encontramos diferença com significância estatística entre os pacientes com e sem variante, quanto aos níveis de Alfa-Gal A, Lyso-Gb3 e quanto a presença de sintomas renais. Os sinais típicos da DF (angioqueratoma e córnea verticilada) mostraram-se raros na população analisada.

Palavras-chave: Doença de Fabry. Genótipo. Fenótipo. *Screening*

## ABSTRACT

**Introduction:** Fabry disease (FD) is a genetic, chronic, progressive and multisystem pathology linked to the chromosome X. It is caused by variants in the gene *GLA* that causes enzyme Alpha Gal A absence or deficiency, leading to globotriaosylceramide (Gb3) accumulation. More than 1000 genetic variants causing FD have been described in the literature.

**Objectives:** To determine the prevalence of Fabry disease in Brazilian population by a screening of dialysis patient population and their families. Characterize the variants and the study population, considering the demographic and clinical variables present in the screening questionnaire and in the clinical report of patients submitted to genotyping test. Evaluate associations between Fabry disease genotype and phenotype (demographic, clinical and diagnostic variables, and levels of Alpha Gal A activity and Lyso-Gb3).

**Method:** This is a cross-sectional study with secondary data, from 854 dialysis centers in Brazil, collected from June 2013 to November 2019. A total of 75059 patients and DF patient's family members were analyzed. All data collected were included into a database. An algorithm was created to classify dialysis patients in suspected of FD, non-suspected or pending analysis patients. These pending analysis patients were analyzed by an expert to decide which group they would be include in, suspect or non-suspect. The suspect group consisted of 6,369 individuals who underwent the genotyping test. The other 68,690 did not undergo genetic testing, but had data on signs, symptoms and comorbidities collected.

**Results:** Of the 75,059 individuals screened, 408 individuals had FD variants. The screened population was 58.4% men, and the variant positive population was 64.2% women. Regarding the age group, the screened population had an average age of 59.5 years, and the positive variant an average of 42.7 years. In the evaluation of clinical data, SAH was the most frequent comorbidity both in screened individuals (79.39%) and in those with variants (17.89%). The Southeast region of Brazil was the one that most screened 51.5% and diagnosed 79.7% patients. We found 47 different variants, with c.352C>T p.Arg118Cys being the most frequent (23.3%) with predominant location in the exon. The heterozygous variant was more prevalent. Alfa Gal A activity was altered in 90% of the dosages while Lyso-Gb3 levels were altered in 27.5%. The most prevalent signs and symptoms were peripheric neurological disorders and gastrointestinal disorders.

**Conclusion:** This is the first nationwide Brazilian screening study to include men and women and also map the exon-intron junction. The prevalence in the general population studied (75,059) was 0.54%. Considering the population that underwent genetic testing (6,369) it was



6.40%. The mean age of FD population was 42.7 years. FD was more frequent in women. Five variants were highly frequent among mutated patients, the most frequent being c.352C>T p.Arg118Cys (24.8%). There was a genotype/phenotype association in relation to cardiac and neurological symptoms. We found statistically significant difference when comparing patients with and without the variant in terms of Alpha-Gal A, Lyso-Gb3 levels and the presence of renal symptoms. The typical signs of FD (angiokeratoma and whorled cornea) were rare in the analyzed population.

Keywords: Fabry Disease. Genotype. Phenotype. *Screening*

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1	– Representação esquemática da estrutura da fita de DNA .....	22
Figura 2	– Representação esquemática da estrutura de um cromossomo .....	23
Figura 3	– Representação esquemática do cariótipo humano .....	24
Figura 4	– Representação esquemática do ciclo celular .....	26
Figura 5	– Representação esquemática dos éxons e íntrons no gene .....	28
Figura 6	– Representação esquemática dos cromossomas X e Y evidenciando as regiões homólogas e não homólogas .....	29
Figura 7	– Heredograma do padrão de herança da Doença de Fabry .....	30
Figura 8	– Distribuição dos centros de diálise participantes do estudo .....	46
Figura 9	– Representação esquemática do diagnóstico na DRC e familiares .....	47
Figura 10	– Fluxograma do algoritmo para a seleção de pacientes a serem testados .....	48
Figura 11	– Percentagens da triagem e diagnóstico por região do país .....	53
Figura 12	– Distribuição dos pacientes triados e positivos por estado .....	53
Figura 13	– Localização das variantes encontradas no estudo no gene <i>GLA</i> .....	59
Figura 14	– Localização das sete variantes incluídas na regressão linear .....	99

## LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1	– Nível sérico da Alfa Gal A pela variante c.870G>C p.Met290Ile <i>versus</i> outras sete variantes .....	94
Gráfico 2	– Nível sérico do Lyso-Gb3 pela variante c.870G>C p.Met290Ile <i>versus</i> outras sete variantes .....	95
Gráfico 3	– Nível sérico do log da Alfa Gal A pela variante c.870G>C p.Met290Ile <i>versus</i> outras sete variantes .....	95
Gráfico 4	– Nível sérico do log do Lyso-Gb3 pela variante c.870G>C p.Met290Ile <i>versus</i> outras sete variantes .....	96
Gráfico 5	– Resíduos padronizados pelos quantis teóricos do log da Alfa Gal A .....	97
Gráfico 6	– Médias marginais estimadas do log da Alfa Gal A pela variante c.870G>C p.Met290Ile <i>versus</i> as demais .....	97
Gráfico 7	– Resíduos padronizados pelos quantis teóricos do log do Lyso-Gb3 .....	98
Gráfico 8	– Médias marginais estimadas do log do Lyso-Gb3 pela variante c.870G>C p.Met290Ile <i>versus</i> as demais .....	99

## LISTA DE QUADROS

Quadro A	– Anexo A – Síntese da revisão bibliográfica da doença de Fabry, genótipo e fenótipo .....	115
----------	--	-----

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1	– Tipos de variantes segundo site do HGMD .....	36
Tabela 2	– Variantes de acordo com o fenótipo .....	37
Tabela 3	– Triagem da população pelo questionário/ algoritmo.....	51
Tabela 4	– População triada e portadores de variante por sexo .....	51
Tabela 5	– População triada e positivos por faixa etária.....	52
Tabela 6	– População triada e positivos por doença de base.....	52
Tabela 7	– Dados da população triada e positivos por região do país.....	52
Tabela 8	– Perfil dos portadores de variante: faixa etária e sexo.....	54
Tabela 9	– Perfil dos portadores de variante: estado, sexo e idade.....	55
Tabela 10	– Variantes encontradas no estudo.....	56
Tabela 11	– Distribuição das variantes na amostra.....	57
Tabela 12	– Distribuição das variantes por localização no gene.....	58
Tabela 13	– Distribuição das variantes por sexo.....	60
Tabela 14	– Distribuição das variantes por faixa etária.....	61
Tabela 15	– Distribuição das variantes por hemizigótica e heterozigótica .....	62
Tabela 16	– População com dosagem da enzima Alfa Galactosidase A.....	63
Tabela 17	– População com dosagem da enzima Alfa Galactosidase A e faixa etária.....	63
Tabela 18	– População com dosagem da enzima Alfa Galactosidase A e variante.....	64
Tabela 19	– População por Lyso-Gb3 e sexo.....	65
Tabela 20	– População por Lyso-Gb3 e faixa etária.....	65
Tabela 21	– Variantes por Lyso-Gb3 alterado e normal.....	66
Tabela 22	– Relação das variantes com Lyso-Gb3 alterado e normal em homens.....	67
Tabela 23	– Relação das variantes com Lyso-Gb3 alterado e normal em mulheres.....	68
Tabela 24	– As cinco variantes mais frequentes por DRC e familiares.....	69
Tabela 25	– Sinais e sintomas agrupados pelas cinco variantes mais frequentes.....	70
Tabela 26	– Sinais e sintomas nos pacientes com DRC pelas cinco variantes mais frequentes.....	70
Tabela 27	– Sinais e sintomas nos familiares pelas cinco variantes mais frequentes .....	71
Tabela 28	– Sinais e sintomas agrupados por localização das variantes .....	72
Tabela 29	– Sinais e sintomas agrupados por categoria da Alfa Galactosidase A .....	72
Tabela 30	– Sinais e sintomas agrupados por categoria do Lyso-Gb3.....	73
Tabela 31	– Sinais e sintomas agrupados por DRC e familiares.....	73

Tabela 32	– Frequência das variantes por famílias.....	74
Tabela 33	– Variante por membro das famílias.....	75
Tabela 34	– Variante por grupo familiar.....	76
Tabela 35	– Distribuição da população por grupos familiares.....	76
Tabela 36	– Distribuição da população por grupo de familiar e Lyso-Gb3.....	77
Tabela 37	– Tipo de variante por Alfa galactosidase A.....	78
Tabela 38	– Teste Qui-quadrado - tipo de variante por Alfa galactosidase A.....	78
Tabela 39	– Tipo de variante por Lyso-Gb3.....	79
Tabela 40	– Teste Qui-quadrado - tipo de variante por Lyso-Gb3.....	79
Tabela 41	– Tipo de variante por sintomas neurológicos.....	79
Tabela 42	– Teste Qui-quadrado - tipo de variante por sintomas neurológicos.....	80
Tabela 43	– Tipo de variante por sintomas cardiológicos.....	80
Tabela 44	– Teste Qui-quadrado – tipo de variante por sintomas cardiológicos.....	80
Tabela 45	– Tipo de variante por sintomas gastrointestinais.....	81
Tabela 46	– Teste Qui-quadrado - Tipo de variante por sintomas gastrointestinais.....	81
Tabela 47	– Tipo de variante por sintomas renais.....	81
Tabela 48	– Teste Qui-quadrado – Tipo de variante por sintomas renais.....	82
Tabela 49	– Tipo de variante por outros sintomas.....	82
Tabela 50	– Teste Qui-quadrado - Tipo de variante por outros sintomas.....	82
Tabela 51	– Tipo de variante por sintomas neurológicos.....	83
Tabela 52	– Teste Qui-quadrado – Tipo de variante por sintomas neurológicos.....	83
Tabela 53	– Tipo de variante por sintomas cardiológicos.....	83
Tabela 54	– Teste Qui-quadrado – Tipo de variante por sintomas cardiológicos.....	84
Tabela 55	– Tipo de variante por sintomas gastrointestinais.....	84
Tabela 56	– Teste Qui-quadrado – Tipo de variante por sintomas gastrointestinais.....	84
Tabela 57	– Tipo de variante por sintomas renais.....	84
Tabela 58	– Teste Qui-quadrado – Tipo de variante por sintomas renais.....	85
Tabela 59	– Tipo de variante por outros sintomas.....	85
Tabela 60	– Teste Qui-quadrado – Tipo de variante por outros sintomas.....	85
Tabela 61	– Porcentagem dos sintomas neurológicos <i>versus</i> sexo .....	86
Tabela 62	– Teste Qui-quadrado - Sexo <i>versus</i> sintomas neurológicos.....	86
Tabela 63	– Porcentagem dos sintomas cardiológicos <i>versus</i> sexo .....	86
Tabela 64	– Teste Qui-quadrado - Sexo <i>versus</i> sintomas cardiológicos.....	87
Tabela 65	– Porcentagem dos sintomas gastrointestinais <i>versus</i> sexo .....	87

Tabela 66	– Teste Qui-quadrado - Sexo <i>versus</i> sintomas gastrintestinais.....	87
Tabela 67	– Porcentagem dos sintomas renais <i>versus</i> sexo .....	88
Tabela 68	– Teste Qui-quadrado - Sexo <i>versus</i> sintomas renais.....	88
Tabela 69	– Porcentagem de outros sintomas <i>versus</i> sexo .....	88
Tabela 70	– Teste Qui-quadrado - Sexo <i>versus</i> outros sintomas.....	88
Tabela 71	– Cinco principais variantes por Lyso-Gb3.....	89
Tabela 72	– Teste Qui-quadrado - Cinco principais variantes por Lyso-Gb3.....	89
Tabela 73	– Cinco principais variantes por Alfa Galactosidase A.....	90
Tabela 74	– Teste Qui-quadrado - Cinco principais variantes por Alfa Galactosidase A....	90
Tabela 75	– Cinco principais variantes por sintomas neurológicos.....	90
Tabela 76	– Teste Qui-quadrado - Cinco principais variantes por sintomas neurológicos .	91
Tabela 77	– Cinco principais variantes por sintomas cardiológicos.....	91
Tabela 78	– Teste Qui-quadrado - Cinco principais variantes por sintomas cardiológicos.	91
Tabela 79	– Cinco principais variantes por sintomas gastrointestinais.....	92
Tabela 80	– Teste Qui-quadrado - Cinco principais variantes por sintomas gastrointestinais .....	92
Tabela 81	– Cinco principais variantes por sintomas renais.....	92
Tabela 82	– Teste Qui-quadrado - Cinco principais variantes por sintomas renais .....	93
Tabela 83	– Cinco principais variantes por outros sintomas.....	93
Tabela 84	– Teste Qui-quadrado – Cinco principais variantes por outros sintomas .....	93
Tabela 85	– Sete variantes com pelo menos dez observações do Lyso-Gb3 e da Alfa Gal A .....	94
Tabela 86	– Estimativa dos efeitos pelo modelo tendo a variante c.870G>C p.Met290Ile como referência - Coeficientes do modelo são diferenças do log da Alfa Gal A em relação à variante de referência .....	96
Tabela 87	– Ajuste das medidas do modelo - Coeficientes do modelo - log do Lyso-Gb3 .....	98

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AA	Autossômico
A	Adenina
AIT	Acidente Isquêmico Transitório
Alfa Gal A	Alfa Galactosidase Ácida
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
APOL1	Apolipoproteína L-1
AVC	Acidente Vascular Cerebral
AVE	Acidente Vascular Encefálico
CMH	Cardiomiopatia Hipertrófica
CONITEC	Comitê Nacional de Inovação e Tecnologia
DG	Datagenno <sup>®</sup>
DDL	Doença de Depósito Lisossômico
DF (FD)	Doença de Fabry
DM	Diabetes Mellitus
DNA	Ácido Desoxirribonucleico
DR	Doença Renal
DRC	Doença Renal Crônica
EIM	Erro Inato do Metabolismo
EMCB	Biópsia de Cateter Endomiocárdico
EMEA	Agência Europeia de Medicamentos
EUA	Estados Unidos da América
FDA	Food and Drug Administration
FOS	Fabry Outcome Survey
G	Guanina
Gb3	Globotriaosilceramida
<i>GLA</i>	Gene GALA
GM/MS	Gabinete do Ministro/Ministério da Saúde
HAS	Hipertensão Arterial Sistêmica
HCMO	Cardiomiopatia Hipertrófica Obstrutiva
HNCM	Cardiomiopatia Hipertrófica não Obstrutiva
HGMD	Human Gene Mutation Database
HVE	Hipertrofia Ventricular Esquerda

IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IRC	Insuficiência Renal Crônica
KDIGO	Kidney Disease Improving Global Outcomes
Kb	Kilobase
Lyso-Gb3	Globotriaosilesfingosina
mRNA	RNA Mensageiro
PCR	Proteína C Reativa
PCDT	Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas
PHP	Personal Home Page
RMC	Ressonância Magnética Cardíaca
RNA	Ácido Ribonucleico
rRNA	RNA Ribossômico
SNPs	Polimorfismos de Base Única
SPSS	Statistical Package for the Social Science
SUS	Sistema Único de Saúde
TFG	Taxa de Filtração Glomerular
TCLE	Termos de Consentimento Livre e Esclarecido
tRNA	RNA Transportador
TRE	Terapia de Reposição Enzimática
TRS	Terapia Renal Substitutiva
$\alpha$ -Gal A	$\alpha$ -Galactosidase Ácida
T	Timina
U	Uracila



## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b>	18
<b>2</b>	<b>REFERENCIAL TEÓRICO</b>	20
2.1	Conceitos básicos em genética	20
2.2	Doença de Fabry	29
2.2.1	Genética da Doença de Fabry	34
2.2.2	Variantes em Fabry	36
2.3	Revisão bibliográfica da Doença de Fabry, Genótipo e Fenótipo	37
<b>3</b>	<b>JUSTIFICATIVA</b>	42
<b>4</b>	<b>HIPÓTESE</b>	43
<b>5</b>	<b>OBJETIVOS</b>	44
<b>6</b>	<b>METODOLOGIA</b>	45
6.1	Desenho do estudo	45
6.2	Abrangência geográfica do estudo	45
6.3	População	46
6.4	Algoritmo computacional	47
6.5	Exames diagnósticos	49
6.6	Análise Estatística	49
<b>7</b>	<b>RESULTADOS</b>	51
7.1	Análise descritiva da população triada e positivos	51
7.2	Análise descritiva dos dados demográficos dos portadores de variantes (positivos)	54
7.3	Análise descritiva das variantes (positivos)	55
7.4	Análise descritiva da população com dosagem de Alfa Galactosidase A	63
7.5	Análise descritiva da população com dosagem de Lyso-Gb3	64
7.6	Análise descritiva das cinco variantes mais frequentes	68
7.7	Análise descritiva dos sinais e sintomas agrupados	71
7.8	Análise descritiva dos grupos de familiares	74
7.9	Análises Comparativas	78
7.9.1	Análise comparativa do tipo de variante com outras variáveis	78
7.9.2	Análise comparativa do sexo com outras variáveis	85
7.9.3	Análise comparativa das variantes mais frequentes com outras variáveis	89
7.9.4	Análise de regressão linear	94
7.10	Prevalências	99
<b>8</b>	<b>DISCUSSÃO</b>	101
8.1	Artigo submetido	101

8.2	Artigo em fase de finalização para submissão.....	101
8.3	Artigo em fase de elaboração.....	101
9	CONCLUSÕES.....	102
10	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	103
	REFERÊNCIAS.....	105
	ANEXOS.....	115
	ANEXO A - Síntese da revisão bibliográfica da doença de Fabry, genótipo e fenótipo.....	115
	ANEXO B – Carta de aprovação do CEP (frente e verso).....	137
	ANEXO C – Questionário do projeto Rim Fabry Brasil (frente e verso).....	139
	ANEXO D – Termo de consentimento livre e esclarecido.....	141
	ANEXO E – Algoritmo computacional.....	143
	ANEXO F – Participações em congressos e simpósios durante o doutorado.....	145
	ANEXO G – Produções durante o doutorado.....	147

## 1 INTRODUÇÃO

A Genética é a parte da Biologia que estuda a forma como as características individuais são repassadas de geração para geração, ou seja, estuda a hereditariedade. Essa ciência se iniciou com os experimentos e leis propostas por Gregor Mendel em 1866. Em 1926, Morgan compreendeu que a transmissão de algumas características era determinada pelo sexo e deu enfoque especial às mutações e a sua transmissão para os descendentes. Assim, a genética foi avançando com outras descobertas, sendo a principal a da estrutura em dupla hélice do ácido desoxirribonucleico (DNA) em 1953, que é a estrutura-chave que carrega a informação genética dos indivíduos (BEIGUELMAN, 2008a; BEIGUELMAN, 2008b; BRUCE ALBERTS et al., 2017; THOMPSON & THOMPSON, 2016; TREVILATTO; WERNECK, 2014).

O avanço da Genética mudou o mundo e trouxe muita relevância para a área da saúde, tornando possível descobrir, mapear e tratar doenças hereditárias, levando então à possibilidade de se prever a ocorrência e de se realizar aconselhamento genético. Diante do avanço dos estudos genéticos adquirimos mais informações e conhecimentos quanto às doenças genéticas como a Doença de Fabry (DF) que estudaremos a seguir (BEIGUELMAN, 2008a; BEIGUELMAN, 2008b; BRUCE ALBERTS et al., 2017; THOMPSON & THOMPSON, 2016; TREVILATTO; WERNECK, 2014).

A Doença de Fabry é uma patologia hereditária ligada ao cromossomo X causada por variantes patológicas no gene *GALA* (*GLA*) localizado na região Xq22, que codifica a enzima lisossomal Alfa Galactosidase A (Alfa Gal A). Além de ser uma doença genética, é uma doença crônica, progressiva e multissistêmica. É considerada uma das doenças de depósito lisossômico (DDL) sendo um erro inato do metabolismo (EIM) dos glicoesfingolípídeos. A ausência ou deficiência da enzima Alfa Gal A interfere na capacidade de degradação da globotriaosilceramida (Gb3), resultando no acúmulo progressivo do mesmo e de seus catabólitos nos lisossomos das células de vários tecidos, sendo, o cérebro, o coração, os rins, o sistema nervoso e a pele os mais afetados (BOGGIO et al., 2009; DESNICK et al., 2003; DESNICK; JOANNOU; ENG, 2001; MÖHRENSCHLAGER; HENKEL; RING, 2004; PASTORES et al., 2002).

A DF tem dois subgrupos principais: a de fenótipo clássico (tipo 1) e a de fenótipo de início tardio (tipo 2) que se associam com baixa ou ausência da atividade enzimática da Alfa Gal A. Clinicamente, a DF se caracteriza por: acroparestesias, angioqueratomas, hipohidrose/anidrose, sintomas gastrintestinais e crises de dor incapacitantes, podendo ter início ainda na infância. Com o tempo, há o desenvolvimento de lesões em órgãos alvo, podendo

ocasionar doença renal progressiva, com necessidade de terapia renal substitutiva (TRS), doença cardíaca, doença cerebrovascular e morte precoce (DESNICK et al., 2003; DESNICK; JOANNOU; ENG, 2001; OBRADOR; OJO; THADHANI, 2002; ORTIZ et al., 2018; SPADA et al., 2006).

A DF tem uma incidência estimada de 1/117.000 na população geral; número esse que a caracteriza como uma doença rara. O pequeno número de casos aliado a sintomas diversos e inespecíficos, levam a dificuldades e demora no diagnóstico que normalmente ocorre, em ambos os sexos, cerca de 12 anos após o início dos sintomas. Na ausência de tratamento, a expectativa de vida é geralmente reduzida em 20 anos nos homens e em 15 anos nas mulheres (LAVALLE et al., 2018; ORTIZ et al., 2018; WU, et al., 2018; ZARATE; HOPKIN, 2008).

O diagnóstico precoce é fundamental para o sucesso do tratamento. Com a instituição do tratamento, obtém-se melhora dos sintomas e da qualidade de vida (ORTIZ et al., 2018; ZARATE; HOPKIN, 2008). Vale ressaltar que o Brasil dispõe de diretrizes para atenção integral às pessoas com doenças raras por meio da Portaria GM/MS nº 199 de 30 janeiro 2014, porém não disponibiliza medicações para a maioria dessas doenças, havendo a necessidade de medidas judiciais que utilizam como justificativa a Constituição Federal de 1988 que determina em seu texto ser a saúde um direito de todos e dever do estado (BRASIL, 2014; BOY; SCHRAMM, 2009; SARTORI JUNIOR et al., 2012; SOUZA et al., 2010). Para algumas patologias raras existem Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT), mas ainda não contemplavam a doença de Fabry (BRASIL, 2014). Em 2021, o Ministério da Saúde por meio do Comitê Nacional de Inovação e Tecnologia (CONITEC) publicou as Diretrizes Brasileiras para Diagnóstico e Tratamento da Doença de Fabry, porém não recomendou a incorporação de medicamentos para a DF no âmbito do SUS (Sistema Único de Saúde) (BRASIL, 2021).

Tem-se descrito na literatura mais de 1000 variantes genéticas causadoras da DF (1086 em 25 de novembro de 2021), porém não se sabe ao certo a patogenicidade de todas (HGMD, 2021; VAN DER TOL et al., 2014).

Diante disso, este estudo se propôs a descrever a prevalência e os fatores associados a variantes do gene *GLA* (doença de Fabry) na população contemplada e rastreada no projeto Rim Fabry Brasil, correlacionando-as com a clínica do paciente apresentada no questionário de triagem e com a genotipagem. Tendo em vista que não existem muitos estudos relacionando às variantes causadoras da DF na população brasileira, esperamos poder contribuir com dados que facilitem o tratamento, contribuindo para o rastreamento familiar e melhorando o conhecimento sobre as variantes pertinentes à nossa população.

## 2 REFERENCIAL TEÓRICO

Para estudarmos a DF vamos rever conceitos básicos sobre genética e como ela nos forneceu conhecimentos para o manejo das doenças hereditárias. De acordo com James e Margaret Thompson, na primeira edição do livro de Genética médica, a genética é fundamental para às ciências básicas na medicina pré-clínica, e tem importantes aplicações para a medicina clínica, a saúde pública e a pesquisa médica (apud THOMPSON & THOMPSON, 2016).

A avaliação da importância da genética requer uma compreensão da natureza do material genético, de como ele é embalado no genoma humano e de como ele é transmitido de célula para célula durante a divisão celular e de geração para geração durante a reprodução (BEIGUELMAN, 2008<sup>a</sup>; BEIGUELMAN, 2008b; BRUCE ALBERTS et al., 2017; THOMPSON & THOMPSON, 2016; TREVILATTO; WERNECK, 2014).

Um exemplo relevante de quanto o conhecimento da genética pode modificar o entendimento e a abordagem de patologias é visto na nefrologia com o gene da Apolipoproteína L-1 (APOL1). Mutações do gene da APOL1 estão associadas a um risco aumentado de doença renal dialítica em indivíduos afrodescendentes sob um modelo de herança recessivo, e por outro lado, protegem contra formas de tripanossomíase na África subsaariana (RIELLA, et al., 2019; SIEMENS, et al., 2018).

Os estudos genéticos evoluíram muito ao longo do tempo com variadas descobertas que impactaram significativamente a humanidade, como: esclarecimento de crimes por meio de estudos do material genético, preservação de espécies ameaçadas de extinção, desenvolvimento da biotecnologia, uso terapêutico das células-tronco, possibilidade de descobrir e tratar doenças hereditárias e capacidade de prever a ocorrência de uma possível doença genética em um grupo familiar (BEIGUELMAN, 2008a; BEIGUELMAN, 2008b; BRUCE ALBERTS et al., 2017; THOMPSON & THOMPSON, 2016; TREVILATTO; WERNECK, 2014).

### 2.1 Conceitos básicos em genética

**Genética** é o estudo da variação e da hereditariedade nos organismos vivos. É a especialidade da biologia que estuda os genes, a variação dos organismos e a forma de transmissão das características biológicas de geração em geração (BEIGUELMAN, 2008a; BEIGUELMAN, 2008b; BRUCE ALBERTS et al., 2017; THOMPSON & THOMPSON, 2016; TREVILATTO; WERNECK, 2014).

**Genética humana** é a ciência da variação e da hereditariedade dos seres humanos e

estuda a transmissão genética, englobando diversas áreas como a genética clássica, molecular, bioquímica, populacional, desenvolvimento e clínica, citogenética, e aconselhamento genético (BEIGUELMAN, 2008a; BEIGUELMAN, 2008b; BRUCE ALBERTS et al., 2017; THOMPSON & THOMPSON, 2016; TREVILATTO; WERNECK, 2014).

**Genoma** é uma sequência completa de informações que constituem o DNA de um ser vivo. Ele é composto por grande quantidade de DNA contendo a informação genética necessária para tornar o ser humano um organismo funcional. Contém cerca de 50000 genes e são codificados no DNA. O genoma humano possui 23 pares de cromossomos totalizando 46 cromossomos, sendo 22 pares autossômicos (AA), e um par alossômico (XX ou XY), definidor do gênero (feminino e masculino). A ciência que estuda as sequências de DNA é denominada ciência genômica (BEIGUELMAN, 2008a; BEIGUELMAN, 2008b; BRUCE ALBERTS et al., 2017; THOMPSON & THOMPSON, 2016; TREVILATTO; WERNECK, 2014).

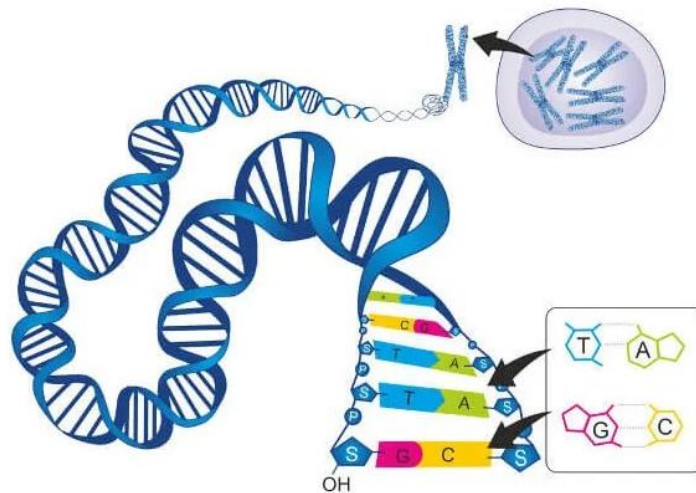
**Ácidos Nucléicos** são macromoléculas formadas por várias moléculas de nucleotídeos que possuem um grupo fosfato, um açúcar e uma base nitrogenada. Quando o ácido nucleico apresenta o açúcar desoxirribose recebe o nome de DNA. Quando o açúcar for uma ribose, teremos o ácido ribonucleico (RNA) (BEIGUELMAN, 2008a; BEIGUELMAN, 2008b; BRUCE ALBERTS et al., 2017; THOMPSON & THOMPSON, 2016; TREVILATTO; WERNECK, 2014).

**DNA** é a molécula básica dos cromossomos e possui destaque por armazenar a informação genética dos indivíduos. Consiste em duas longas cadeias compostas por quatro tipos de subunidades nucleotídicas: Timina (T), Citosina (C), Adenina (A) e Guanina (G). Cada molécula de DNA é uma dupla-hélice formada por duas fitas complementares e paralelas de nucleotídeos unidos por pontes de hidrogênio entre os pares de bases G-C e A-T. A molécula de DNA carrega todas as informações e as características genéticas dos seres vivos. A informação ou memória gênica é determinada pela presença das bases nitrogenadas. O grupo fosfato e o açúcar possuem apenas funções estruturais na molécula de DNA (BEIGUELMAN, 2008a; BEIGUELMAN, 2008b; BRUCE ALBERTS et al., 2017; CONSOLARO et al., 2004; THOMPSON & THOMPSON, 2016; TREVILATTO; WERNECK, 2014).

Quando a fita de DNA está se duplicando a molécula apresenta a forma linear. Quando não estão se duplicando, o DNA e as proteínas se organizam e assumem uma forma de X (figura 1) e em um cromossomo especial a forma de Y. Os cromossomos na forma de X geralmente possuem dois braços superiores menores identificados pela letra “p” derivada do francês “*petit*” e dois braços inferiores maiores identificados por “q”, a letra sequencial ao p no alfabeto. A transcrição da informação genética ocorre pelo uso de uma das fitas de DNA como um molde

para a formação de uma fita complementar, o RNA (BEIGUELMAN, 2008a; BEIGUELMAN, 2008b; BRUCE ALBERTS et al., 2017; CONSOLARO et al., 2004; THOMPSON & THOMPSON, 2016; TREVILATTO; WERNECK, 2014).

Figura 1 – Representação esquemática da estrutura da fita de DNA



Fonte: <https://brasilescola.uol.com.br/biologia/dna.htm> (acessado em 08 de junho de 2021).

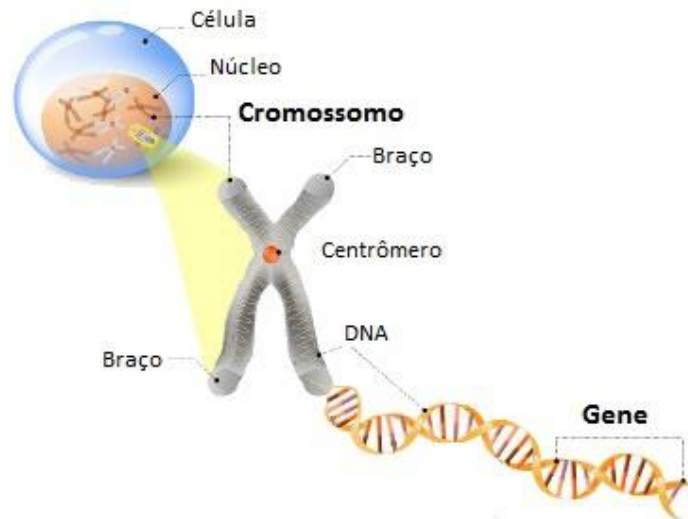
**RNA** é constituído por vários nucleotídeos, cada um formado por um grupo fosfato, um açúcar ribose e uma base nitrogenada. A base nitrogenada pode ser a Citosina, Uracila, Adenina ou Guanina. Ele possui uma estrutura parecida com a do DNA, mas se apresenta como uma única fita e tem em sua constituição molecular a base uracila (U), que é exclusiva do RNA, enquanto a Timina é exclusiva do DNA. O RNA transita do núcleo para o citoplasma. Ele transporta e repassa aos ribossomos as informações necessárias para a síntese de todas as proteínas do organismo e, diferente do DNA, tem vida curta. É criado com um propósito e logo depois é degradado. Não possui caráter hereditário. Existem 3 tipos de RNA: o RNA transportador (tRNA), o mensageiro (mRNA) e o ribossômico (rRNA) (BEIGUELMAN, 2008a; BEIGUELMAN, 2008b; BRUCE ALBERTS et al., 2017; CONSOLARO et al., 2004; THOMPSON & THOMPSON, 2016; TREVILATTO; WERNECK, 2014).

**Cromossomos** são constituídos por uma longa fita de DNA que se enovelam com a proteína histona e se condensam, assumindo a forma de um X. A espécie humana possui 46 cromossomos, sendo: 44 autossômicos e 2 sexuais (X – feminino e Y – masculino). A mulher é representada por XX e o homem por XY (figura 2). Os cromossomos são organizados em pares no núcleo das células diploides (2n) e cada par é denominado cromossomos homólogos (possuem genes para as mesmas características no mesmo local) e apresentam formato e



tamanhos similares em mesmos lócus (posição no cromossomo onde se encontra o gene) (BEIGUELMAN, 2008a; BEIGUELMAN, 2008b; BRUCE ALBERTS et al., 2017; CONSOLARO et al., 2004; THOMPSON & THOMPSON, 2016; TREVILATTO; WERNECK, 2014).

Figura 2 – Representação esquemática da estrutura de um cromossomo



Fonte: <https://www.igenomix.com.br/blog/alteracoes-cromossomicas-e-cancer/> (acessado em 16/06/2021).

Os cromossomos são identificados, diferenciados e classificados quanto ao tamanho e localização do centrômero (região mais condensada do cromossomo) em: Metacêntrico (centrômero no centro do cromossomo), Submetacêntrico (centrômero deslocado para uma das extremidades do cromossomo), Acrocêntrico (portador de uma esfera terminal, localizada na extremidade do braço curto), Telocêntrico (formado por apenas um braço, com centrômero estritamente terminal) (BEIGUELMAN, 2008a; BEIGUELMAN, 2008b; BRUCE ALBERTS et al., 2017; CONSOLARO et al., 2004; THOMPSON & THOMPSON, 2016; TREVILATTO; WERNECK, 2014).

Os cromossomos atingem o máximo de condensação na metáfase, quando é possível a determinação, visualização e quantificação do número de cromossomos (BEIGUELMAN, 2008a; BEIGUELMAN, 2008b; BRUCE ALBERTS et al., 2017; CONSOLARO et al., 2004; THOMPSON & THOMPSON, 2016; TREVILATTO; WERNECK, 2014).

**Heterozigoto** é o indivíduo que apresenta alelos diferentes (Aa) em um mesmo lócus em cromossomos homólogos (BEIGUELMAN, 2008a; BEIGUELMAN, 2008b; BRUCE ALBERTS et al., 2017; CONSOLARO et al., 2004; THOMPSON & THOMPSON, 2016;



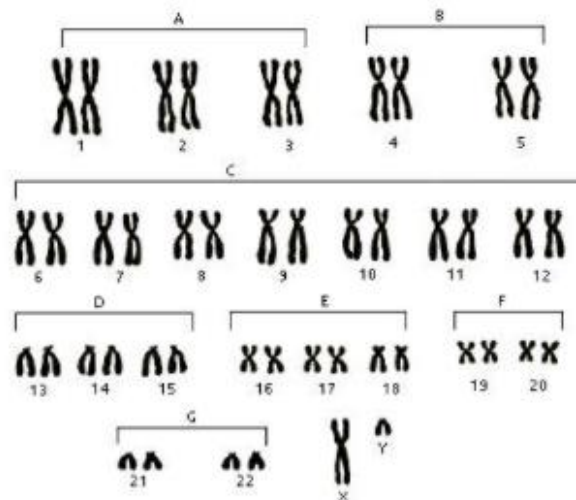
TREVILATTO; WERNECK, 2014).

**Homozigoto** é o indivíduo que apresenta alelos idênticos (AA, aa) em um mesmo locus em cromossomos homólogos (BEIGUELMAN, 2008a; BEIGUELMAN, 2008b; BRUCE ALBERTS et al., 2017; CONSOLARO et al., 2004; THOMPSON & THOMPSON, 2016; TREVILATTO; WERNECK, 2014).

**Recessividade** é quando o gene não tem expressão fenotípica sozinho, somente em homozigose (BEIGUELMAN, 2008a; BEIGUELMAN, 2008b; BRUCE ALBERTS et al., 2017; CONSOLARO et al., 2004; THOMPSON & THOMPSON, 2016; TREVILATTO; WERNECK, 2014).

**Cariótipo** (figura 3) é o conjunto de cromossomos contidos nas células de um organismo. A constituição cromossômica representa o genoma em relação ao número, ao tamanho e à forma dos cromossomos. O cariótipo da espécie humana apresenta 23 pares de cromossomos, sendo 22 pares cromossomos homólogos não relacionados à determinação do sexo (autossômicos) e um par de cromossomos sexuais (BEIGUELMAN, 2008a; BEIGUELMAN, 2008b; BRUCE ALBERTS et al., 2017; CONSOLARO et al., 2004; THOMPSON & THOMPSON, 2016; TREVILATTO; WERNECK, 2014).

Figura 3 – Representação esquemática do cariótipo humano



Fonte: <https://querobolsa.com.br/enem/biologia/genoma> (acessado em 16/06/2021).

Os cromossomos homólogos são idênticos quanto a disposição de genes. Cada cromossomo de um par de cromossomos homólogos possui genes que controlam as mesmas características (BEIGUELMAN, 2008a; BEIGUELMAN, 2008b; BRUCE ALBERTS et al., 2017; CONSOLARO et al., 2004; THOMPSON & THOMPSON, 2016; TREVILATTO;

WERNECK, 2014).

**Genes** são as unidades fundamentais da hereditariedade por armazenarem nos segmentos de DNA que os compõem as informações necessárias para a síntese das proteínas. Genes alelos são os genes que ocupam o mesmo locus em cromossomos homólogos. O que diferencia um indivíduo do outro é a combinação dos genes, bem como as mutações ocorridas durante o processo de divisão celular (BEIGUELMAN, 2008a; BEIGUELMAN, 2008b; BRUCE ALBERTS et al., 2017; CONSOLARO et al., 2004; THOMPSON & THOMPSON, 2016; TREVILATTO; WERNECK, 2014).

A **Divisão celular** é compreendida em dois tipos: Mitose e Meiose

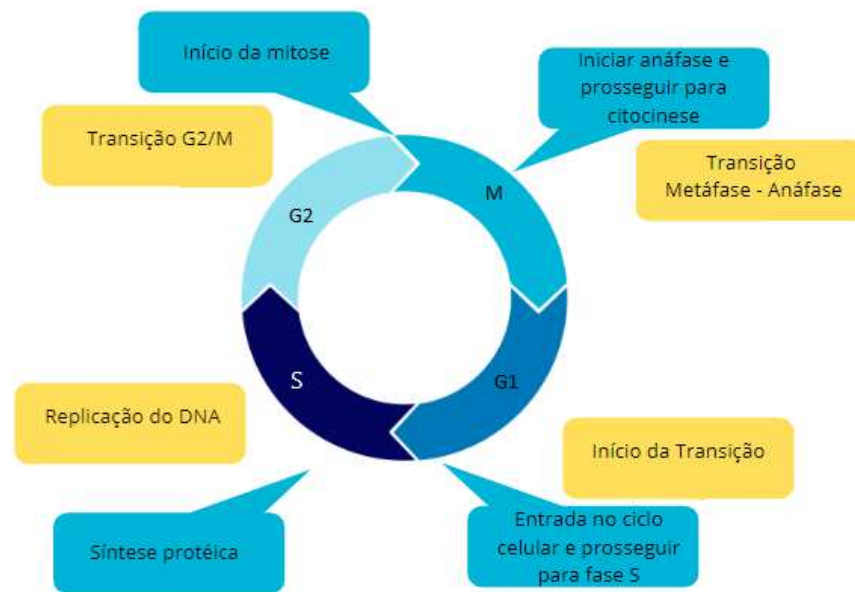
**Meiose** é o processo de divisão celular no qual uma célula diploide ( $2n$ ) – são aquelas que possuem dois conjuntos de cromossomas - origina quatro células haploides ( $n$ ) – são aquelas que possuem um conjunto de cromossoma – reduzindo à metade o número de cromossomos constante em uma espécie. É subdividida em duas etapas: a meiose I ou reducional, onde ocorre a diminuição no número de cromossomos e a meiose II ou equacional, onde o número de cromossomos das células que se formaram é mantido igual ao das células que se dividiram (BRUCE ALBERTS et al., 2017; THOMPSON & THOMPSON, 2016).

**Mitose** é o processo de divisão das células somáticas – que são as células diploides e representam todas as células do corpo com exceção dos gametas – cada célula origina duas células-filhas idênticas à célula original (BRUCE ALBERTS et al., 2017; THOMPSON & THOMPSON, 2016).

**Ciclo Celular** (figura 4) é o processo organizado em uma sequência de eventos onde a célula duplica seu genoma e divide-se em duas. Os principais eventos cromossômicos do ciclo celular são: Fase S, quando os cromossomos são duplicados e fase M, quando os cromossomos duplicados são segregados em um par de núcleos-filhos (na mitose), e após, a própria célula se divide em duas (citocinese). A fase S e a fase M geralmente são separadas por fases de intervalo chamadas de G1 e G2, quando vários sinais intracelulares e extracelulares regulam a progressão do ciclo celular (BRUCE ALBERTS et al., 2017; THOMPSON & THOMPSON, 2016).

**Genótipo** é a constituição genética de um indivíduo. Representa o conjunto de todos os genes. Cada indivíduo possui um genótipo específico composto por genes provenientes dos pais e que será mantido por toda a vida. Na espécie humana, todas as informações genéticas necessárias ao seu desenvolvimento estão contidas nos cromossomos (BEIGUELMAN, 2008a; BEIGUELMAN, 2008b; BRUCE ALBERTS et al., 2017; CONSOLARO et al., 2004; THOMPSON & THOMPSON, 2016; TREVILATTO; WERNECK, 2014).

Figura 4 - Representação esquemática do ciclo celular



Fonte: Elaborado pelo autor (2023).

**Fenótipo** são características bioquímicas, fisiológicas e morfológicas observáveis em um indivíduo. O fenótipo é determinado pela interação do genótipo com fatores epigenéticos e ambientais (BEIGUELMAN, 2008a; BEIGUELMAN, 2008b; BRUCE ALBERTS et al., 2017; CONSOLARO et al., 2004; THOMPSON & THOMPSON, 2016; TREVILATTO; WERNECK, 2014).

**Mutações** são alterações na sequência de bases nitrogenadas (C, T, G, A) do DNA que possuem frequência inferior a 1% e que podem acarretar o surgimento de novas características no organismo. As mutações são alterações permanentes e podem ser oriundas de um erro durante a duplicação do DNA ou por fatores ambientais; como radioatividade, raios ultravioleta, produtos químicos, dentre outros. A mutação pode ser neutra, prejudicial, protetora ou vantajosa para o ser vivo (BEIGUELMAN, 2008a; BEIGUELMAN, 2008b; BRUCE ALBERTS et al., 2017; CONSOLARO et al., 2004; THOMPSON & THOMPSON, 2016; TREVILATTO; WERNECK, 2014).

O termo mutação é usado em genética médica com dois sentidos: para indicar uma nova mudança genética ou apenas para indicar um alelo causador de doença (BEIGUELMAN, 2008a; BEIGUELMAN, 2008b; BRUCE ALBERTS et al., 2017; CONSOLARO et al., 2004; THOMPSON & THOMPSON, 2016; TREVILATTO; WERNECK, 2014).

Toda alteração na sequência de DNA encontrada na população geral com uma frequência superior a 1%, e que não causa manifestação clínica drástica no fenótipo passa a ser

chamada de polimorfismo, que são variações comuns de nucleotídeos pontuais também chamado de polimorfismos de base única (SNPs). Mais de 1,4 milhão de polimorfismos de nucleotídeo único no genoma humano foram identificados (LANDER et al., 2001).

As mutações são divididas em somáticas e germinativas. As mutações germinativas são divididas em: gênicas e cromossômicas. As mutações gênicas podem ser divididas em mutação pontual e *indels* (BEIGUELMAN, 2008a; BEIGUELMAN, 2008b; BRUCE ALBERTS et al., 2017; CONSOLARO et al., 2004; THOMPSON & THOMPSON, 2016; TREVILATTO; WERNECK, 2014).

As mutações pontuais são os menores tipos de alterações e podem ocorrer por envolverem um único par de bases nitrogenadas, podendo ser subdivididas em: *missense* ou não sinônima, quando altera a sequência de aminoácidos e *nonsense* ou de stop códon, quando a mudança gera um dos três códons de “parada” durante a tradução do mRNA, silenciosa ou sinônima, quando não acarreta alteração da sequência de aminoácidos; emenda ou splicing, quando afeta as bases necessárias no sítio acceptor (limite íntron-éxon) ou no sítio doador (limite éxon-íntron) da emenda, interferindo na sequência normal daquele éxon ou até abolindo-o (BEIGUELMAN, 2008a; BEIGUELMAN, 2008b; BRUCE ALBERTS et al., 2017; CONSOLARO et al., 2004; THOMPSON & THOMPSON, 2016; TREVILATTO; WERNECK, 2014).

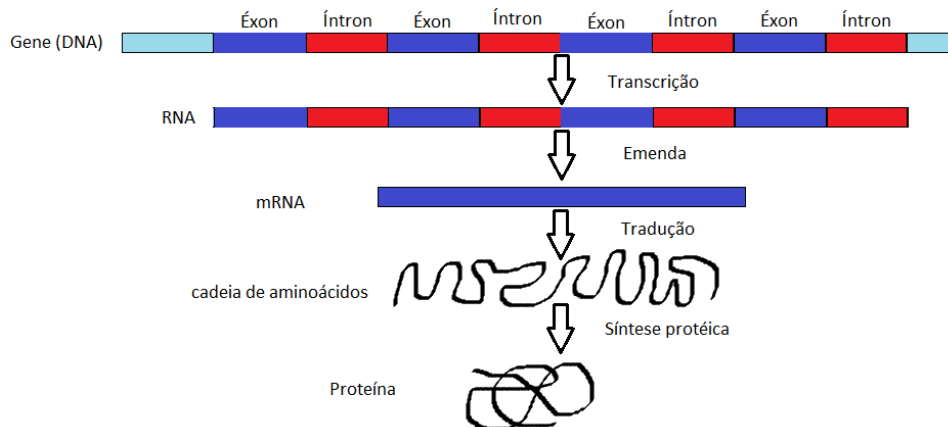
As mutações *indels*, vem da abreviação de “inserção e deleção” e encontramos esses dois tipos de alterações em um ou mais pares de bases na sequência do DNA. As frequências das mutações variam ao longo da sequência de nucleotídeos, mas existem posições em que as mutações se concentram. Essas posições/regiões são denominadas *hot spots* (ou “sítios quentes”) para mutação. Os *hot spots* podem apresentar certas sequências com maior suscetibilidade à interação com mutagênicos ou maior resistência à ação dos mecanismos de reparo do DNA. Os mecanismos de proteção/reparo do organismo contra danos no DNA ocorrem normalmente na fase G2 do ciclo celular (BEIGUELMAN, 2008a; BEIGUELMAN, 2008b; BRUCE ALBERTS et al., 2017; CONSOLARO et al., 2004; THOMPSON & THOMPSON, 2016; TREVILATTO; WERNECK, 2014).

**Variantes** são diferenças na sequência de DNA de um indivíduo, quando comparado com o genoma de outros indivíduos. O Colégio Americano de Genética Médica e Genômica em 2015 propôs uma modificação no termo mutação e polimorfismo, recomendando que ambos sejam substituídos pelo termo variante, com os seguintes modificadores: patogênica (causa doença), provavelmente patogênica (90% de probabilidade de causar doença), significado incerto (efeito desconhecido), provavelmente benigna (90% de probabilidade de não causar

doença) ou benigna (não causa doença) (RICHARDS et al., 2015).

**Éxon** (figura 5) são sequências de nucleotídeos codificantes do gene. Eles codificam as sequências de aminoácidos de uma determinada proteína e permanecem no mRNA maduro (BRUCE ALBERTS et al., 2017; TREVILATTO; WERNECK, 2014).

Figura 5 - Representação esquemática dos éxons e íntrons no gene



Fonte: Elaborado pelo autor (2023).

**Íntron** (figura 5) é uma sequência de nucleotídeos de regiões intercalares não codificantes no gene. São inicialmente transcritas em RNA, mas são removidos do mRNA para que os éxons fiquem ligados determinando a codificação dos aminoácidos. Os íntrons não são representados no produto proteico final. A produção de uma proteína funcional envolve a transcrição do gene do DNA para o RNA, a remoção dos íntrons, a emenda dos éxons e, posteriormente, a síntese proteica no citoplasma pelos ribossomos (BRUCE ALBERTS et al., 2017; TREVILATTO; WERNECK, 2014).

**Herança Ligada ao Sexo** - o sexo é determinado a partir dos cromossomos sexuais herdados dos pais. Indivíduos do sexo masculino recebem um cromossomo X da mãe e um Y do pai. Indivíduos do sexo feminino recebem um cromossomo X da mãe e um X do pai. A herança ligada ao sexo é dividida em três tipos: herança restrita ao sexo (características sexuais secundárias), herança influenciada pelo sexo (alopecia) e herança ligada ao cromossomo X (BEIGUELMAN, 2008a).

**Herança ligada ao cromossomo X** - o gene modificado está no cromossomo X e ocorre do lado materno. Os homens herdam esse cromossomo obrigatoriamente da mãe, já as mulheres, podem herdar da mãe (X) ou do pai (X) (BEIGUELMAN, 2008a).

A maior parte do cromossomo Y não tem homologia com o cromossomo X, devido ao fato de as regiões homólogas desses cromossomos estarem restritas à região da extremidade

superior de seus braços curtos (figura 6). Entre os indivíduos do sexo feminino com cariótipo normal, encontraremos: homozigotas XAXA, heterozigotas XAXa/XaXA e homozigotas XaXa. E entre os indivíduos do sexo masculino com cariótipo normal encontraremos os genótipos XAY ou XaY (BEIGUELMAN, 2008a; BEIGUELMAN, 2008b).

Figura 6 - Representação esquemática dos cromossomas X e Y evidenciando as regiões homólogas e não homólogas



Fonte: <https://www.coladaweb.com/biologia/genetica/herancas-relacionadas-ao-sexo> (Acessado em 11/06/2021).

## 2.2 Doença de Fabry

Foi descrita inicialmente por William Anderson na Inglaterra e Johannes Fabry na Alemanha quase que simultaneamente em 1898, motivo pelo qual a doença também recebeu o nome de Doença de Anderson Fabry. Ambos descreveram a patologia a partir de casos de *angiokeratoma corporis diffusum* (angioqueratoma corporal difuso), que são lesões na pele de cor vermelho púrpura. Essas lesões são características e contribuem para o diagnóstico da DF até os dias atuais (BOGGIO et al., 2009; DESNICK; JOANNOU; ENG, 2001).

A DF é considerada um EIM (que são deficiências nos processos de síntese, degradação, transporte e armazenamento de moléculas) dos glicoesfingolípídeos sendo classificada como uma esfingolipidose. É considerada uma das DDL, que se caracterizam por acúmulo de substratos não degradados nos lisossomos, levando a disfunção celular progressiva e alteração da morfogênese celular (BOGGIO et al., 2009; DESNICK; JOANNOU; ENG, 2001; MÖHRENSCHLAGER; HENKEL; RING, 2004; SCRIVER, 2001).

A DF pode ser classificada como uma doença rara ou doença órfã, pois atinge um número muito pequeno de pessoas em relação à população geral, número esse que se acredita

estar subestimado devido às dificuldades do diagnóstico. Doenças raras são aquelas que atingem até 65 indivíduos a cada 100 mil (BOGGIO et al., 2009; BOY; SCHRAMM, 2009; DESNICK; JOANNOU; ENG, 2001; MÖHRENSCHLAGER; HENKEL; RING, 2004; MEIKLE et al., 1999).

Em 1962 descobriu-se que a DF é uma doença hereditária com um padrão de herança recessivo ligada ao cromossomo X (figura 7) (uma das primeiras doenças metabólicas genéticas ligadas ao X), com manifestações clínicas tais como a anidrose, anormalidades na córnea e retina (vasos tortuosos), alterações miocárdicas e cerebrais, depósito de substância gordurosa (Gb3) na parede dos vasos, devido a variantes patogênicas do gene *GLA* (SOUZA, 2013).

Por se tratar de uma doença com padrão de herança ligado ao cromossoma X, quando se tratar de pai afetado, todas as filhas serão afetadas enquanto os filhos não serão afetados, mas poderão se portadores de um alelo com a variante patogênica. Quando se tratar de mãe afetada, os filhos e filhas terão 50% de chance de serem afetados (figura7).

Figura 7 - Heredograma do padrão de herança da Doença de Fabry



Fonte: <https://www.sanoficonecta.com.br/artigos/paciente-com-fabry-familia-com-fabry-pct> (acessado em 17/06/21).

Em 1963, Dr Chales Sweeley descobriu que a DF pertencia ao grupo das esfingolipidoses (estudando o padrão de gordura de um glicolípido extraído de rim de paciente falecido aos 28 anos portador da DF) (SOUZA, 2013).

Em 1967, Dr Roscoe Brady descobriu que a DF é causada por uma deficiência enzimática envolvida na retirada da galactose (SOUZA, 2013).

A enzima deficiente ou ausente é a Alfa Gal A, que é responsável pela metabolização dos glicoesfingolípídeos nos lisossomos. Na ausência da metabolização, ocorre o acúmulo desta



substância adiposa, chamada globotriaosilceramida (Gb3) nas células de todo o organismo. O acúmulo do Gb3, prejudica o funcionamento de diversos tecidos e órgãos, incluindo o endotélio vascular e tecidos viscerais, sendo a pele, o coração, o sistema nervoso periférico, o cérebro e os rins os mais afetados. Este acometimento sistêmico leva a vários sinais e sintomas e à morbimortalidade substancial (BOGGIO et al., 2009; DESNICK; JOANNOU; ENG, 2001; MÖHRENSCHLAGER; HENKEL; RING, 2004; PASTORES et al., 2002).

A incidência anual da DF é estimada entre 1: 40000 e 1: 117000 na população geral. Não se sabe de nenhuma predisposição étnica, mas “nichos” regionais com aumento da incidência podem ocorrer (DESNICK; JOANNOU; ENG, 2001; ZARATE; HOPKIN, 2008).

No Brasil, a prevalência varia de 0,12% a 0,87% em triagens realizadas entre pacientes submetidos à hemodiálise (MARINHO et al., 2007; PORSCH, 2008; SODRÉ et al., 2017; VALE et al., 2008).

Os primeiros sintomas da DF geralmente aparecem na primeira década de vida com acroparestesias (dor neuropática típica nas extremidades que se irradiam para o resto dos membros). A dor acontece devido ao dano causado nas fibras nervosas finas pelo acúmulo do Gb3. É o sintoma mais incapacitante, impactando a qualidade de vida podendo levar à depressão e até ao suicídio (BOGGIO et al., 2009; DESNICK; BRADY, 2004; GREWAL, 1993; LARRALDE et al., 2004; LAVALLE et al., 2018; MERONI et al., 1997; PASTORES et al., 2002; VEDDER et al., 2006; WILCOX et al., 2008; ZARATE; HOPKIN, 2008).

O angioqueratoma é um sinal clínico característico da DF, mas não obrigatório. É identificado por pequenas manchas de coloração que variam de vermelho à púrpura. São lesões violáceas, distribuídas pela cavidade oral, genitália, dorso, nádegas e região da coxa, causadas por dilatações vasculares, acompanhadas por acantose e/ou hiperqueratose na superfície, não modificáveis à digito-pressão. Geralmente são encontradas entre a cicatriz umbilical e o joelho. É decorrente do depósito de glicosíngolípídeos nas células endoteliais dos vasos cutâneos, causando seu “inchaço” e aumento da pressão nessa região. Essas lesões podem ocorrer em outras condições como por exemplo na síndrome de Klippel-Trenaunay (mancha vinho do Porto, malformação venosa e linfática e hipertrofia de tecidos moles), síndrome de Cobb (presença de múltiplas lesões vasculares cutâneas e defeitos neurológicos), *nervus falmmens* (má formação vascular), hemangioma cavernoso e fistula arteriovenosa traumática (BOGGIO et al., 2009; DESNICK; BRADY, 2004; GREWAL, 1993; KELMANN, 2013; LARRALDE et al., 2004; LAVALLE et al., 2018; MERONI et al., 1997; PASTORES et al., 2002; VEDDER et al., 2006; WILCOX et al., 2008; ZARATE; HOPKIN, 2008).

A córnea verticilata também é um sinal clínico importante, mas não obrigatório.



Pacientes em uso de amiodarona e/ou cloroquina também podem apresentar este sinal. Podem também ocorrer alterações vasculares oculares, como vasos tortuosos, alterações na retina e opacificação da córnea (BOGGIO et al., 2009; DESNICK; BRADY, 2004; GREWAL, 1993; LARRALDE et al., 2004; LAVALLE et al., 2018; MERONI et al., 1997; PASTORES et al., 2002; VEDDER et al., 2006; WILCOX et al., 2008; ZARATE; HOPKIN, 2008).

Hipohidrose ou anidrose é causada pelo acúmulo de Gb3 nas células das glândulas sudoríparas e em vasos sanguíneos associados, interferindo na capacidade do organismo de manter a temperatura corporal e, diante disso, causando intolerância ao calor e ao frio e às atividades físicas. Sintomas gastrointestinais como: dor abdominal e diarreia pós prandial são frequentes na DF (BOGGIO et al., 2009; DESNICK; BRADY, 2004; GREWAL, 1993; LARRALDE et al., 2004; LAVALLE et al., 2018; MERONI et al., 1997; PASTORES et al., 2002; VEDDER et al., 2006; WILCOX et al., 2008; ZARATE; HOPKIN, 2008).

No sistema cardiovascular, o acúmulo de glicoesfingolípídeos nos miócitos e fibroblastos das válvulas cardíacas causa hipertrofia ventricular esquerda (HVE) e disfunção valvar. O envolvimento cardíaco é frequente na DF e a gravidade aumenta com a idade (MARTÍNEZ et al., 2004; MERONI et al., 1997; KAMPMANN et al., 2002; PASTORES et al., 2002).

A doença renal crônica (DRC) é a maior complicação da DF. A descoberta é quase sempre feita tardiamente através de exames laboratoriais anormais realizados por outros motivos. Os principais marcadores de lesão renal são a podocitúria (pode ser uma ferramenta importante para a prevenção da doença renal através de métodos citológicos combinados com coloração por imunofluorescência para as proteínas da superfície dos podócitos), a microalbuminúria e a proteinúria, que no caso da DF, inicia-se na infância e se manifesta clinicamente por volta dos 35 anos. Outros sinais de dano renal que também podem aparecer são os cistos renais e o declínio progressivo da taxa de filtração glomerular (TFG) pela glomeruloesclerose. A DF afeta os rins de forma progressiva, podendo evoluir para TRS ou causar morte prematura. O primeiro estudo que aparece na literatura sobre pacientes dialíticos com DF foi realizado no Japão, publicado no ano de 2000 e os autores concluíram que a DF deve ser considerada na etiologia da doença renal crônica dialítica (MASANORI et al., 2005; HOFFMANN; MAYATEPEK, 2009; HOPKIN et al., 2008; MACDERMOT; HOLMES; MINERS et al., 2001; MEHTA et al., 2010; NAKAO et al., 2003; OKUDA, 2000; OBRADOR; OJO; THADHANI, 2002; PASTORES et al., 2002; PEREIRA; SILVA; LABILLOY, 2016; RIES et al., 2006; UTSUMI, 2000).

Outros achados clínicos também podem ser encontrados tais como: acidente vascular

encefálico (AVE), acidente isquêmico transitório (AIT), sintomas pulmonares, perda de audição e zumbidos (MARTÍNEZ et al., 2004; ZARATE; HOPKIN, 2008).

A DF pode ser diagnosticada pela baixa atividade da enzima Alfa Gal A em homens. Nas mulheres, como elas têm dois cromossomos X, a atividade da enzima Alfa Gal A quase sempre está dentro dos limites da normalidade, exceto se os dois cromossomos X estejam afetados, por isso, aconselha-se o diagnóstico por meio de teste genético que é o padrão ouro (MERONI et al., 1997; PASQUALIM et al., 2018; ZARATE; HOPKIN, 2008).

O diagnóstico precoce é muito importante, aumentando a chance de prevenir e ou atrasar as complicações inerentes à doença. O diagnóstico de um caso serve também para ajudar no rastreio familiar, beneficiando outros familiares com diagnóstico e tratamento precoces (MERONI et al., 1997; NAKAO et al., 2003; PASQUALIM et al., 2018; SODRÉ et al., 2020).

O tratamento é basicamente a terapia de reposição enzimática (TRE) e existem duas apresentações da enzima Alfa Gal A. A agalsidase alfa produzida por tecnologia de engenharia genética em uma linhagem celular humana e a agalsidase beta produzida por tecnologia de DNA recombinante de células de ovário de Hamster Chinês (ORTIZ et al., 2018; ZARATE; HOPKIN, 2008).

A agalsidase alfa (Replagal®, Takeda) e agalsidase beta (Fabrazyme®, Sanofi/Genzyme) são administradas por infusões intravenosas e foram aprovadas pela EMEA (Agência Europeia de Medicamentos) e em muitos outros países em todo o mundo, inclusive no Brasil, pela ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária). Já nos EUA (Estados Unidos da América) somente a agalsidase beta foi aprovada pelo FDA (Food and Drugs Administration). Somente na Coreia do Sul foi aprovado o Fabagal®, uma agalsidase beta fabricada pela ISU Abxis ISU Global (ORTIZ et al., 2018; SARTORI JUNIOR et al., 2012; ZARATE; HOPKIN, 2008).

Mais recentemente, foi aprovado o uso de medicamento baseado em chaperone farmacológica (pequenas moléculas que ajudam as proteínas mutantes a adotar a forma adequada à correta realização da sua função) como terapia de tratamento para a doença de Fabry. Sua administração ocorre por via oral em dias alternados. Essa medicação faz efeito somente naqueles pacientes portadores da variante *missense* (ASHE et al., 2015; GERMAIN et al., 2016).

O efeito clínico da TRE tem sido comprovado em vários estudos, mas é difícil demonstrar num paciente individualmente. O benefício é melhor quando a TRE é iniciada precocemente antes do agravamento das disfunções orgânicas (ORTIZ et al., 2018; ZARATE; HOPKIN, 2008).

Na meia-idade, as complicações aparecem com risco de vida para os pacientes não tratados. Homens não tratados têm uma expectativa de vida diminuída em 20 anos na média e com uma queda importante da sobrevida após 35 anos. Nas mulheres os sintomas aparecem mais tarde e a expectativa de vida é diminuída em 15 anos na média (ZARATE; HOPKIN, 2008).

As diretrizes recomendam TRE para os homens antes da idade adulta quando diagnosticados precocemente, para os que apresentam sinais e sintomas da doença clássica e quando há, comprovadamente, acometimento de órgãos vitais pela doença de Fabry (ORTIZ et al., 2018).

Em 30 de janeiro de 2014 foi publicada a Portaria de número 199 que institui a Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras (BRASIL, 2014). Em 6 de dezembro de 2021 foi publicada a Portaria Conjunta número 20 aprovando as diretrizes brasileiras para diagnóstico e tratamento da DF (BRASIL, 2021).

### 2.2.1 Genética da Doença de Fabry

O defeito enzimático é transmitido por mutações no gene *GLA* ligado ao cromossomo X, localizado na região Xq22 em seu braço longo. Esse gene possui aproximadamente 12 Kb (kilobases) de comprimento, 7 éxons que variam entre 92 e 291 pares de bases e 1418 nucleotídeos. Possui ainda seis íntrons que variam de 0,2 à 3,7 Kb (BISHOP; KORNREICH; DESNICK, 1988; ENG et al., 1994; KORNREICH; DESNICK; BISHOP, 1989; LANDER et al., 2001; MERONI et al., 1997).

Uma das características estruturais do gene *GLA* é ser um dos genes que contém mais sequências de Alu (são sequências curtas de DNA que se repetem e, que além de contribuírem para a evolução dos genomas de primatas, também contribuem para doenças genéticas humanas). A tradução do gene origina uma proteína que é processada à glicoproteína funcional de 398 aminoácidos. (GARMAN; GARBOCZI, 2004).

As variantes do gene *GLA* podem ser classificadas em três grupos de acordo com a atividade residual da Alfa Gal A: 1- **Variantes sem sentido e certas variantes sem sentido** – são aquelas que resultam em atividade enzimática abaixo de 10% do normal em homens. 2- **Missenses e certas variantes de splice *GLA*** – são as que possuem atividade enzimática residual na faixa de 15 a 30% do normal em homens. 3- **Variantes não patogênicas** – resultam em atividade residual em cerca de 35 a 40% do normal em homens (ENG et al., 1994; ENG et al., 1997; FERREIRA et al., 2015 b; ROZENFELD, 2009; SCHIFFMANN et al., 2016).

Existem dois fenótipos principais e distintos da doença de Fabry: o fenótipo clássico e o fenótipo de início tardio, ambos podem levar à doença renal, doença cardíaca e/ou morte precoce. Os homens acometidos do fenótipo clássico, possuem pouca ou nenhuma atividade enzimática residual da Alfa Gal A, possuem um acúmulo acentuado de Gb3 e apresentam início dos sinais e sintomas da doença ainda na infância. Já os homens com o fenótipo de início tardio apresentam atividade residual de Alfa Gal A, não apresentam acúmulo de Gb3 e não apresentam o início dos sinais e sintomas na infância. Estes têm uma infância e adolescência normais, apresentando sinais da doença somente na fase adulta. Nas mulheres com o fenótipo clássico as manifestações são variáveis devido à inativação aleatória do cromossomo X e podem variar de assintomáticas a graves. As de início tardio, podem ser assintomáticas ou desenvolver manifestações renais ou cardíacas na idade adulta. A frequência e gravidade das manifestações nas mulheres começaram a ser investigadas mais recentemente (DOBROVOLNY et al., 2005; ECHEVARRIA, et al., 2016; ENG et al., 1994; ENG et al., 1997; FERREIRA et al., 2015 b; ROZENFELD, 2009; SCHIFFMANN et al., 2016).

Foram identificadas, em cada éxon, múltiplas variantes (mutações) causadoras da doença. As variantes são exclusivas, ou seja, cada família possui um tipo próprio de mutação. As mutações/variantes podem ser do tipo de rearranjos, inserções, deleções e mutações pontuais. As mutações pontuais são mais comuns e são responsáveis por aproximadamente 75% dos casos de DF. Estudos mostraram que a mesma variante é capaz de gerar fenótipos diferentes, assim como variantes diferentes são capazes de gerar fenótipos semelhantes. Nenhuma relação fenótipo-genótipo foi claramente estabelecida até. Alguns autores sugerem que variantes nos éxons 3 e 7 estariam associadas com um acometimento mais grave então (ALTARESCU et al., 2001; DESNICK et al., 2003; VEDDER et al., 2006; ROZENFELD, 2009).

O Gb3 e seu derivado, globotriaosilesfingosina (Lyso-Gb3) são os principais glicosfingolipídeos que se acumulam nos lisossomos do corpo na presença de DF. Acumulam-se também galabiosilceramida e glicosfingolipídeos do grupo sanguíneo B. Por esse motivo, pacientes com os tipos sanguíneos B e AB parecem ser mais severamente afetados (AERTS et al., 2008; DESNICK; JOANNOU; ENG, 2001).

Ainda não foi descoberto o biomarcador ideal para avaliar pacientes com DF, porém já foram desenvolvidas técnicas para quantificação desses metabólitos. Contudo, ainda não está bem definido o quanto os seus níveis circulantes ou excretados podem prever a evolução clínica do paciente (AERTS et al., 2011; BEKRI et al., 2006).

O Gb3 urinário tem sido utilizado como marcador diagnóstico e pode ser útil no

rastreamento de populações de risco e no monitoramento da terapia de reposição enzimática, porém não demonstrou correlação com a TFG. O Lyso-Gb3 é mais concentrado no plasma do que o Gb3. A literatura ainda é divergente quanto à sua utilização no monitoramento de pacientes (AERTS et al., 2008; AURAY-BLAIS et al., 2008; AURAY-BLAIS et al., 2009; BARR et al., 2009; SCHIFFMANN et al., 2010).

Patrício Aguiar et al. em 2017, publicou um artigo comparando albuminúria com vários biomarcadores de disfunção glomerular (transferrina e colágeno do tipo IV) e tubular (alfa1-microglobulina, N- acetil-beta glucosaminidase e alanina aminopeptidase) na identificação de nefropatia incipiente por DF. Os autores concluem que esses biomarcadores podem superar as limitações da albuminúria como marcador de disfunção renal e, conseqüentemente, maior risco de progressão (AGUIAR et al., 2017).

### 2.2.2 Variantes em Fabry

O Human Gene Mutation Database (HGMD®) representa uma tentativa de comparar todas as mutações gênicas conhecidas (publicadas) responsáveis por doenças hereditárias humanas e registrar mutações/variantes causadoras de doenças ou polimorfismo dissociado/funcional e fornecer esses dados de uma forma prontamente acessível. Esse se tornou o banco de dados mais acessível para a comunidade científica sobre as mutações/variantes associadas a doenças hereditárias (HGMD, 2021; STENSON et al., 2009).

Tabela 1 - Tipos de variantes segundo site do HGMD

Mutações	Quantidade
Sem sentido/sentido trocado	636
Emendas	43
Reguladoras	5
Pequenas deleções	124
Pequenas inserções	40
Pequenas <i>indels</i>	13
Grandes deleções	36
Grandes inserções/duplicações	6
Rearranjos complexos	7
Public total (HGMD Professional 2021.2 total)	910 (1086)

Fonte: Adaptado de HGMD disponível em: <http://www.hgmd.cf.ac.uk/ac/gene.php?gene=GLA>. Acesso em: 25/11/2021.

Até então o HGMD já detalhou aproximadamente 1086 mutações identificadas no gene

GLA causadoras de DF, e esse número está aumentando (HGMD, 2021, acesso em 25/11/2021).

Atualmente estão descritas 910 variantes da doença de Fabry no modo público do HGMD, e 1086 mutações no modo HGMD Professional 2021.2 (tabela 1) (HGMD, 2021, acesso em 25/11/2021). As variantes descritas são apresentadas no banco de dados do HGMD de acordo com a provável relação com o fenótipo (tabela 2) (HGMD, 2021, acesso em 25/11/2021).

Tabela 2 - Variantes de acordo com o fenótipo

<b>Doença/ Fenótipo</b>	<b>Número de variantes</b>
Doença de Fabry	843
Doença de Fabry?	48
Cardiomiopatia hipertrófica?	3
Variante atípica Doença de Fabry	2
Cardiomiopatia hipertrófica com Doença de Fabry	2
Atividade reduzida	2
Córnea verticilata	1
Doença de Fabry, início tardio	1
Doença de Fabry, variante renal	1
Miopia?	1
Transcrição aumentada	1
Aumento da atividade transcricional	1
Hipotonia Muscular?	1
Doença de Parkinson?	1
Polineuropatia Motora sensorial	1
AVC em adultos jovens?	1

Fonte: Adaptado de HGMD disponível em: <http://www.hgmd.cf.ac.uk/ac/gene.php?gene=GLA>. Acesso em 25/11/2021. Legenda: ? = provável relação

### 2.3 Revisão bibliográfica da Doença de Fabry, Genótipo e Fenótipo

A despeito da DF ter sido relatada em 1898, havia uma paucidade de estudos sobre a patologia até 1952 quando Alexander Brown e John A Milne descreveram dois casos de angioqueratoma difuso, porém não os associaram à DF (BROWN; MILNE, 1952). Em 1955 Fessas et al. descreveu o primeiro caso de DF nas Américas (FESSAS; WINTROBE; CARTWRIGHT, 1955). Nessa mesma década, outro estudo abordou o angioqueratoma associado à doença renal (DR) e o diagnosticou como DF (COLLEY et al., 1958).

No dia 20 de agosto de 2020 foi realizada uma busca na base de dados do PubMed® com os unitermos: “Fabry disease and Fenotype and Genotype” e encontrados 88 títulos. Foram excluídos 33 artigos, aqueles que tratavam de experimentos com animais, tratamento da doença

e aqueles que não apresentavam correlação com o assunto em questão. Foram selecionados então, 55 artigos que tratavam das correlações das mutações/variantes da DF, genótipo, fenótipo e a DF no geral.

Encontramos estudos a partir de 1997 que fizeram associação entre genótipo e fenótipo, sendo a maioria deles relatos ou séries de casos, um percentual menor de estudos de triagem transversais e poucos estudos de coorte, como mostra no anexo A: Quadro síntese da revisão bibliográfica das correlações da DF Genótipo e Fenótipo (ANEXO A).

É importante mencionar que há grande esforço na literatura para tentar associar o genótipo ao fenótipo na DF. Eng et al. em 1997 descreveram 42 casos de DF e demonstraram que há uma heterogeneidade fenotípica, ou seja, fenótipos diferentes associados às mesmas mutações (genótipos) (ENG et al., 1997). Essa mesma abordagem de tentar relacionar o genótipo com o fenótipo foi feita por outros autores (BLAYDON; HILL; WINCHESTER, 2001; BRADY et al., 2015; DU MOULIN et al., 2017; FROISSAR et al., 2010; KNOL et al., 1999; PAN et al., 2016; RIGOLDI et al., 2014).

Em 2005 foi criada na Europa, uma base de dados envolvendo nove países, com uma coorte de 545 pacientes com DF e os achados dessa base denominada FOS (Fabry Outcome Survey) sugerem correlação entre genótipo e gravidade clínica (SCHAEFER; MEHTA; GAL, 2005). No Japão também foi criada uma base de dados em 2011. Essa base de dados pode ser acessada como 'fabry-database.org' e é equipada com ferramentas computacionais. Os autores concluem que essa base ajudará pesquisadores e médicos que estudam a doença de Fabry (SAITO; OHNO; SAKURABA, 2011).

Muitos estudos foram feitos descrevendo novas mutações, mas a grande maioria não faz correlação com o fenótipo (ALTARESCU et al., 2001; ASHLEY et al., 2001; ASHTON-PROLLA et al., 2000; AZEVEDO et al., 2017; BLAYDON; HILL; WINCHESTER, 2001; GERMAIN et al., 2002; GUTIÉRREZ-AMAVIZCA et al., 2017; KOULOUSIOS et al., 2017). Um estudo ibérico levanta a probabilidade que a mutação p. ARG118CYS não tenha uma herança mendeliana e que está associada à doença cerebrovascular (FERREIRA et al., 2015 a).

Outro ponto frequentemente abordado é a importância do reconhecimento precoce dessa patologia principalmente no contexto atual onde há tratamento disponível. Desde 2000, autores vêm relatando casos para despertar os clínicos para o diagnóstico da doença com a finalidade de tratamento precoce (DI TORO; FAVALLI; ARBUSTINI, 2018; SLEE; VAN BOVEN; SLEE, 2000).

Sobre a precocidade do diagnóstico, estudos que avaliaram crianças e adolescentes identificaram manifestações clínicas da DF nessa faixa etária, e o diagnóstico feito nessa faixa



etária, faz com que os benefícios terapêuticos da TRE sejam maiores, podendo reverter sintomas e retardar o aparecimento de disfunções orgânicas (ALLEN et al., 2010; RIES et al., 2003). Nessa mesma linha de raciocínio, Hsu e Niu em 2018 defenderam o rastreio em neonatos (HSU; NIU, 2018). Grandes estudos de triagem utilizando a dosagem da atividade da Alfa Gal e da Lyso-Gb3 sanguínea foram realizados em associação com a genotipagem, principalmente em populações de risco como aqueles com DRC e mostraram uma prevalência maior que a observada sem essa abordagem (BOUVAGNET et al., 2010; DOHENY et al., 2018; DURO et al., 2018; GASPAR et al., 2010; GÜNDOĞDU; KOTAN; ALEMDAR, 2017; HERRERA; MIRANDA, 2014; REISIN et al., 2018).

Em 2002, um estudo realizado por G Beer, revisou dados de estudos sobre a Cardiomiopatia hipertrófica não obstrutiva (CMH) e aludiu que 4 a 8% dos pacientes com HVE inexplicada podem apresentar DF. Em 2010, um estudo transversal com 184 pacientes com CMH genética demonstrou que apenas uma minoria dos casos era devida à DF, sendo a maioria associada a mutações do gene da troponina e miosina (BEER, 2002; BOUVANET, 2010). Ainda com relação ao acometimento cardíaco, o uso da ressonância magnética cardíaca em uma coorte de 50 pacientes com DF foi capaz de identificar envolvimento cardíaco em 48% dos pacientes, mostrando a importância desse exame em pacientes com DF (KOZOR et al., 2016). O uso do ecocardiograma também se mostrou de grande auxílio no diagnóstico de CMH nessa população (OIKAWA, 2016). Desta forma, a avaliação do envolvimento cardíaco em pacientes com mutação identificada no gene GAL, deve ser realizada principalmente em mulheres antes de considerá-las portadoras assintomáticas (PIETILÄ-EFFATI et al., 2019).

O acometimento renal na DF é bem estabelecido (TAKAHASHI et al., 2015). Estudos de rastreio em pacientes na TRS descreveram a presença de DF em percentuais variados, como Gaspar em 2010 na Espanha rastreando 911 pacientes masculinos e femininos em TRS que encontrou a prevalência de 0,55% (GASPAR et al., 2010). Nessa mesma linha, Herrera e Miranda, também na Espanha, em 2014 realizaram *screening* nos pacientes em terapia dialítica e indicaram sua relevância nessa população (HERRERA; MIRANDA, 2014).

As manifestações neurológicas, notadamente, o AVE criptogênico (sem causa determinada), são bem estudados na DF (GÜNDOĞDU; KOTAN; ALEMDAR, 2017; PISANI et al., 2012; REISIN et al., 2018; VASTAGH et al., 2011). Na Turquia, um estudo de coorte prospectivo com 484 pacientes com AVE criptogênico detectou DF em 3,7% destes pacientes (GÜNDOĞDU; KOTAN; ALEMDAR, 2017). Em 2018, o pesquisador argentino Reisin, também identificou DF em 0,3% em uma coorte de 311 pacientes com AVE criptogênico (REISIN et al., 2018). Vastagh em 2011 descreveu uma série de casos com manifestações



neurológicas em pacientes com DF, referindo que o diagnóstico precoce e o tratamento específico resultaram em melhor qualidade de vida desses pacientes (VASTAGH et al., 2011).

Outros órgãos também podem ser acometidos na DF como mostrou Magage e colaboradores em 2017. Em estudo caso controle, que avaliou espirometria em pacientes com DF, foi identificado que pode haver envolvimento pulmonar na doença (MAGAGE et al., 2017). Há inclusive estudo que refere acometimento endocrinológico na DF (FELDT-RASMUSSEN et al., 2002).

É fato que a presença de outras comorbidades pode piorar o quadro clínico da DF, tanto em homens quanto em mulheres, como mostrou um estudo realizado na Turquia, onde foram triados 68 indivíduos e 44 revelaram-se positivos para DF, com maior severidade naqueles com comorbidades (KOCA et al., 2019).

Na tentativa de monitorizar objetivamente a gravidade da DF e os efeitos da TRE, foi desenvolvido em uma coorte de 39 pacientes, um escore denominado Mainz Severity Score Index (WHYBRA et al., 2004), porém não encontramos validação do mesmo em outras coortes.

A DF classicamente tem uma apresentação clínica mais leve em mulheres, porém, vários estudos mostram a relevância de avaliarmos a presença de mutação nessa população, pois além de serem as “propagadoras”, elas podem apresentar sintomas e sinais graves dessa patologia (ECHEVARRIA et al., 2016; GASPAR et al., 2010; GUFFON, 2003; WILCOX et al., 2008). Um estudo de rastreio realizado em pacientes de TRS no Brasil avaliado pelo nosso grupo observou, dentre aqueles com Fabry, que 65,1% eram mulheres (SODRÉ et al., 2017). A inativação do cromossomo X está associada à maior gravidade da DF em mulheres, porém mesmo naquelas mulheres com essa alteração, as apresentam manifestações fenotípicas são diversas (JUCHNIEWICZ et al., 2018).

É importante ressaltar que as manifestações clínicas da DF têm relação com o tipo de variante, porém como mostrado anteriormente, a mesma variante pode determinar fenótipos diferentes. Inicialmente, estudos com necropsia avaliaram depósito de Gb3 em tecido adiposo em pacientes com DF e observaram que esse dado pode ser útil para aqueles pesquisadores que estudam tecido adiposo (HŮLKOVÁ; ELLEDER, 2010). Um estudo com 211 pacientes em 2013, associou os níveis de Lyso-Gb3 com as manifestações clínicas da DF (CHIEN et al., 2013). Em 2014, Nieman et al. avaliaram 124 indivíduos na tentativa de determinar um biomarcador para estratificação de risco em DF. O estudo demonstrou que o biomarcador Lyso-Gb3 está associado a mutações clinicamente relevantes para DF (NIEMANN et al., 2014). Em 2017, estudo realizado por Nowak et al. demonstrou que a determinação de Lyso-Gb3 em papel filtro e soro é um marcador reprodutível, sensível e conveniente (NOWAK et al., 2017). Em

um estudo caso-controle realizado na Inglaterra, foi observado que o nível plasmático da Lyso-Gb3 é um bom marcador diagnóstico para diferenciar o fenótipo (ALHARBI et al., 2018). Outro estudo relaciona o nível plasmático de Lyso-Gb3 tanto à gravidade da doença quanto à resposta à TRE (NOWAK et al., 2018). Em 2008 foi realizado um estudo para testar a hipótese que o alelo g.1170T está associado a uma expressão de Alfa Gal A mais baixa, demonstrando uma frequência do alelo em indivíduos com baixa atividade da Alfa Gal A 4x maior que na população geral (OLIVEIRA et al., 2008). A atividade da Alfa Gal A pode marcar diferenças no fenótipo, como mostrado em estudo na Islândia (ADALSTEINSDOTTIR et al., 2017). Alguns estudos tentaram avaliar outras enzimas como a E66Q, porém não encontraram associação com a DF (TOGAWA et al., 2012).

Em 2017 o Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) desenvolveu uma diretriz para resumir o conhecimento atual e as lacunas sobre a triagem, o diagnóstico e a terapia da DF, e propor uma agenda de pesquisa para resolver questões controversas pendentes (SCHIFFMANN et al., 2017).

Para além da revisão, de acordo com Aerts 2008, que realizou um estudo experimental em ratos com DF, o depósito de Gb3 não determina correlação direta com as manifestações clínicas (AERTS et al., 2008). Levando-se em consideração que apenas o depósito de Gb3 não é determinante da DF, o estudo dos pesquisadores argentinos Rozenfeld e Feriozzi em 2017 abordaram sobre os possíveis padrões inflamatórios desencadeados pelos depósitos que ocorrem na DF. Segundo esses pesquisadores, embora todos os tipos de células sejam expostos à Lyso-Gb3 e Gb3, a resposta difere de acordo com o tipo de célula. A apoptose pode ocorrer em todos os órgãos, enquanto ocorre ativação da inflamação e da resposta imune principalmente em células com exolisossomos, como monócitos, linfócitos e células dendríticas. Além disso, em alguns parênquimas de órgãos, como no rim, a Lyso-Gb3 induz a transformação de células epiteliais e endoteliais em células mesangiais, com produção de citocinas pró-inflamatórias e pró-fibróticas (ROZENFELD; FERIOZZI, 2017).

Ainda sobre biomarcadores, estudos não conclusivos tentam encontrar correlação dos mesmos com múltiplas facetas da DF como: Gb3/creatinina, Gb3/esfingomielina, Gb3/fosfatidilcolina (AURAY-BLAIS et al., 2009; BARR et al., 2009). Em acordo com os estudos de Rozenfeld, outros autores também referem aumento dos níveis de PCR (Proteína C reativa), mieloperoxidase, metaloproteinose 9 e quitotriosidase na DF. As anormalidades nessas hidrolases, todas produzidas por fagócitos não são específicas da DF, estando presentes em outras doenças de depósito, portanto, têm um valor limitado (AERTS et al., 2011).

### 3 JUSTIFICATIVA

Investigamos as variantes da doença de Fabry em um banco de dados secundário do estudo multicêntrico denominado: “ANÁLISE CLÍNICA E EPIDEMIOLÓGICA DA DOENÇA DE FABRY NOS CENTROS DE DIÁLISE DO BRASIL” o projeto, “RIM FABRY BRASIL”, incluindo pacientes com DRC em todo o Brasil. País este que está entre os cinco maiores do mundo em área territorial, dispondo de uma área geográfica de mais de oito mil quilômetros quadrados, com mais de 207 milhões de habitantes (IBGE, 2016).

O estudo se baseou na aplicação de um questionário ao paciente com DRC, lançamento dos dados em um algoritmo desenvolvido pelo coordenador do estudo e posterior coleta de sangue dos pacientes suspeitos da doença de Fabry para o sequenciamento genético do gene *GLA* e foi estendido a parentes dos pacientes afetados, originando então, um banco de dados de pacientes portadores de variantes relacionadas à DF.

Estima-se mais de 1000 variantes causadoras de doença de Fabry descritas na literatura mundial. Não existem muitos estudos brasileiros descrevendo a relação genótipo/fenótipo, e consequentemente não se dispõe de conhecimentos específicos dessa população.

A caracterização das variantes e a avaliação da associação dos fatores sociodemográficos e clínicos na Doença de Fabry são importantes no contexto de uma população de grande heterogeneidade genética e com poucas publicações sobre o assunto.

Este estudo foi realizado no intuito de descrever as variantes encontradas no “Projeto Rim Fabry Brasil”, avaliar as associações entre o genótipo e o fenótipo da doença e determinar a prevalência da doença de Fabry na população incluída no “Projeto Rim Fabry Brasil”

Justifica-se então, que os estudos realizados em outros países não podem ser extrapolados para o Brasil, que se caracteriza por grande heterogeneidade genética podendo levar a diferenças na prevalência e na associação genótipo/fenótipo das diferentes variantes associadas à DF.

#### **4 HIPÓTESE**

Diante de tudo que foi apresentado, sugerimos a hipótese de que observaremos em nosso estudo, diferenças na prevalência e na associação genótipo/fenótipo das várias variantes relacionadas à DF, devido à heterogeneidade da população brasileira, ao rastreamento de ambos os gêneros e ao tamanho da amostra.

Esperamos poder contribuir com material científico específico da população brasileira sobre a doença de Fabry, fornecer um melhor entendimento da doença, suas variantes e sua relação com a sintomatologia do paciente, otimizando o diagnóstico para iniciar tratamento precoce e contribuir para o rastreamento familiar e aconselhamento genético.

## 5 OBJETIVOS

O objetivo principal do estudo foi:

- Caracterizar as variantes encontradas no estudo multicêntrico denominado: “Análise clínica e epidemiológica da doença de Fabry nos centros de diálise do Brasil” - “Projeto Rim Fabry Brasil”.

Objetivos secundários:

- Avaliar as associações entre o genótipo e o fenótipo da doença de Fabry, levando em conta as variáveis demográficas e clínicas presentes no questionário da triagem e na história clínica do paciente no exame de genotipagem.
- Determinar a prevalência da doença de Fabry na população do “Projeto Rim Fabry Brasil”.

## **6 METODOLOGIA**

O presente estudo é um estudo transversal, realizado com dados secundários do projeto “Rim Fabry Brasil”. Este projeto foi desenvolvido pelo Datagenno<sup>®</sup> (DG) que é uma rede social com competência científica especializada em genética que oferece aos seus usuários a possibilidade de criar sua rede social apoiada por conteúdo científico e usuários afins. O DG abriga os dados deste estudo nacional intitulado: “Análise clínica e epidemiológica da doença de Fabry nos centros de diálise do Brasil”. O estudo foi submetido ao Comitê de Ética e Pesquisa (CEP) em humanos da Faculdade de Medicina de Campos, Fundação Benedito Pereira Nunes e aprovado sob o número de parecer: 305.988 em 28/06/2013 (Anexo B). O estudo teve início em junho de 2013 e término em novembro de 2019. Os centros de diálise foram convidados a participar do estudo, totalizando 854 centros de diálise sem compensação financeira para os centros ou indivíduos participantes.

### **6.1 Desenho do estudo**

Consta de uma amostra por conveniência. Foram realizados convites aos centros de diálise em todo o Brasil. Aqueles que aceitaram participar do projeto, receberam os questionários (Anexo C) e os Termos de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (Anexo D) padronizados, juntamente com os treinamentos para melhor compreenderem a DF. O questionário foi aplicado ao paciente por uma pessoa do próprio centro de diálise participante devidamente treinada. Após o preenchimento do questionário, esses foram devolvidos ao DG para dar andamento à digitação dos dados no algoritmo e à seleção, pelo algoritmo, dos possíveis portadores da DF para coleta de sangue. As clínicas não tinham responsabilidade com a digitação dos dados.

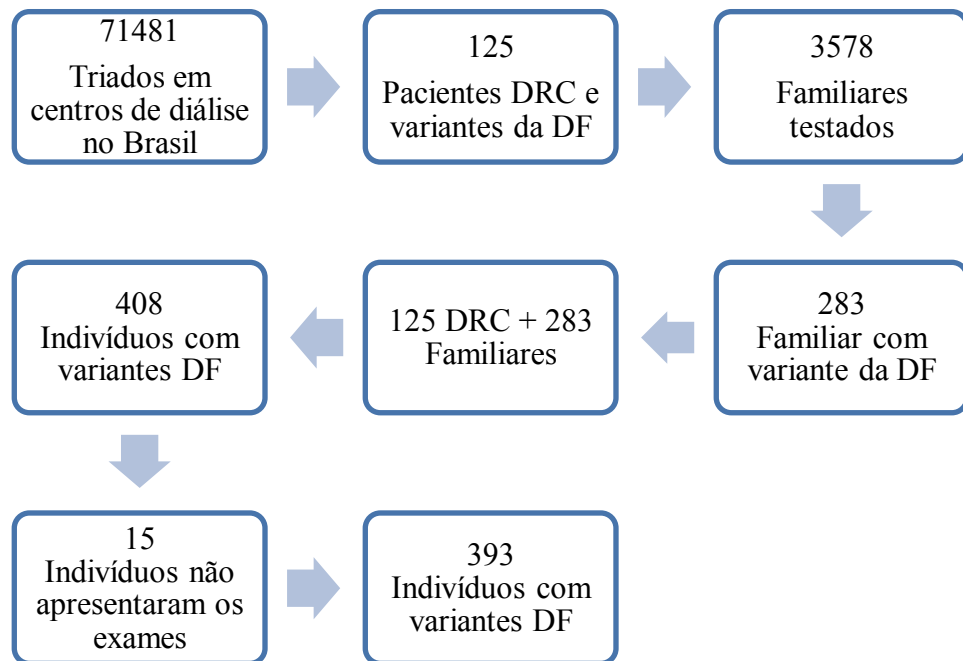
### **6.2 Abrangência geográfica do estudo**

Este estudo apresentou uma abrangência nacional, obtendo representação em todas as regiões do país. Foram incluídos no estudo todos os centros de diálise que aceitaram o convite para participar da pesquisa. Totalizando 854 centros de diálise representados por meio do mapa retirado da página do Datagenno (figura 8).



283 indivíduos positivos para DF, totalizando então 408 indivíduos com variantes para DF. Esses indivíduos terão suas variantes descritas no presente estudo (figura 9). Os outros 68690 indivíduos descartados do estudo por não apresentarem sinais e sintomas sugestivos da DF, apesar de não terem realizados os exames de genotipagem, tiveram os dados coletados por meio do questionário e inseridos no banco de dados.

Figura 9 - Representação esquemática do diagnóstico na DRC e familiares



Fonte: Elaborado pelo autor (2022).

#### 6.4 Algoritmo computacional

O algoritmo computacional de seleção dos pacientes suspeitos da DF (Anexo E) foi idealizado e elaborado por um geneticista especialista no assunto. Portanto é de sua propriedade. Foram considerados os sinais e sintomas divididos da seguinte maneira:

- Sinais de base da Nefrologia: nesse grupo, foram descritos alguns sinais relacionados às doenças que causam a DRC e que eventualmente poderiam ser, de fato, a etiologia da DRC do paciente.

- Sinais relacionados à DF: nesse grupo foram descritos os sinais e sintomas relacionados à DF em subgrupos didaticamente separados por especialidades da seguinte maneira:

1- Sinais da Nefrologia - 2- Sinais da Cardiologia - 3- Sinais da Reumatologia - 4- Sinais da



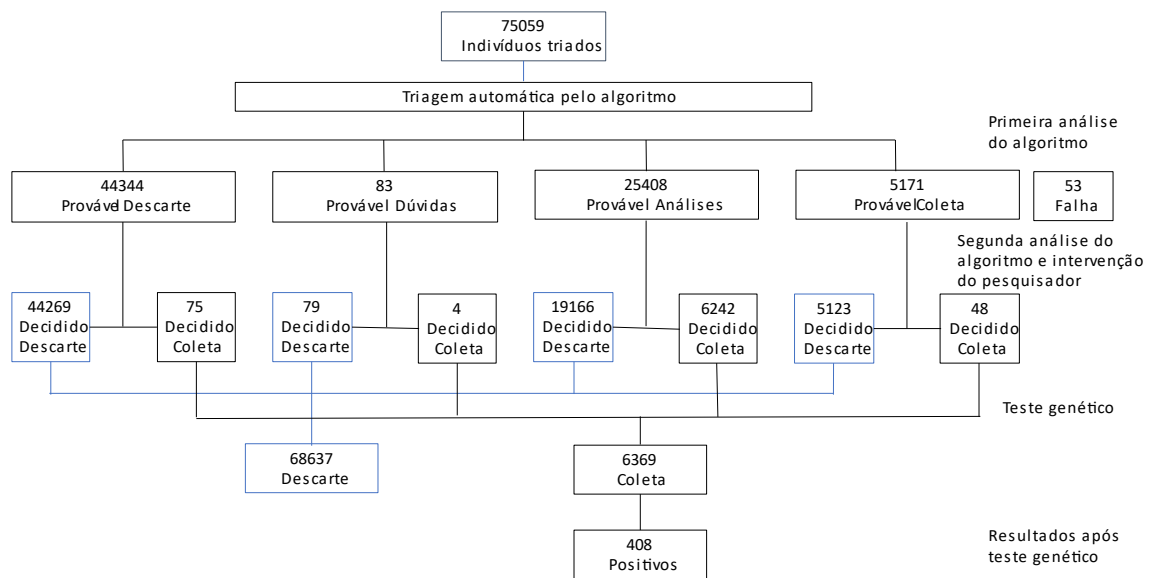
Neurologia - 5- Sinais da Oftalmologia - 6- Sinais da Dermatologia - 7- Sinais da Gastroenterologia/Otorrinolaringologia

Apesar desses sinais e sintomas serem inicialmente classificados como relacionados à DF, frequentemente estão relacionados à queixa clínica das doenças de base que levam à DRC.

Cada item do algoritmo computacional está especificado por meio de uma letra que segue a ordem alfabética. Essa ordem é apenas para organizar as informações. A partir da letra O até a letra V, estão descritas em vermelho, para diferenciar os pacientes que não têm sinais de base da nefrologia.

O desafio da operação eletrônica criada em PHP (Personal Home Page), versão 5.6, um tipo de linguagem de programação utilizado para elaboração de plataformas que operam on-line, é cruzar os dados e selecionar um perfil de pacientes suspeitos da DF.

Figura 10 – Fluxograma do algoritmo para a seleção de pacientes a serem testados



Fonte: Elaborado pelo autor (2022)

Com base nas informações acima, foi criado um algoritmo computacional que leva em consideração os sinais das doenças de base da DRC e da DF, selecionando pacientes suspeitos da DF e classificando-os em três subgrupos:

- Suspeitos da DF – presença de sinais e sintomas sugestivos da DF e foram encaminhados para coleta de sangue.
- Descartados – não apresentaram sinais e sintomas sugestivos da DF e foram descartados do estudo. Não tiveram sangue coletados.

- Pendentes de análise – o algoritmo computacional não conseguiu definir entre coleta ou descarte, havendo um empate entre as informações e necessitou da intervenção humana para definir se haveria coleta de sangue ou não. Essa intervenção foi realizada pelo geneticista e idealizador do algoritmo baseado em sua experiência no assunto.

Assim, após o sistema automático selecionar os pacientes suspeitos da DF e o responsável pela análise manual também fazer sua análise daqueles pendentes de análise, foi gerada uma lista de pacientes suspeitos da DF indicados à coleta de sangue e uma lista de pacientes não suspeitos da DF que foram descartados do estudo e não tiveram o sangue coletado, mas tiveram os dados de resposta do questionário inseridos no banco de dados geral (figura 10).

### **6.5 Exames diagnósticos**

Todos os suspeitos da doença foram encaminhados para análise do gene *GLA* por PCR e sequenciamento de toda região codificante e das regiões de junção éxon-ítron altamente conservadas para confirmar o diagnóstico com o teste genético por coleta de sangue em papel filtro por meio de dígito punção ou punção venosa periférica. A referência da sequência do gene *GLA* pode ser encontrada em: NM\_000169.2. Em alguns desses indivíduos suspeitos da DF, realizou-se dosagem da enzima Alfa Gal A por meio da coleta de sangue em papel filtro pelo método de “espectrometria de massa tandem” que é uma tecnologia de triagem com sensibilidade e especificidade na faixa de 96%. Considerou-se como valor de referência normal da Alfa Gal A:  $\geq 15,3 \mu\text{mol/l/h}$ ,  $\geq 3,1 \mu\text{mol/l/h}$ ,  $\geq 2,6 \mu\text{mol/L/h}$  e  $\geq 1,9 \mu\text{mol/l/h}$ . Como obtivemos quatro kits com valores diferentes de referência para dosagem da enzima, categorizamos esta variável em normal e alterado. Com relação ao Lyso-Gb3, também foi realizada sua dosagem em alguns pacientes conforme solicitação médica por meio da coleta de sangue em papel filtro utilizando o HPLC (Cromatografia Líquida de Alta Eficiência) e espectrometria de massa tandem, quando solicitado pelo médico responsável pelo paciente na clínica de origem (valor de referência normal  $\leq 1,8 \text{ ng/ml}$ ,  $\leq 0,8 \text{ ng/ml}$ ,  $\leq 3,2 \text{ ng/ml}$ ). Como obtivemos três kits com valores diferentes de referência para o Lyso-Gb3, os categorizamos também como alterado e normal para facilitar as estatísticas.

### **6.6 Análise Estatística**

Inicialmente descrevemos as características sociodemográficas e clínicas dos indivíduos

triados e daqueles positivos e negativos. A seguir realizamos análise descritiva dos portadores de variantes descrevendo os dados sociodemográficos e clínicos. Posteriormente avaliamos de forma também descritiva os tipos de variantes. Descrevemos a frequência, localização, se homozigótica ou heterozigótica.

Avaliamos separadamente a população na qual foi dosada a Alfa Gal A com análise descritiva. Analisamos também o tipo de variante associado ao nível da enzima. Ressaltamos que essa enzima foi dosada apenas em homens e por solicitação do serviço, portanto, temos um menor número de indivíduos (120).

A seguir realizamos a mesma abordagem naqueles indivíduos nos quais foi dosada a Lyso-Gb3 (320), ressaltando que essa também foi realizada de acordo com solicitações do serviço onde o paciente era acompanhado. O Lyso-Gb3 foi coletado em homens e mulheres, no plasma. Nessa análise incluímos também o tipo de variante associado ao nível do substrato.

Descrevemos, por razão didática, as cinco variantes mais frequentes e as características associadas a essas, tanto sociodemográficas, quanto clínicas, nos indivíduos com DRC e familiares.

Analisamos a seguir, a prevalência de sinais e sintomas associados ao nível de Lyso-Gb3, nível da Alfa Gal A e localização das variantes.

Houve uma subanálise descritiva da frequência de variantes por grupos de familiares.

Após a análise descritiva, realizamos uma comparação entre os tipos de variantes separadas entre patogênicas, incertas e outras e nível de Alfa Gal A. A mesma abordagem foi feita com o nível do Lyso-Gb3 e com os sinais e sintomas.

Avaliamos as características clínicas e os tipos de variantes comparativamente, usando o teste Qui-quadrado. Utilizamos o programa SPSS (Statistical Package for the Social Science) 17.0 Chicago, EUA. Consideramos um IC (intervalo de confiança) de 95%.

Por fim, foram selecionadas as sete variantes do gene *GLA* mais frequentes no estudo e que apresentavam no mínimo dez observações do Lyso-Gb3 e que apresentavam também a dosagem da Alfa Gal A. Obteve-se 239 indivíduos com estas características para o nível do Lyso-Gb3 e 81 indivíduos com esta característica para o nível de Alfa Gal A. Nesses subgrupos realizamos uma análise de regressão linear.

Analisamos graficamente a relação da Alfa Gal A com as variantes observadas, tomando como referência a variante c.870G>C p.Met290Ile e a relação do Lyso-Gb3 com as variantes estudadas, também tomando como referência a variante c.870G>C p.Met290Ile. Realizamos a transformação logarítmica das dosagens da Alfa Gal A e Lyso-Gb3. Utilizado o programa estatístico R versão 4.1.3 (© The R Foundation) para essa última análise.

## 7 RESULTADOS

No presente estudo, foram triados 75059 indivíduos e os familiares dos pacientes portadores de variantes de acordo com o padrão de herança da doença, em centros de diálise do Brasil por meio do preenchimento do questionário e posterior lançamento dos dados no algoritmo. Desses triados, 44344 indivíduos foram descartados pelo algoritmo por não apresentarem sinais e sintomas sugestivos da DF e 5171 indivíduos foram encaminhados para o teste genético. Para os outros 25408 indivíduos, o algoritmo necessitou da intervenção humana para analisar e decidir coletar ou descartar o possível caso. Após os testes genéticos nos pacientes suspeitos da DF encontrados 408 indivíduos portadores de variantes para DF (tabela 3).

Tabela 3 – Triagem da população pelo questionário/algoritmo

População do estudo	Total		Negativos		Suspeitos		Positivos	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Base	75059	100	74565	100	86	100	408	100
Análise	25408	33,9	25223	33,8	50	58,1	135	33,1
Dúvidas	83	0,1	82	0,1	0	0,0	1	0,2
Triagem automática (coleta de sangue)	5171	6,9	4886	6,6	32	37,2	253	62,0
Triagem automática (descarte)	44344	59,1	44321	59,4	4	4,7	19	4,7
Falhas	53	0	53	0	0	0	0	0

N = número absoluto, % = porcentagem

### 7.1 Análise descritiva da população triada e positivos

Neste tópico vamos descrever a população de acordo com os dados demográficos e clínicos presentes no questionário, a história clínica coletada para o exame de genotipagem e os dados de diagnóstico do resultado do exame de teste genético.

Em relação ao sexo da população, podemos observar que na fase da triagem, a população era composta de 58,4% de homens, mas a população com a presença de variantes (positivos), era composta de 64,2% de mulheres (tabela 4).

Tabela 4 – População triada e portadores de variante por sexo

Sexo	Triados		Positivos	
	N	%	N	%
Base	75059	100	408	100
Homens	43857	58,4	146	35,8
Mulheres	31200	41,6	262	64,2
Indeterminado	2	0	0	0

N = número absoluto, % = porcentagem

Avaliando a população por faixa etária, percebemos que a população triada se concentra na faixa de 61 anos a mais, com média de idade de 59,5 anos. Já a população com presença de variante se concentra na faixa de 18 a 60 anos, com média de idade de 42,7 anos (tabela 5).

Tabela 5 – População triada e positivos por faixa etária

Faixa etária	Triados	Positivos
Total	75059	408
3 a 17 anos	0,3%	9,6%
18 a 60 anos	49,3%	73,6%
61 a + anos	50,4%	16,9%
Média	59,5	42,7

% = porcentagem

Com relação às comorbidades, a HAS esteve presente em 79,39% dos indivíduos triados e em 17,89% dos indivíduos com variantes. O DM em 34,44% dos indivíduos triados e em 3,92% dos indivíduos com variantes (tabela 6).

Tabela 6 – População triada e positivos por doença de base

Doença de base	Triados	Positivos
Hipertensão Arterial Sistêmica	79,39%	17,89%
Diabetes Melitus	34,44%	3,92%
Obesidade	9,49%	0,73%
Rim Policístico	7,77%	0,73%
Artrite reumatoide	7,55%	2,45
Doença de Berger	0,29%	0

% = porcentagem

Em relação as regiões do país, a região Sudeste triou 51,5% e diagnosticou 79,7% da população, sendo a região que mais triou e diagnosticou (tabela 7).

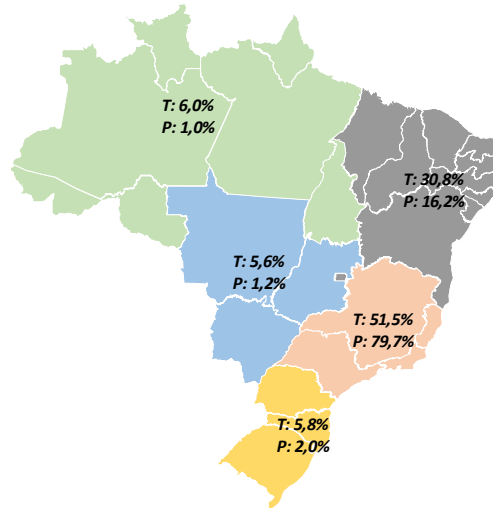
Tabela 7 - Dados da população triada e positivos por região do país

Regiões	Triados		Positivos	
	N	%	N	%
Base	75059	100	408	100
Norte	4482	6,0	4	1,0
Nordeste	23132	30,8	66	16,2
Sudeste	38662	51,5	325	79,7
Sul	4321	5,8	8	2,0
Centro-Oeste	4224	5,6	5	1,2
Não responderam	238	,3	0	0,0

N = número absoluto, % = porcentagem

Na tabela 7 mostramos os dados da população do estudo de acordo com as regiões do país, colocamos esses dados no mapa, para facilitar a visualização e ilustrá-los (figura 11).

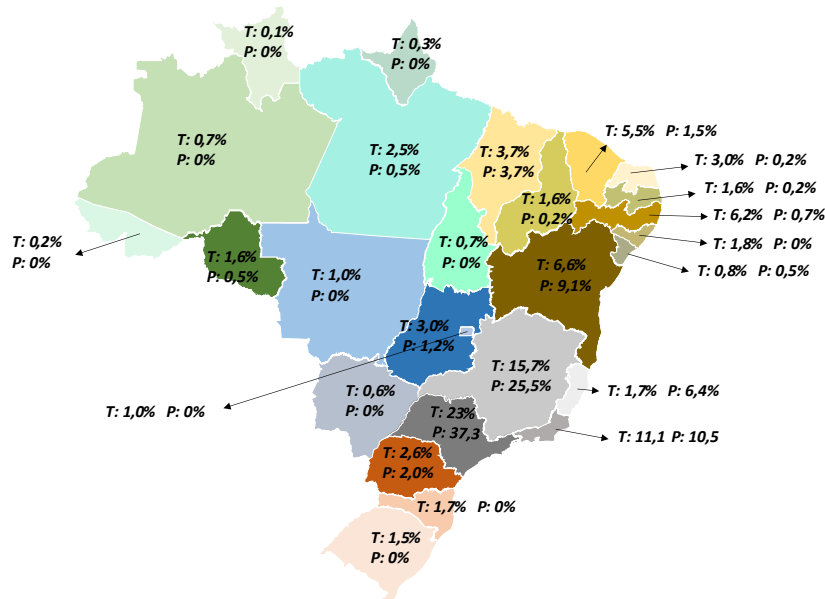
Figura 11: Percentagens da triagem e diagnóstico por região do país



Fonte: Elaborado pelo autor (2022). Legenda: T = triados, P = positivos, % = porcentagem

Estudando a distribuição da população triada e diagnosticada pelos estados brasileiros, observa-se que o estado de São Paulo triou 23% da população e Minas Gerais 15,7%. Em relação ao diagnóstico, São Paulo diagnosticou 37,3% e Minas Gerais 25,5% (figura 12).

Figura 12- Distribuição dos pacientes triados e positivos por estado



Fonte: Elaborado pelo autor (2022). Legenda: T = triados, P = positivos, % = porcentagem

## 7.2 Análise descritiva dos dados demográficos dos portadores de variantes (positivos)

Com relação à população quanto à presença de variante, ou seja, os indivíduos positivos para DF, observamos que 262 eram mulheres (64,2%) e 146 homens (35,8%) de acordo com a tabela 4 já mencionada anteriormente.

Na descrição das tabelas com relação ao sexo, os números nem sempre serão os mesmos, devido ao fato de um único indivíduo apresentar duas ou mais variantes.

Na tabela 8, avaliamos a população positiva por faixa etária e sexo, observando que 50% da população se concentra na faixa de 36 a 65 anos. Em relação ao sexo, seguiu o mesmo padrão de distribuição. A idade média da população positiva nos homens foi 41,8 anos e nas mulheres 43,2 anos.

Tabela 8 - Perfil dos portadores de variante: faixa etária e sexo

Faixa etária	Total		Homens		Mulheres	
	N	%	N	%	N	%
0 a 20 anos	52	12,7	21	14,9	31	11,6
21 a 35 anos	93	22,8	29	20,6	64	24,0
36 a 49 anos	112	27,5	42	29,8	70	26,2
50 a 65 anos	102	25,0	34	24,1	68	25,5
Mais de 65 anos	49	12,0	15	10,6	34	12,7
Base	408	100	141	100	267	100
Idade (média)		42,7		41,8		43,2

N = número absoluto, % = porcentagem

Descrevemos a população diagnosticada por estado, faixa etária e sexo, tendo o estado de São Paulo 42,5% da população positiva de homens e 34,1% de mulheres. Com relação à faixa etária, 42,3% tinham de 0 a 20 anos nesse estado. No estado de Minas Gerais, a população positiva era de 19,8% de homens e 28,9% de mulheres. A faixa etária prevalente no estado de Minas Gerais também foi antes dos 21 anos com 28,8%. Esses dois estados juntos, somam 62% da população positiva estudada (tabela 9).

Tabela 9 - Perfil dos portadores de variante: estado, sexo e idade

Estados	Total	Sexo		Idade				
		Homens	Mulheres	0 a 20 anos	21 a 35 anos	36 a 49 anos	50 a 65 anos	Mais de 65 anos
SP	% 37,0	42,5	34,1	42,3	32,3	33,1	42,1	38,8
MG	% 25,7	19,8	28,9	28,8	26,9	25,0	22,6	28,6
RJ	% 10,3	9,2	10,9	9,6	9,7	11,6	10,8	8,2
BA	% 9,1	11,3	7,9	5,8	7,5	11,6	7,8	12,2
ES	% 6,4	5,7	6,7	5,8	10,8	3,6	3,9	10,2
MA	% 3,4	6,4	1,9	1,9	4,3	5,4	2,9	
PR	% 2,0	,7	2,6	1,9	1,1	1,8	3,9	
CE	% 1,5	,7	1,9		1,1	2,7	2,0	
GO	% 1,2	,7	1,5	1,9	2,2	,9	1,0	
PE	% ,7		1,1	1,9		,9	1,0	
RO	% ,5	,7	,4			,9		2,0
MS	% ,5		,7		2,2			
SE	% ,5		,7		1,1		1,0	
PA	% ,4	,7	,4		1,1	,9		
PB	% ,2	,7				,9		
PI	% ,2	,7					1,0	
RN	% ,2		,4			,9		
Base	% 100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0

% = porcentagem SP (São Paulo), MG (Minas Gerais), RJ (Rio de Janeiro), BA (Bahia), ES (Espírito Santo), MA (Maranhão), PR (Paraná), CE (Ceará), GO (Goiás), PE (Pernambuco), RO (Roraima), MS (Mato Grosso do Sul), SE (Sergipe), PA (Pará), PB (Paraíba), PI (Piauí), RN (Rio Grande do Norte)

### 7.3 Análise descritiva das variantes (positivos)

Dentre os 408 indivíduos (pacientes da DRC e os familiares) portadores de variantes, foram encontradas 47 variantes diferentes (tabela 10).

Em relação à distribuição das variantes na população, elas não seguem um padrão. Na tabela 11 apresentamos os dados de número absoluto e porcentagem dos indivíduos portadores de variantes, totalizando 393 indivíduos devido ao fato de alguns indivíduos apresentarem duas ou mais variantes. Observamos variantes muito frequentes, onde uma única variante atinge 23,3% da amostra que é a c.352C>T p.Arg118Cys, a variante c.376A>G p.Ser126Gly com 12,3%, a c.1102G>A p.Ala368Thr e a c.937G>T p.Asp313Tyr com 7,4%, a c.870G>C p.Met290Ile com 6,9%, seguido de outras variantes menos frequentes variando de 4,2% à 0,2%. Observamos que as mutações citadas somam as cinco mais frequentes no estudo (tabela 11).



Tabela 10 - Variantes encontradas no estudo

Variantes	Variantes
c.352C>T p.Arg118Cys	c.370-1G>T
c.376A>G p.Ser126Gly	c.931C>T p.Leu311Phe
c.1102G>A p.Ala368Thr	p. C202y
c.937G>T p.Asp313Tyr	c.877C>T p.P293S
c.870G>C p.Met290Ile	c.1067G>A p.Arg356Gln
c.683A>G p.Asn228Ser	c.1117G>A p.Gly373Ser
p.R118C	c.1A>G p.Met1?
c.1025G>A p.Arg342Gln	c.937G>T p.D313Y
c.679C>T p.Arg227*	c.376A>G p.S136G
c.865A>G p.Ile289Val	c.395G>A p.Gly132Glu
c.427G>A p.Ala143Thr	c.801+36G>A
c.801+3A>G	c.1088G>A p.Arg363His
c.870G>A p.Met290Ile	c.-12 G>A
c.352C>T p.R118C	c.334C>T p.R112C
c.337T>C p.F113L	c.413delG p.G138Efs*27
c.424T>C p.Cys142Arg	c.419A>C p.K140T
p.Q2X	c.663G>C p.Gln221His
c.525C>G p.Asp175Glu	c.680G>A p.R227Q
p.D313Y	c.802-30_802-29del2
c.1025G>A p.R342Q	c.803 T>C p.Leu268Ser
p.R356W	c.805G>A p.Val269Met
c.857T>C p.Leu286Pro	IVS5+3 A>G
c.352 T>C p.R118C	c.1000-22 C>T
c.194+1G>A	

De acordo com a localização das variantes no gene *GLA* podemos observar que 379 indivíduos dispunham dessa informação sendo que 122 indivíduos tinham a variante no éxon 2, 80 indivíduos no éxon 6, 71 indivíduos no éxon 3, 49 indivíduos no éxon 7, 28 indivíduos no éxon 5, 9 indivíduos no éxon 1 e íntron 5, 3 indivíduos no éxon 4 e íntron 1 e 2 e 2 indivíduos não tinham informação da localização da variante (tabela 12). Vale ressaltar que entre as cinco variantes mais frequentes no estudo, a c.376A>G p.Ser126Gly e a c.1102G>A p.Ala368Thr localizam-se no éxon 3 e 7 respectivamente e esses locais estão associados a acometimentos mais graves na DF.

Tabela 11 - Distribuição das variantes na amostra

Variantes	Número de indivíduos com variante	%
c.352C>T p.Arg118Cys	95	23,3
c.376A>G p.Ser126Gly	50	12,3
c.1102G>A p.Ala368Thr	30	7,4
c.937G>T p.Asp313Tyr	30	7,4
c.870G>C p.Met290Ile	28	6,9
c.683A>G p.Asn228Ser	17	4,2
p.R118C	11	2,7
c.1025G>A p.Arg342Gln	11	2,7
c.679C>T p.Arg227*	8	2,0
c.865A>G p.Ile289Val	8	2,0
c.427G>A p.Ala143Thr	7	1,7
c.801+3A>G	7	1,7
c.870G>A p.Met290Ile	6	1,5
c.352C>T p.R118C	6	1,5
c.337T>C p.F113L	6	1,5
c.424T>C p.Cys142Arg	6	1,5
p.Q2X	6	1,5
c.525C>G p.Asp175Glu	5	1,2
p.D313Y	5	1,2
c.1025G>A p.R342Q	4	1,0
p.R356W	4	1,0
c.857T>C p.Leu286Pro	4	1,0
c.352 T>C p.R118C	3	0,7
c.194+1G>A	3	0,7
c.370-1G>T	3	0,7
c.931C>T p.Leu311Phe	3	0,7
p. C202y	3	0,7
c.877C>T p.P293S	2	0,5
c.1067G>A p.Arg356Gln	2	0,5
c.1117G>A p.Gly373Ser	2	0,5
c.1A>G p.Met1?	2	0,5
c.937G>T p.D313Y	1	0,2
c.376A>G p.S136G	1	0,2
c.395G>A p.Gly132Glu	1	0,2
c.801+36G>A	1	0,2
c.1088G>A p.Arg363His	1	0,2
c.-12 G>A	1	0,2
c.334C>T p.R112C	1	0,2
c.413delG p.G138Efs*27	1	0,2
c.419A>C p.K140T	1	0,2
c.663G>C p.Gln221His	1	0,2
c.680G>A p.R227Q	1	0,2
c.802-30_802-29del2	1	0,2
c.803 T>C p.Leu268Ser	1	0,2
c.805G>A p.Val269Met	1	0,2
IVS5+3 A>G	1	0,2
c.1000-22 C>T	1	0,2

Total de 393 indivíduos, % = porcentagem

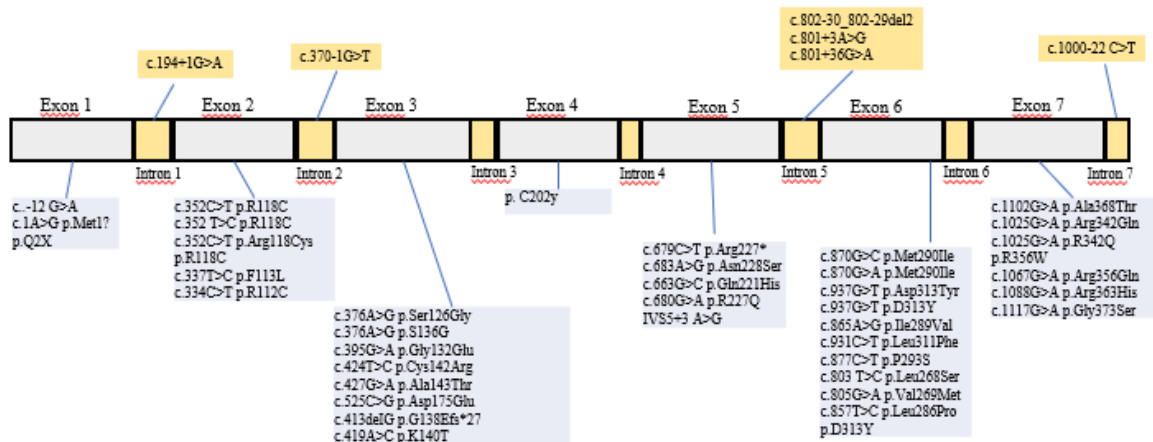
Tabela 12 - Distribuição das variantes por localização no gene

Variantes	Total	% total	Localização	% localização
p.Q2X	6	1,6	Exon 1	66,7
c.1A>G p.Met1?	2	0,5	Exon 1	22,2
c.-12 G>A	1	0,3	Exon 1	11,1
c.352C>T p.Arg118Cys	95	25,1	Exon 2	77,9
p.R118C	11	2,9	Exon 2	9,0
c.352C>T p.R118C	6	1,6	Exon 2	4,9
c.337T>C p.F113L	6	1,6	Exon 2	4,9
c.352 T>C p.R118C	3	0,8	Exon 2	2,5
c.334C>T p.R112C	1	0,3	Exon 2	0,8
c.376A>G p.Ser126Gly	49	12,9	Exon 3	69,0
c.427G>A p.Ala143Thr	7	1,8	Exon 3	9,9
c.424T>C p.Cys142Arg	6	1,6	Exon 3	8,5
c.525C>G p.Asp175Glu	5	1,3	Exon 3	7,0
c.376A>G p.S136G	1	0,3	Exon 3	1,4
c.395G>A p.Gly132Glu	1	0,3	Exon 3	1,4
c.413delG p.G138Efs*27	1	0,3	Exon 3	1,4
c.419A>C p.K140T	1	0,3	Exon 3	1,4
p. C202y	3	0,8	Exon 4	100,0
c.683A>G p.Asn228Ser	17	4,5	Exon 5	60,7
c.679C>T p.Arg227*	8	2,1	Exon 5	28,6
c.663G>C p.Gln221His	1	0,3	Exon 5	3,6
c.680G>A p.R227Q	1	0,3	Exon 5	3,6
IVS5+3 A>G	1	0,3	Exon 5	3,6
c.937G>T p.Asp313Tyr	23	6,1	Exon 6	28,8
c.870G>C p.Met290Ile	26	6,9	Exon 6	32,5
c.865A>G p.Ile289Val	8	2,1	Exon 6	10,0
c.870G>A p.Met290Ile	6	1,6	Exon 6	7,5
p.D313Y	5	1,3	Exon 6	6,3
c.857T>C p.Leu286Pro	4	1,1	Exon 6	5,0
c.931C>T p.Leu311Phe	3	0,8	Exon 6	3,8
c.877C>T p.P293S	2	0,5	Exon 6	2,5
c.937G>T p.D313Y	1	0,3	Exon 6	1,3
c.803 T>C p.Leu268Ser	1	0,3	Exon 6	1,3
c.805G>A p.Val269Met	1	0,3	Exon 6	1,3
c.1102G>A p.Ala368Thr	27	7,1	Exon 7	51,0
c.1025G>A p.Arg342Gln	11	2,9	Exon 7	22,4
c.1025G>A p.R342Q	4	1,1	Exon 7	8,2
p.R356W	4	1,1	Exon 7	8,2
c.1067G>A p.Arg356Gln	2	0,5	Exon 7	4,1
c.1117G>A p.Gly373Ser	2	0,5	Exon 7	4,1
c.1088G>A p.Arg363His	1	0,3	Exon 7	2,0
c.194+1G>A	3	0,8	Intron 1	100,0
c.370-1G>T	3	0,8	Intron 2	100,0
c.801+3A>G	7	1,8	Intron 5	77,8
c.801+36G>A	1	0,3	Intron 5	11,1
c.802-30_802-29del2	1	0,3	Intron 5	11,1
c.1102G>A p.Ala368Thr	2	0,5	Nt	100,0

Nt = não tem informação, % = porcentagem

Ainda em relação à localização das variantes encontradas no estudo, observamos uma predominância das variantes em éxon, (aproximadamente 88%) e seis variantes em íntron (aproximadamente 12%) (figura 13).

Figura 13 - Localização das variantes encontradas no estudo no gene *GLA*



Fonte: Elaborado pelo autor (2022).

Na tabela 13, apresentamos a distribuição das variantes por sexo e observamos maior prevalência das variantes no sexo feminino. Poucas variantes estiveram um acometimento maior no sexo masculino.

Na tabela 14, mostramos a distribuição das variantes por faixa etária. A população com presença de variante se concentra na faixa etária dos 36 até os 65 anos, englobando mais de 50% da população positiva nesta faixa etária.

Descrevemos ainda, as variantes de acordo com o tipo de acometimento nos cromossomas (heterozigótica ou hemizigótica) separados por variante. Podemos observar que a variante heterozigótica estava presente em 242 indivíduos (64%) e a hemizigótica em 132 (35%) (tabela 15).

Tabela 13 - Distribuição das variantes por sexo

Variantes	Total		Homens		Mulheres	
	N	%	N	%	N	%
c.352C>T p.Arg118Cys	95	23,3	29	20,6	66	24,7
c.376A>G p.Ser126Gly	50	12,3	16	11,3	34	12,7
c.937G>T p.Asp313Tyr	30	7,4	8	5,7	22	8,2
c.1102G>A p.Ala368Thr	30	7,4	11	7,8	19	7,1
c.870G>C p.Met290Ile	28	6,9	12	8,5	16	6,0
c.683A>G p.Asn228Ser	17	4,2	7	5,0	10	3,7
Não tem exame na base	16	3,9	2	1,4	14	5,2
p.R118C	11	2,7	2	1,4	9	3,4
c.1025G>A p.Arg342Gln	11	2,7	6	4,3	5	1,9
c.679C>T p.Arg227*	8	2,0	5	3,5	3	1,1
c.865A>G p.Ile289Val	8	2,0	1	,7	7	2,6
Falha ao carregar	8	2,0	2	1,4	6	2,2
c.427G>A p.Ala143Thr	7	1,7	3	2,1	4	1,5
c.801+3A>G	7	1,7	3	2,1	4	1,5
c.870G>A p.Met290Ile	6	1,5	2	1,4	4	1,5
c.352C>T p.R118C	6	1,5	3	2,1	3	1,1
c.337T>C p.F113L	6	1,5	1	,7	5	1,9
c.424T>C p.Cys142Arg	6	1,5	3	2,1	3	1,1
p.Q2X	6	1,5	1	,7	5	1,9
c.525C>G p.Asp175Glu	5	1,2	1	,7	4	1,5
p.D313Y	5	1,2	2	1,4	3	1,1
c.1025G>A p.R342Q	4	1,0	1	,7	3	1,1
p.R356W	4	1,0			4	1,5
c.857T>C p.Leu286Pro	4	1,0	1	,7	3	1,1
c.352 T>C p.R118C	3	,7	2	1,4	1	,4
c.194+1G>A	3	,7			3	1,1
c.370-1G>T	3	,7			3	1,1
c.931C>T p.Leu311Phe	3	,7	2	1,4	1	,4
p.C202y	3	,7	1	,7	2	,7
c.877C>T p.P293S	2	,5	1	,7	1	,4
c.1067G>A p.Arg356Gln	2	,5	1	,7	1	,4
c.1117G>A p.Gly373Ser	2	,5	2	1,4		
c.1A>G p.Met1?	2	,5	2	1,4		
c.937G>T p.D313Y	1	,2			1	,4
c.376A>G p.S136G	1	,2			1	,4
c.395G>A p.Gly132Glu	1	,2	1	,7		
c.801+36G>A	1	,2			1	,4
c.1088G>A p.Arg363His	1	,2	1	,7		
c.-12 G>A	1	,2	1	,7		
c.334C>T p.R112C	1	,2	1	,7		
c.413deIG / p.G138Efs*27	1	,2			1	,4
c.419A>C p.K140T	1	,2	1	,7		
c.663G>C p.Gln221His	1	,2	1	,7		
c.680G>A p.R227Q	1	,2	1	,7		
c.802-30_802-29del2	1	,2			1	,4
c.803 T>C p.Leu268Ser	1	,2			1	,4
c.805G>A p.Val269Met	1	,2			1	,4
IVS5+3 A>G.	1	,2	1	,7		
c.1000-22 C>T	1	,2	1	,7		
Sem resposta	1	,2	1	,7		
Base	408	100,0	141	100,0	267	100,0

N = número absoluto, % = porcentagem

Tabela 14 - Distribuição das variantes por faixa etária

Variantes	Total		0 a 20 anos		21 a 35 anos		36 a 49 anos		50 a 65 anos		Mais de 65 anos	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
c.801+3A>G	7	1,7	2	3,8	2	2,2	3	2,7				
c.870G>A p.Met290Ile	6	1,5	1	1,9			1	,9	3	2,9	1	2,0
c.352C>T p.R118C	6	1,5	1	1,9	1	1,1	1	,9	2	2,0	1	2,0
c.337T>C p.F113L	6	1,5			2	2,2	2	1,8	1	1,0	1	2,0
c.424T>C p.Cys142Arg p.Q2X	6	1,5	1	1,9	1	1,1	1	,9	2	2,0	1	2,0
c.525C>G p.Asp175Glu	6	1,5			2	2,2	2	1,8	1	1,0	1	2,0
p.D313Y	5	1,2			2	2,2			3	2,9		
c.1025G>A p.R342Q	5	1,2			2	2,2	1	,9	1	1,0	1	2,0
p.R356W	4	1,0					3	2,7			1	2,0
c.857T>C p.Leu286Pro	4	1,0	2	3,8	2	2,2						
c.352 T>C p.R118C	4	1,0					1	,9	1	1,0	2	4,1
c.194+1G>A	3	,7					2	1,8	1	1,0		
c.370-1G>T	3	,7	1	1,9	2	2,2						
c.931C>T p.Leu311Phe	3	,7			2	2,2			1	1,0		
p. C202y	3	,7	1	1,9			2	1,8				
c.877C>T p.P293S	3	,7			1	1,1			1	1,0	1	2,0
c.1067G>A p.Arg356Gln	2	,5			1	1,1			1	1,0		
c.1117G>A p.Gly373Ser	2	,5			2	2,2						
c.1A>G p.Met1?	2	,5					1	,9	1	1,0		
c.937G>T p.D313Y	2	,5					1	,9				
c.376A>G p.S136G	1	,2										
c.395G>A p.Gly132Glu	1	,2							1	1,0		
c.801+36G>A	1	,2							1	1,0		
c.1088G>A p.Arg363His	1	,2							1	1,0		
c.-12 G>A	1	,2							1	1,0		
c.334C>T p.R112C	1	,2			1	1,1						
c.413delG / p.G138Efs*27	1	,2			1	1,1						
c.419A>C p.K140T	1	,2			1	1,1						
c.663G>C p.Gln221His	1	,2									1	2,0
c.680G>A p.R227Q	1	,2					1	,9				
c.802-30_802-29del2	1	,2							1	1,0		
c.803 T>C p.Leu268Ser	1	,2					1	,9				
c.805G>A p.Val269Met	1	,2							1	1,0		
IVS5+3 A>G.	1	,2							1	1,0		
c.1000-22 C>T	1	,2							1	1,0		
Sem resposta	1	,2							1	1,0		
Base	408	100	52	100	93	100	112	100	102	100	49	100

N = número absoluto, % = porcentagem

Tabela 15 – Distribuição das variantes por hemizigótica ou heterozigótica

Variantes	Total		Hemizigótica		Heterozigótica	
	N	%	N	%	N	%
c.870G>C p.Met290Ile	28	7,5	12	9,	16	6,6
c.870G>A p.Met290Ile	6	1,6	2	1,5	4	1,7
c.937G>T p.Asp313Tyr	30	8,0	8	6,1	22	9,1
c.937G>T p.D313Y	1	,3			1	,4
c.1102G>A p.Ala368Thr	28	7,5	11	8,3	17	7,0
c.352C>T p.R118C	6	1,6	3	2,3	3	1,2
c.352 T>C p.R118C	3	,8	2	1,5	1	,4
c.352C>T p.Arg118Cys	93	24,9	28	21,2	65	26,9
p.R118C	11	2,9	2	1,5	9	3,7
c.376A>G p.Ser126Gly	50	13,4	15	11,4	35	14,5
c.376A>G p.S136G	1	,3			1	,4
c.395G>A p.Gly132Glu	1	,3	1	,8		
c.1025G>A p.Arg342Gln	11	2,9	5	3,8	6	2,5
c.1025G>A p.R342Q	3	,8	1	,8	2	,8
c.679C>T p.Arg227*	7	1,9	5	3,8	2	,8
c.683A>G p.Asn228Ser	17	4,5	7	5,3	10	4,1
c.865A>G p.Ile289Val	7	1,9	1	,8	6	2,5
c.337T>C p.F113L	6	1,6	1	,8	5	2,1
p.R356W	4	1,1			4	1,7
c.194+1G>A	3	,8			3	1,2
c.370-1G>T	3	,8			3	1,2
c.424T>C p.Cys142Arg	5	1,3	3	2,3	2	,8
c.427G>A p.Ala143Thr	7	1,9	3	2,3	4	1,7
c.525C>G p.Asp175Glu	5	1,3	1	,8	4	1,7
c.801+3A>G	7	1,9	2	1,5	5	2,1
c.801+36G>A	1	,3			1	,4
c.931C>T p.Leu311Phe	3	,8	2	1,5	1	,4
c.877C>T p.P293S	2	,5	1	,8	1	,4
c.1067G>A p.Arg356Gln	2	,5	1	,8	1	,4
c.1088G>A p.Arg363His	1	,3	1	,8		
c.-12 G>A	1	,3	1	,8		
c.1117G>A p.Gly373Ser	2	,5	2	1,5		
c.1A>G p.Met1?	2	,5	2	1,5		
c.334C>T p.R112C	1	,3	1	,8		
c.413delG / p.G138Efs*27	1	,3			1	,4
c.419A>C p.K140T	1	,3	1	,8		
c.663G>C p.Gln221His	1	,3	1	,8		
c.680G>A p.R227Q	1	,3	1	,8		
c.802-30_802-29del2	1	,3			1	,4
c.803 T>C p.Leu268Ser	1	,3			1	,4
c.805G>A p.Val269Met	1	,3			1	,4
c.857T>C p.Leu286Pro	4	1,1	1	,8	3	1,2
p.Q2X	5	1,3	1	,8	4	1,7
p.D313Y	5	1,3	2	1,5	3	1,2
p. C202y	3	,8	1	,8	2	,8
IVS5+3 A>G.	1	,3	1	,8		
c.1000-22 C>T	1	,3	1	,8		
Base	374	100,0	132	100,0	242	100,0

N = Número absoluto, % = porcentagem

#### 7.4 Análise descritiva da população com dosagem de Alfa Galactosidase A

A dosagem da enzima Alfa Gal A foi realizada em 120 homens, sendo alterada em 90% deles e normal nos outros 10% (tabela 16).

Tabela 16 – População com dosagem da enzima Alfa Galactosidase A

Dosagem Alfa Gal A (homens)	N	%
Diminuído	108	90,0
Normal	12	10,0
Base	120	100,0

N = número absoluto, % = porcentagem

Em relação à população com dosagem da enzima Alfa Gal A e faixa etária, observamos que a faixa etária com maior percentual de alteração enzimática foi dos 36 aos 65 anos (tabela 17).

Tabela 17 – População com dosagem da enzima Alfa Galactosidase A e faixa etária

Alfa Gal A	Total	0 a 20 anos	21 a 35 anos	36 a 49 anos	50 a 65 anos	Mais de 65 anos	
Diminuído	N	108	15	20	34	27	12
	%	90,0	78,9	83,3	94,4	93,1	100,0
Normal	N	12	4	4	2	2	
	%	10,0	21,1	16,7	5,6	6,9	
Base	N	120	19	24	36	29	12
	%	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0

N = Número absoluto, % = porcentagem

Comparando a dosagem enzimática da Alfa Gal A diminuída e normal com as variantes, duas variantes se destacaram: a c.352C>T p.Arg118Cys e a c.870G>C p.Met290Ile onde todos os homens afetados apresentaram a dosagem diminuída. Das 47 variantes encontradas no estudo, 31 variantes apresentaram a Alfa Gal diminuída (tabela 18). Observa-se que nessa tabela de número 18, o total de indivíduos com dosagem da enzima é de 122, isso aconteceu devido ao fato de um mesmo indivíduo apresentar duas variantes.



Tabela 18 – População com dosagem da enzima Alfa Galactosidase A e variante

Variantes	Categoria da Alfa Galactosidase A		Total
	Diminuído	Normal	
c.870G>C p.Met290Ile	12	0	12
c.352C>T p.Arg118Cys	27	0	27
c.376A>G p.Ser126Gly	9	6	15
c.870G>A p.Met290Ile	2	0	2
c.352C>T p.R118C	3	0	3
c.352 T>C p.R118C	1	0	1
c.395G>A p.Gly132Glu	1	0	1
c.1025G>A p.Arg342Gln	4	0	4
c.1025G>A p.R342Q	1	0	1
c.679C>T p.Arg227*	5	0	5
c.683A>G p.Asn228Ser	7	0	7
c.865A>G p.Ile289Val	1	0	1
c.337T>C p.F113L	1	0	1
c.424T>C p.Cys142Arg	3	0	3
c.427G>A p.Ala143Thr	3	0	3
c.801+3A>G	2	0	2
c.931C>T p.Leu311Phe	2	0	2
c.877C>T p.P293S	1	0	1
c.1067G>A p.Arg356Gln	1	0	1
c.1088G>A p.Arg363His	1	0	1
c.-12 G>A	1	0	1
c.1117G>A p.Gly373Ser	2	0	2
c.1A>G p.Met1?	2	0	2
c.334C>T p.R112C	1	0	1
c.419A>C p.K140T	1	0	1
c.663G>C p.Gln221His	1	0	1
c.680G>A p.R227Q	1	0	1
c.857T>C p.Leu286Pro	1	0	1
c.1000-22 C>T	1	0	1
Sem resposta	1	0	1
c.937G>T p.Asp313Tyr	7	1	8
c.1102G>A p.Ala368Thr	4	4	8
c.525C>G p.Asp175Glu	0	1	1
Total	110	12	122

### 7.5 Análise descritiva da população com dosagem de Lyso-Gb3

Em relação à população com dosagem do Lyso-Gb3, houve 320 indivíduos com esse exame realizado, e desses, 27,5% aumentado e 72,5% com exame na faixa da normalidade. Em relação ao sexo e dosagem do Lyso-Gb3, dos 320 indivíduos, 116 eram homens e 204 mulheres. Dos homens, 32,8% apresentaram a dosagem aumentada e nas mulheres, 24,5% (tabela 19).

A faixa etária da população com dosagem de Lyso-Gb3 se concentra na faixa de 21 anos a 65 anos. Os que tiveram a dosagem alterada também se concentram nessa mesma na faixa etária (tabela 20).

Tabela 19 - População por Lyso-Gb3 e sexo

Lyso-Gb3	Total		Homens		Mulheres	
	N	%	N	%	N	%
Aumentado	88	27,5	38	32,8	50	24,5
Normal	232	72,5	78	67,2	154	75,5
Base	320	100,0	116	100,0	204	100,0

N = número absoluto, % = porcentagem

Tabela 20 - População por Lyso-Gb3 e faixa etária

Lyso-Gb3	Total	0 a 20 anos	21 a 35 anos	36 a 49 anos	50 a 65 anos	+ de 65 anos	
Alterado	N	88	11	25	25	20	7
	%	27,5	22,9	34,7	30,1	26,0	17,5
Normal	N	232	37	47	58	57	33
	%	72,5	77,1	65,3	69,9	74,0	82,5
Base	N	320	48	72	83	77	40
	%	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0

N = Número absoluto, % = porcentagem

Na tabela 21 mostramos os dados de distribuição de 36 variantes de acordo com os 329 indivíduos que realizaram o exame de Lyso-Gb3, incluindo homens e mulheres, sendo que 237 indivíduos apresentaram a dosagem do Lyso-Gb3 normal e 92 indivíduos com a dosagem alterada. Lembrando que não foi dosado o Lyso-Gb3 de todos os indivíduos. E que categorizamos a variável em normal e alterado devido aos valores de referência serem diferentes.

Na tabela 22 podemos observar a distribuição das variantes de acordo com o Lyso-Gb3 alterado e normal em homens. Podemos observar que havia 117 homens (1 homem com duas variantes), 78 com Lyso-Gb3 normal e 39 alterado e 28 variantes diferentes dentro dessa população.

Na tabela 23 observamos a distribuição das variantes de acordo com o Lyso-Gb3 alterado e normal em mulheres. Portanto observamos que havia 212 mulheres (oito mulheres com duas variantes), 159 com Lyso-Gb3 normal e 53 alterado e 29 variantes diferentes dentro dessa população.

Tabela 21 - Variantes por Lyso-Gb3 alterado e normal

Variantes	Lyso-Gb3		
	Alterado	Normal	Total
c.870G>C p.Met290Ile	6	19	25
c.870G>A p.Met290Ile	1	5	6
c.937G>T p.Asp313Tyr	4	22	26
c.937G>T p.D313Y	1	0	1
c.1102G>A p.Ala368Thr	12	11	23
c.352C>T p.R118C	1	4	5
c.352C>T p.Arg118Cys	2	92	94
c.376A>G p.Ser126Gly	6	38	44
c.376A>G p.S136G	1	0	1
c.395G>A p.Gly132Glu	1	0	1
c.1025G>A p.Arg342Gln	10	0	10
c.1025G>A p.R342Q	2	0	2
c.679C>T p.Arg227*	8	0	8
c.683A>G p.Asn228Ser	0	17	17
c.865A>G p.Ile289Val	0	8	8
c.337T>C p.F113L	3	3	6
c.194+1G>A	3	0	3
c.370-1G>T	3	0	3
c.424T>C p.Cys142Arg	5	0	5
c.427G>A p.Ala143Thr	0	7	7
c.525C>G p.Asp175Glu	0	5	5
c.801+3A>G	7	0	7
c.801+36G>A	1	0	1
c.931C>T p.Leu311Phe	3	0	3
c.877C>T p.P293S	2	0	2
c.1067G>A p.Arg356Gln	0	2	2
c.1088G>A p.Arg363His	0	1	1
c.1A>G p.Met1?	2	0	2
c.334C>T p.R112C	1	0	1
c.413delG p.G138Efs*27	0	1	1
c.419A>C p.K140T	1	0	1
c.663G>C p.Gln221His	0	1	1
c.680G>A p.R227Q	1	0	1
c.802-30_802-29del2	1	0	1
c.805G>A p.Val269Met	0	1	1
c.857T>C p.Leu286Pro	4	0	4
Total	92	237	329

Tabela 22 – Relação das variantes com Lyso-Gb3 alterado e normal em homens

Variantes	Alterado	Normal	Total
c.870G>C p.Met290Ile	3	8	11
c.870G>A p.Met290Ile	0	2	2
c.937G>T p.Asp313Tyr	1	7	8
c.1102G>A p.Ala368Thr	3	5	8
c.352C>T p.R118C	1	2	3
c.352C>T p.Arg118Cys	1	28	29
c.376A>G p.Ser126Gly	2	11	13
c.395G>A p.Gly132Glu	1	0	1
c.1025G>A p.Arg342Gln	5	0	5
c.1025G>A p.R342Q	1	0	1
c.679C>T p.Arg227*	5	0	5
c.683A>G p.Asn228Ser	0	7	7
c.865A>G p.Ile289Val	0	1	1
c.337T>C p.F113L	1	0	1
c.424T>C p.Cys142Arg	3	0	3
c.427G>A p.Ala143Thr	0	3	3
c.525C>G p.Asp175Glu	0	1	1
c.801+3A>G	3	0	3
c.931C>T p.Leu311Phe	2	0	2
c.877C>T p.P293S	1	0	1
c.1067G>A p.Arg356Gln	0	1	1
c.1088G>A p.Arg363His	0	1	1
c.1A>G p.Met1?	2	0	2
c.334C>T p.R112C	1	0	1
c.419A>C p.K140T	1	0	1
c.663G>C p.Gln221His	0	1	1
c.680G>A p.R227Q	1	0	1
c.857T>C p.Leu286Pro	1	0	1
Total	39	78	117

Tabela 23 - Relação das variantes com Lyso-Gb3 alterado e normal em mulheres

Variantes	Lyso-Gb3 - Mulheres		
	Alterado	Normal	Total
c.870G>C p.Met290Ile	3	11	14
c.870G>A p.Met290Ile	1	3	4
c.937G>T p.Asp313Tyr	3	15	18
c.937G>T p.D313Y	1	0	1
c.1102G>A p.Ala368Thr	9	6	15
c.352C>T p.R118C	0	2	2
c.352C>T p.Arg118Cys	1	64	65
c.376A>G p.Ser126Gly	4	27	31
c.376A>G p.S136G	1	0	1
c.1025G>A p.Arg342Gln	5	0	5
c.1025G>A p.R342Q	1	0	1
c.679C>T p.Arg227*	3	0	3
c.683A>G p.Asn228Ser	0	10	10
c.865A>G p.Ile289Val	0	7	7
c.337T>C p.F113L	2	3	5
c.194+1G>A	3	0	3
c.370-1G>T	3	0	3
c.424T>C p.Cys142Arg	2	0	2
c.427G>A p.Ala143Thr	0	4	4
c.525C>G p.Asp175Glu	0	4	4
c.801+3A>G	4	0	4
c.801+36G>A	1	0	1
c.931C>T p.Leu311Phe	1	0	1
c.877C>T p.P293S	1	0	1
c.1067G>A p.Arg356Gln	0	1	1
c.413delG p.G138Efs*27	0	1	1
c.802-30_802-29del2	1	0	1
c.805G>A p.Val269Met	0	1	1
c.857T>C p.Leu286Pro	3	0	3
Total	53	159	212

### 7.6 Análise descritiva das cinco variantes mais frequentes

Dentre as variantes mais frequentes do estudo, a c.352C>T p.Arg118Cys esteve presente em 23,3% da população total, 17,6% na população com DRC e 25,8% nos familiares. Ela foi a mais frequente nos dois grupos. Já a variante c.376A>G p.Ser126Gly foi a segunda mais frequente com 12,3% no total, 3,2% nos pacientes com DRC e 16,3% nos familiares. Na tabela 24 estão destacadas as cinco variantes mais frequentes separadas por paciente com DRC e por familiar (tabela 24).

Tabela 24 – As cinco variantes mais frequentes por DRC e familiares

Variantes	Grupos					
	Total		DRC		Familiares	
	N	%	N	%	N	%
Outros	185	45,3	79	63,2	106	37,5
c.352C>T p.Arg118Cys	95	23,3	22	17,6	73	25,8
c.376A>G p.Ser126Gly	50	12,3	4	3,2	46	16,3
c.937G>T p.Asp313Tyr	30	7,4	11	8,8	19	6,7
c.1102G>A p.Ala368Thr	30	7,4	6	4,8	24	8,5
c.870G>C p.Met290Ile	28	6,9	5	4,0	23	8,1
Base	408	100	125	100	283	100

N = Número absoluto, % = porcentagem

O questionário aplicado ao paciente e a história clínica descrita no exame de teste genético, continham sinais e sintomas apresentados pelos suspeitos da DF. Para facilitar a descrição dos dados, agrupamos esses dados por sistema e pelos mais relacionados à DF de acordo com a literatura. Ficando então os sinais e sintomas agrupados dessa forma:

- Sintomas neurológicos periféricos - acroparestesias, anidrose, hipohidrose, intolerância ao calor e ao frio, dormência, dores, deficiência auditiva.
- Sintomas psiquiátricos - ansiedade, depressão, doenças psiquiátricas.
- Insuficiência renal - insuficiência renal, proteinúria, aumento da creatinina sérica, microalbuminúria.
- Neurológico sistema nervoso central - AVC ou AIT, AVE, tinnitus, hipoacusia, cefaleia.
- Hipertensão arterial - Hipertensão arterial.
- Cardíacos - arritmia cardíaca, HVE.
- Outros sintomas cardiovasculares - insuficiência cardíaca, cardiopatia dilatada.
- Córnea verticilata - Córnea verticilata.
- Outros - histórico familiar de Fabry, mutação familiar conhecida.
- Sem informação clínica - Sem informação clínica, sem informação, sem cópia do relatório.
- Transtornos gastrointestinais - Transtornos gastrointestinais.
- Angioqueratomas - angioqueratoma.
- Outros - infecção urinária recorrente, creatina quinase anormal, diminuição da carnitina plasmática, pele seca, histórico familiar de AVC, histórico familiar cardíaco, atrofia muscular.

Na tabela 25 destacamos os sinais e sintomas agrupados pelas cinco variantes mais frequentes. Os sinais e sintomas mais frequentes na população total com esses dados foram os neurológicos periféricos com 21,7%. Na variante mais frequente, a c.352C>T p.Arg118Cys, o sinal e sintoma prevalente também foi o neurológico periférico.

Tabela 25 – Sinais e sintomas agrupados pelas cinco variantes mais frequentes

Sinais e sintomas	Total		c.870G>C p.Met290Ile		c.937G>T p.Asp313Tyr		c.1102G>A p.Ala368Thr		c.352C>T p.Arg118Cys		c.376A>G p.Ser126Gly		Outros	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
	Outros Fabry	219	57,9	20	71,4	13	43,3	25	83,3	58	61,1	38	76,0	69
Sem informação clínica	89	23,5	8	28,6	6	20,0	2	6,7	14	14,7	6	12,0	55	35,5
Neurológicos periféricos	82	21,7	2	7,1	1	3,3	6	20,0	22	23,2	16	32,0	36	23,2
Insuficiência renal	66	17,5	1	3,6	10	33,3	7	23,3	18	18,9	4	8,0	28	18,1
Hipertensão	56	14,8	1	3,6	4	13,3	5	16,7	20	21,1	2	4,0	25	16,1
Sintomas psiquiátricos	52	13,8	1	3,6	3	10,0	4	13,3	7	7,4	9	18,0	29	18,7
Transtornos gastrointestinais	45	11,9	2	7,1	3	10,0	5	16,7	8	8,4	7	14,0	21	13,5
Cardíacos	38	10,1	2	7,1	4	13,3	7	23,3	3	3,2	6	12,0	16	10,3
Neurológico SNC	26	6,9			2	6,7	4	13,3	4	4,2	3	6,0	14	9,0
Angioqueratoma	23	6,1					3	10,0	1	1,1	4	8,0	15	9,7
Outros S. cardiovasculares	14	3,7			3	10,0			4	4,2	1	2,0	6	3,9
Outros	7	1,9							3	3,2			4	2,6
Córnea verticilata	5	1,3							1	1,1			4	2,6
Base	378	100	28	100	30	100	30	100	95	100	50	100	155	100

N = Número absoluto, % = porcentagem, SNC = sistema nervoso central, S. = sintomas

Aqui destacamos os sinais e sintomas agrupados nos pacientes com DRC pelas cinco variantes mais frequentes. Havia 117 pacientes com esses dados coletados. Os sinais e sintomas mais frequentes nessa população foi a hipertensão com 24,3%. Na variante mais frequente, a c.352C>T p.Arg118Cys, o sinal e sintoma prevalente também foi a hipertensão com 45,5% (tabela 26).

Tabela 26 – Sinais e sintomas nos pacientes com DRC pelas cinco variantes mais frequentes

Sinais e Sintomas agrupados	Variantes												Outros	
	Total		c.870G>C p.Met290Ile		c.937G>T p.Asp313Tyr		c.1102G>A p.Ala368Thr		c.352C>T p.Arg118Cys		c.376A>G p.Ser126Gly		N	%
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Sem informação clínica	48	44,9	3	60,0	3	27,3	1	16,7	2	9,1	2	50,0	38	62,3
Insuficiência renal	44	41,1	1	20,0	8	72,7	4	66,7	15	68,2			17	27,9
Hipertensão	26	24,3			4	36,4	3	50,0	10	45,5			10	16,4
Outros Fabry	18	16,8	2	40,0	1	9,1	3	50,0	4	18,2	2	50,0	6	9,8
Cardíacos	13	12,1	1	20,0	3	27,3	3	50,0	2	9,1			4	6,6
Neurológicos periféricos	11	10,3					2	33,3	4	18,2			5	8,2
Sintomas psiquiátricos	10	9,3			2	18,2	1	16,7	4	18,2			4	6,6
Transtornos gastrointestinais	10	9,3	1	20,0	1	9,1	2	33,3	3	13,6			3	4,9
Neurológico SNC	9	8,4			1	9,1	2	33,3	1	4,5			5	8,2
Outros S. cardiovasculares	8	7,5			2	18,2			4	18,2			2	3,3
Angioqueratoma	3	2,8					1	16,7					2	3,3
Córnea verticilata	1	,9											1	1,6
Outros	1	,9											1	1,6
Base	107	100	5	100	11	100	6	100	22	100	4	100	61	100

N = Número absoluto, % = porcentagem, SNC = sistema nervoso central, S. = sintoma

Na tabela 27, destacamos os sinais e sintomas agrupados nos familiares dos pacientes com DRC pelas cinco variantes mais frequentes. Havia 271 familiares com esses dados coletados. Os sinais e sintomas mais frequentes nessa população foram os sintomas neurológicos

periféricos com 26,2%. Na variante mais frequente, a c.352C>T p.Arg118Cys, o sinal e sintoma prevalente também foram os sintomas neurológicos periféricos com 24,7%.

Tabela 27 - Sinais e sintomas nos familiares pelas cinco variantes mais frequentes

Sinais e sintomas Agrupados	Variantes													
	Total		c.870G>C p.Met290Ile		c.937G>T p.Asp313Tyr		c.1102G>A p.Ala368Thr		c.352C>T p.Arg118Cys		c.376A>G p.Ser126Gly		Outros	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Outros Fabry	201	74,2	18	78,3	12	63,2	22	91,7	54	74,0	36	78,3	63	67,0
Neurológicos periféricos	71	26,2	2	8,7	1	5,3	4	16,7	18	24,47	16	34,8	31	33,0
Sintomas psiquiátricos	42	15,5	1	4,3	1	5,3	3	12,5	3	4,1	9	19,6	25	26,6
Sem informação clínica	41	15,1	5	21,7	3	15,8	1	4,2	12	16,4	4	8,7	17	18,1
Transtornos gastrointestinais	35	12,9	1	4,3	2	10,5	3	12,5	5	6,8	7	15,2	18	19,1
Hipertensão	30	11,1	1	4,3			2	8,3	10	13,7	2	4,3	15	16,0
Cardíacos	25	9,2	1	4,3	1	5,3	4	16,7	1	1,4	6	13,0	12	12,8
Insuficiência renal	22	8,1			2	10,5	3	12,5	3	4,1	4	8,7	11	11,7
Angioqueratoma	20	7,4					2	8,3	1	1,4	4	8,7	13	13,8
Neurológico SNC	17	6,3			1	5,3	2	8,3	3	4,1	3	6,5	9	9,6
Outros S. cardiovasculares	6	2,2			1	5,3					1	2,2	4	4,3
Outros	6	2,2							3	4,1			3	3,2
Córnea verticilata	4	1,5							1	1,4			3	3,2
Base	271	100	23	100	19	100	24	100	73	100	46	100	94	100

N = Número absoluto, % = porcentagem, SNC = sistema nervoso central, S. = sintoma

### 7.7 Análise descritiva dos sinais e sintomas agrupados

Em relação aos sinais e sintomas agrupados pela localização das variantes, observamos que a maioria está localizado no éxon 2 seguido do éxon 6 sendo mais prevalente os sinais e sintomas neurológicos periféricos e transtornos gastrintestinais (tabela 28).

Analizamos os sinais e sintomas pela dosagem da Alfa Gal A e observamos que 119 indivíduos apresentaram a dosagem da Alfa Gal A e sinais e sintomas, sendo, a insuficiência renal e os sintomas neurológicos periféricos os mais prevalentes. Dentre os que tiveram a dosagem da Alfa Gal A diminuída, a insuficiência renal e os sintomas neurológicos periféricos permaneceram como os mais prevalentes (tabela 29).

Com relação à dosagem do Lyso-Gb3, podemos observar que dos 319 indivíduos que possuíam informações sobre sinais e sintomas, 231 deles apresentavam Lyso-Gb3 normal e 88 alterado. Os sinais e sintomas que mais apresentaram dosagem alterada foram os neurológicos periféricos com 30,7% (tabela30).



Tabela 28 – Sinais e sintomas agrupados por localização das variantes

Sinais e sintomas		Total	Localização das variantes										
			Exon 1	Exon 2	Exon 3	Exon 4	Exon 5	Exon 6	Exon 7	Intron 1	Intron 2	Intron 5	Não tem
Outros Fabry	Na	215	2	66	46		14	42	32	3	2	6	2
	%	57,5	22,2	55,0	64,8		51,9	53,2	65,3	100,0	66,7	66,7	100,0
Sem informação clínica	Na	89	7	30	12	2	3	23	10			2	
	%	23,8	77,8	25,0	16,9	100,	11,1	29,1	20,4			22,2	
Neurológicos periféricos	Na	82	1	24	25		8	7	16			1	
	%	21,9	11,1	20,0	35,2		29,6	8,9	32,7			11,1	
Insuficiência renal	Na	66	1	19	10		7	15	12		1	1	
	%	17,6	11,1	15,8	14,1		25,9	19,0	24,5		33,3	11,1	
Hipertensão Arterial	Na	56		21	7		7	10	10			1	
	%	15,0		17,5	9,9		25,9	12,7	20,4			11,1	
Sintomas psiquiátricos	Na	52		8	16		9	8	10	1			
	%	13,9		6,7	22,5		33,3	10,1	20,4	33,3		1	
Transtornos gastrointestinais	Na	45		8	11		4	9	12			11,1	
	%	12,0		6,7	15,5		14,8	11,4	24,5			1	
Cardíacos	Na	38		4	9		1	9	14			11,1	
	%	10,2		3,3	12,7		3,7	11,4	28,6			1	
Neurológico SNC	Na	26		5	8		1	5	6			11,1	
	%	7,0		4,2	11,3		3,7	6,3	12,2				
Angioqueratoma	Na	23		2	6		4	2	9				
	%	6,1		1,7	8,5		14,8	2,5	18,4				
Outros sintomas cardiovasculares	Na	14		4	3			5	1		1		
	%	3,7		3,3	4,2			6,3	2,0		33,3		
Outros	Na	7		3	2				1			1	
	%	1,9		2,5	2,8				2,0			11,1	
Córnea verticilata	Na	5		1	1				3				
	%	1,3		0,8	1,4				6,1				
Base	Na	374	9	120	71	2	27	79	49	3	3	9	
	%	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0

N = Número absoluto, % = porcentagem, SNC = sistema nervoso central

Tabela 29 – Sinais e sintomas agrupados por categoria da Alfa Galactosidase A

Sinais e Sintomas agrupados	Total		Categoria da Alfa Galactosidase A			
			Diminuído		Normal	
	N	%	N	%	N	%
Outros Fabry	74	62,2	63	58,9	11	91,7
Insuficiência renal	31	26,1	31	29,0		
Sintomas neurológicos periféricos	22	18,5	21	19,6	1	8,3
Hipertensão Arterial Sistêmica	20	16,8	20	18,7		
Sem informação clínica	17	14,3	17	15,9		
Sintomas psiquiátricos	12	10,1	12	11,2		
Neurológico sistema nervoso central	10	8,4	9	8,4	1	8,3
Angioqueratoma	9	7,6	9	8,4		
Cardíacos	8	6,7	8	7,5		
Transtornos gastrointestinais	8	6,7	8	7,5		
Outros sintomas cardiovasculares	4	3,4	4	3,7		
Outros	3	2,5	3	2,8		
Córnea verticilata	1	,8	1	,9		
Base	119	100	107	100	12	100

N = Número absoluto, % = porcentagem

Com relação aos sinais e sintomas entre familiares e os pacientes com DRC podemos

observar que não apresentavam informações clínicas da doença, 23,5% dessa população, 44,9% dos pacientes com DRC e 15,1% dos familiares. Com relação aos que apresentaram essas informações observamos que os pacientes com DRC apresentavam mais hipertensão (14,8%) e os familiares apresentavam mais sintomas neurológicos periféricos (26,2%) (tabela 31).

Tabela 30 – Sinais e sintomas agrupados por categoria do Lyso-Gb3

Sinais e sintomas Agrupados	Lyso-Gb3					
	Total		Alterado		Normal	
	N	%	N	%	N	%
Outros Fabry	204	63,9	62	70,5	142	61,5
Sintomas neurológicos periféricos	76	23,8	27	30,7	49	21,2
Insuficiência renal	62	19,4	17	19,3	45	19,5
Hipertensão	53	16,6	13	14,8	40	17,3
Sintomas psiquiátricos	46	14,4	19	21,6	27	11,7
Sem informação clínica	46	14,4	13	14,8	33	14,3
Transtornos gastrointestinais	41	12,9	15	17,0	26	11,3
Cardíacos	33	10,3	11	12,5	22	9,5
Neurológico sistema nervoso central	22	6,9	9	10,2	13	5,6
Angioqueratoma	19	6,0	14	15,9	5	2,2
Outros sintomas cardiovasculares	13	4,1	3	3,4	10	4,3
Outros	6	1,9	3	3,4	3	1,3
Córnea verticilata	4	1,3	2	2,3	2	,9
Base	319	100	88	100	231	100

N = Número absoluto, % = porcentagem

Tabela 31 - Sinais e sintomas agrupados por DRC e familiares

Sinais e Sintomas agrupados	Total		DRC		Familiares	
	N	%	N	%	N	%
Outros Fabry	219	57,9	18	16,8	201	74,2
Sem informação clínica	89	23,5	48	44,9	41	15,1
Sintomas neurológicos periféricos	82	21,7	11	10,3	71	26,2
Insuficiência renal	66	17,5	44	41,1	22	8,1
Hipertensão	56	14,8	26	24,3	30	11,1
Sintomas psiquiátricos	52	13,8	10	9,3	42	15,5
Transtornos gastrointestinais	45	11,9	10	9,3	35	12,9
Cardíacos	38	10,1	13	12,1	25	9,2
Neurológico do SNC	26	6,9	9	8,4	17	6,3
Angioqueratoma	23	6,1	3	2,8	20	7,4
Outros sintomas cardiovasculares	14	3,7	8	7,5	6	2,2
Outros	7	1,9	1	,9	6	2,2
Córnea verticilata	5	1,3	1	,9	4	1,5
Base	378	100	107	100	271	100

N = Número absoluto, % = porcentagem, SNC = sistema nervoso central

## 7.8 Análise descritiva dos grupos de familiares

Analizamos os dados de frequência das variantes por família. Encontramos 132 grupos de familiares. A variante c.352C>T p.Arg118Cys também foi a mais frequente nos grupos de familiares com 18,2%, seguido da c.937G>T p.Asp313Tyr com 9,1% (tabela32).

Tabela 32 - Frequência das variantes por famílias

Variantes	Frequência	Porcentagem
c.352C>T p.Arg118Cys	24	18,2
c.937G>T p.Asp313Tyr	12	9,1
p.R118C	10	7,6
c.1102G>A p.Ala368Thr	9	6,8
c.870G>C p.Met290Ile	7	5,3
c.376A>G p.Ser126Gly	6	4,5
p.Q2X	6	4,5
c.352C>T p.R118C	4	3
c.352 T>C p.R118C	3	2,3
c.1025G>A p.Arg342Gln	3	2,3
c.683A>G p.Asn228Ser	3	2,3
p. C202y	3	2,3
c.870G>A p.Met290Ile	2	1,5
c.1025G>A p.R342Q	2	1,5
c.679C>T p.Arg227*	2	1,5
p.R356W	2	1,5
c.877C>T p.P293S	2	1,5
c.1117G>A p.Gly373Ser	2	1,5
p.D313Y	2	1,5
c.937G>T p.D313Y	1	0,8
c.376A>G p.S136G	1	0,8
c.395G>A p.Gly132Glu	1	0,8
c.865A>G p.Ile289Val	1	0,8
c.337T>C p.F113L	1	0,8
c.194+1G>A	1	0,8
c.370-1G>T	1	0,8
c.424T>C p.Cys142Arg	1	0,8
c.427G>A p.Ala143Thr	1	0,8
c.525C>G p.Asp175Glu	1	0,8
c.801+3A>G	1	0,8
c.801+36G>A	1	0,8
c.931C>T p.Leu311Phe	1	0,8
c.1067G>A p.Arg356Gln	1	0,8
c.1088G>A p.Arg363His	1	0,8
c.-12 G>A	1	0,8
c.1A>G p.Met1?	1	0,8
c.334C>T p.R112C	1	0,8
c.413delG p.G138Efs*27	1	0,8
c.419A>C p.K140T	1	0,8
c.663G>C p.Gln221His	1	0,8
c.680G>A p.R227Q	1	0,8
c.802-30_802-29del2	1	0,8
c.803 T>C p.Leu268Ser	1	0,8
c.805G>A p.Val269Met	1	0,8
c.857T>C p.Leu286Pro	1	0,8
IVS5+3 A>G.	1	0,8
c.1000-22 C>T	1	0,8
Total	132	100

Analisando a população por famílias encontramos quase sempre as mesmas variantes dentro da mesma família. Nos casos listados na tabela 33 observamos que 15 famílias compartilhavam variantes diferentes dentro dos membros da mesma família. A família nº 3 apresenta 20 membros com a variante c.352C>T p.Arg118Cys e um membro com a variante c.683A>G p.Asn228Ser. Na família nº 5 encontramos nove membros com a variante c.1025G>A p.Arg342Gln e três membros com a variante c.1025G>A p.R342Q. Na família nº 9, 11 membros compartilhavam a variante c.1102G>A p.Ala368Thr e um membro com a c.1025G>A R342Q. Nas famílias de nº 13 e nº 53 observamos que alguns indivíduos compartilhavam mais de uma variante (tabela 33).

Tabela 33 - Variante por membro das famílias

Famílias	Variantes por membro	Segunda variante
Família nº 3	20 - c.352C>T p.Arg118Cys	1 - c.683A>G p.Asn228Ser
Família nº 5	9 - c.1025G>A p.Arg342Gln	3 - c.1025G>A p.R342Q
Família nº 6	6 - c.352C>T p.Arg118Cys 2 - c.352C>T p.Arg118Cys e c.937G>T p.Asp313Tyr	1 - c.937G>T p.Asp313Tyr
Família nº 9	11 - c.1102G>A p.Ala368Thr	1 - c.1025G>A R342Q
Família nº 13	4 - c.857T>C p.Leu286Pro e c.937G>T p.Asp313Tyr	1 - c.937G>T p.Asp313Tyr
Família nº 17	4 - c.679C>T p.R227*	2 - c.1102G>A p.Ala368Thr
Família nº 23	8 - c.376A>G p.Ser126Gly	1 - c.376A>G p.S136G
Família nº 31	2 - c.870G>C p.Met290Ile	5 - c.870G>A p.Met290Ile
Família nº 32	3 - c.194+1G>A	1 - c.-12 G>A e c.1000-22 C>T
Família nº 39	1 - c.352 T>C p.R118C	1 - c.352C>T p.Arg118Cys
Família nº 40	7 - c.801+3A>G	1 - IVS5+3 A>G
Família nº 42	1 - c.352C>T p.R118C 1 - c.352 T>C p.R118C	1 - c.937G>T p.Asp313Tyr
Família nº 43	5 - c.352C>T p.Arg118Cys	1 - p.R118C
Família nº 50	1 - c.870G>A p.Met290Ile	1 - c.663G>C p.Gln221His
Família nº 53	1 membro tem 2 variantes c.352C>T p.Arg118Cys e c.937G>T p.Asp313Tyr	1 - c.937G>T p.Asp313Tyr

nº = número

Encontramos 334 indivíduos distribuídos em 53 grupos de familiares e 33 variantes diferentes compreendiam esse grupo. A variante c.352C>T p.Arg118Cys, que é mais frequente no estudo está presente em 25,1% desse grupo de familiares e a variante c.376A>G p.Ser126Gly, a segunda mais prevalente, em 14,7% (tabela 34).

Nesses 53 grupos de familiares a composição era de 19,2% da população, o que corresponde a duas famílias, composta de dois e seis membros, 1,9% desse grupo de familiares eram compostos de cinco famílias grandes que possuíam 10, 13, 15 21 e 28 membros (tabela 35).

Tabela 34 - Variante por grupo familiar

Variantes	Total	
	N	%
c.870G>C p.Met290Ile	25	7,5
c.870G>A p.Met290Ile	6	1,8
c.937G>T p.Asp313Tyr	24	7,2
c.1102G>A p.Ala368Thr	26	7,8
c.352C>T p.R118C	4	1,2
c.352 T>C p.R118C	2	,6
c.352C>T p.Arg118Cys	84	25,1
p.R118C	1	,3
c.376A>G p.Ser126Gly	49	14,7
c.376A>G p.S136G	1	,3
c.1025G>A p.Arg342Gln	9	2,7
c.1025G>A p.R342Q	4	1,2
c.679C>T p.Arg227*	8	2,4
c.683A>G p.Asn228Ser	16	4,8
c.865A>G p.Ile289Val	8	2,4
c.337T>C p.F113L	6	1,8
p.R356W	3	,9
c.194+1G>A	3	,9
c.370-1G>T	3	,9
c.424T>C p.Cys142Arg	6	1,8
c.427G>A p.Ala143Thr	7	2,1
c.525C>G p.Asp175Glu	5	1,5
c.801+3A>G	7	2,1
c.931C>T p.Leu311Phe	3	,9
c.1067G>A p.Arg356Gln	2	,6
c.-12 G>A	1	,3
c.1A>G p.Met1?	2	,6
c.419A>C p.K140T	1	,3
c.663G>C p.Gln221His	1	,3
c.857T>C p.Leu286Pro	4	1,2
p.D313Y	4	1,2
IVS5+3 A>G.	1	,3
c.1000-22 C>T	1	,3
Não tem exame na base	10	3,0
Falha ao carregar	7	2,1
Base	334	100

N = Número absoluto, % = porcentagem

Tabela 35 - Distribuição da população por grupos familiares

Porcentagens	Nº Famílias	Membros
19,2	2 famílias	6 membros – 2 membros
9,6	3 famílias	5 membros – 4 membros – 3 membros
7,7	1 família	8 membros
5,8	2 famílias	12 membros- 7 membros
3,8	1 família	9 membros
1,9	5 famílias	28 membros – 21 membros – 15 membros – 13 membros – 10 membros
0,2	1 família	Sem informações

Nº = número

Tabela 36 - Distribuição da população por grupo de familiar e Lyso-Gb3

Grupo familiar	Total		Lyso-Gb3			
			Alterado		Normal	
	N	%	N	%	N	%
1,00	2	,7	2	2,7		
2,00	27	9,4			27	12,7
3,00	21	7,3			21	9,9
4,00	7	2,4			7	3,3
5,00	9	3,1	9	12,2		
6,00	9	3,1			9	4,2
7,00	6	2,1			6	2,8
8,00	6	2,1	3	4,1	3	1,4
9,00	10	3,5	9	12,2	1	,5
10,00	11	3,8			11	5,2
11,00	15	5,2			15	7,1
12,00	6	2,1			6	2,8
13,00	5	1,7	4	5,4	1	,5
15,00	7	2,4			7	3,3
16,00	9	3,1			9	4,2
17,00	5	1,7	4	5,4	1	,5
18,00	3	1,0			3	1,4
19,00	5	1,7			5	2,4
20,00	6	2,1	1	1,4	5	2,4
22,00	12	4,2			12	5,7
23,00	7	2,4	5	6,8	2	,9
24,00	4	1,4			4	1,9
25,00	8	2,8			8	3,8
26,00	8	2,8			8	3,8
27,00	4	1,4	4	5,4		
28,00	1	,3	1	1,4		
29,00	1	,3			1	,5
30,00	6	2,1			6	2,8
31,00	7	2,4	1	1,4	6	2,8
32,00	3	1,0	3	4,1		
33,00	5	1,7	5	6,8		
35,00	4	1,4	3	4,1	1	,5
36,00	4	1,4	4	5,4		
37,00	3	1,0	3	4,1		
38,00	2	,7			2	,9
39,00	1	,3			1	,5
40,00	7	2,4	7	9,5		
41,00	3	1,0	1	1,4	2	,9
43,00	5	1,7			5	2,4
44,00	5	1,7			5	2,4
45,00	3	1,0	3	4,1		
46,00	2	,7	2	2,7		
47,00	2	,7			2	,9
48,00	2	,7			2	,9
49,00	2	,7			2	,9
50,00	2	,7			2	,9
51,00	1	,3			1	,5
52,00	1	,3			1	,5
53,00	2	,7			2	,9
Base	286	100	74	100	212	100

N = Número absoluto, % = porcentagem

Avaliando os 53 grupos de familiares pelo Lyso-Gb3 observamos que dos 286

indivíduos que realizaram esse exame, 74 deles apresentavam o exame alterado e 212 apresentavam o exame normal (tabela 36).

## 7.9 Análises Comparativas

Nas análises inferenciais iniciais foram incluídas, como um grupo, os indivíduos que não apresentavam informações sobre sinais e sintomas como o grupo denominado: sem informação clínica.

### 7.9.1 Análise comparativa do tipo de variante com outras variáveis

Na tabela 37 mostramos os dados do tipo de variante pela dosagem enzimática da Alfa Gal A e observamos que a população com esse exame e essa informação totalizou 119 indivíduos, sendo que 88,23% (105) dessa população apresentava a variante patogênica. Podemos observar também que 94 indivíduos (78,9% dessa população) apresentaram variantes patogênicas e dosagem enzimática diminuída e que 12 (10,08%) indivíduos apresentaram variantes incertas e dosagem enzimática diminuída.

Tabela 37 – Tipo de variante por Alfa galactosidase A

		Alfa galactosidase A				Total	
		Diminuído	%	Normal	%		
Tipo de variante	Patogênica	94	78,99	11	9,24	105	88,23
	Incerta	12	10,08	1	0,84	13	10,92
	Outras	1	0,84	0	0	1	0,84
Total		107	89,91	12	10,08	119	100

% = porcentagem

Nessa mesma comparação do tipo de variante pela dosagem enzimática da Alfa Gal A no Teste Qui-quadrado não observamos significância estatística (tabela 38).

Tabela 38 – Teste Qui-quadrado - tipo de variante por Alfa galactosidase A

	Valor	Df	Significância Sig. (2 lados)
Qui-quadrado de Pearson	,212	2	,899
Razão de verossimilhança	,319	2	,853
Associação Linear por Linear	,190	1	,663
N de Casos Válidos	119		

N = número

De acordo com o tipo de variante e Lyso-Gb3 podemos observar que do total de 320 indivíduos que realizaram esse exame, 198 indivíduos (61,87%) apresentaram Lyso-Gb3 alterado e a presença de variante patogênica e 34 indivíduos (14,7%) apresentavam variante com significado incerto e Lyso-Gb3 alterado (tabela 39).

Tabela 39 - Tipo de variante por Lyso-Gb3

Tipo de variante		Lyso-Gb3				Total	%
		Normal	%	Alterado	%		
Patogênica	Patogênica	84	26,25	198	61,87	282	88,12
	Incerta	1	0,31	34	10,62		
	Outras	3	0,93	0	0		
Total		88	27,5	232	72,5	320	100

% = porcentagem

Em relação ao nível de Lyso-Gb3 pelo tipo de variante houve significância estatística nos testes realizados (tabela 40).

Tabela 40 – Teste Qui-quadrado - tipo de variante por Lyso-Gb3

	Valor	Df	Significância Sig. (2 lados)
Qui-quadrado de Pearson	19,310	2	,000
Razão de verossimilhança	23,842	2	,000
Associação Linear por Linear	2,189	1	,139
N de Casos Válidos	320		

N = número

Na tabela 41 avaliamos os dados do tipo de variante com os sintomas neurológicos e podemos observar um total de 382 indivíduos com variantes sendo 90 (23,56%) desses com sintomas neurológicos e 292 (76,43%) sem sintomas neurológicos. Ainda em relação ao tipo de variante e sintomas neurológicos, 82 indivíduos (21,46%) apresentaram sintomas neurológicos e variante patogênica.

Tabela 41 - Tipo de variante por sintomas neurológicos

Tipo de variante		Sintomas neurológicos				Total	%
		Não	%	Sim	%		
Patogênica	Patogênica	246	64,39	82	21,46	328	85,86
	Incerta	32	8,37	7	1,83		
	Outras	14	3,66	1	0,26		
Total		292	76,43	90	23,56	382	100

% = porcentagem



Não houve significância estatística no teste Qui-quadrado do tipo de variante por sintomas neurológicos (tabela 42).

Tabela 42 – Teste Qui-quadrado - tipo de variante por sintomas neurológicos

	Valor	Df	Significância Sig. (2 lados)
Qui-quadrado de Pearson	3,436	2	,179
Razão de verossimilhança	4,164	2	,125
Associação Linear por Linear	3,370	1	,066
N de Casos Válidos	382		

N = número

Na população com sintomas cardiológicos e tipo de variante podemos observar 382 indivíduos no total sendo 66 (17,27%) com sintomas cardiológicos e variante patogênica, 304 indivíduos não apresentaram sintomas cardiológicos, isso corresponde a 79,58%. Já os que apresentaram os sintomas cardiológicos no total são 78 indivíduos correspondendo à 20,41% da população total mutada (tabela 43).

Tabela 43 - Tipo de variante por sintomas cardiológicos

Tipo de variante		Sintomas cardiológicos				Total	%
		Não	%	Sim	%		
Tipo de variante	Patogênica	262	68,58	66	17,27	328	85,86
	Incerta	28	7,32	11	2,87	39	10,20
	Outras	14	3,66	1	0,26	15	3,92
Total		304	79,58	78	20,41	382	100

% = porcentagem

Com relação ao tipo de variante e os sintomas cardiológicos no teste Qui-quadrado não observamos significância estatística (tabela 44).

Tabela 44 – Teste Qui-quadrado – tipo de variante por sintomas cardiológicos

	Valor	df	Significância Sig. (2 lados)
Qui-quadrado de Pearson	3,219	2	,200
Razão de verossimilhança	3,583	2	,167
Associação Linear por Linear	,084	1	,772
N de Casos Válidos	382		

N = número

Analisando o tipo de variante por sintomas gastrointestinais, observamos 328 indivíduos com variante patogênica (85,86%) sendo que 40 (10,47%) deles apresentaram também os sintomas gastrointestinais (tabela 45).

Tabela 45 - Tipo de variante por sintomas gastrointestinais

Tipo de variante		Sintomas Gastrointestinais				Total	%
		Não	%	Sim	%		
Tipo de variante	Patogênica	288	75,39	40	10,47	328	85,86
	Incerta	35	9,16	4	1,04	39	10,20
	Outras	14	3,66	1	0,26	15	3,92
Total		337	88,21	45	11,78	382	100

% = porcentagem

Não houve significância estatística entre o tipo de variante e os sintomas gastrointestinais no teste Qui-quadrado (tabela 46).

Tabela 46 – Teste Qui-quadrado - Tipo de variante por sintomas gastrointestinais

	Valor	Df	Significância Sig. (2 lados)
Qui-quadrado de Pearson	,519	2	,771
Razão de verossimilhança	,584	2	,747
Associação Linear por Linear	,502	1	,478
N de Casos Válidos	382		

N = número

Quando avaliamos o tipo de variante por sintomas renais, observamos que 276 (72,25%) indivíduos não apresentaram sintomas renais, mas apresentaram mutação patogênica. Apresentaram os sintomas renais, 66 indivíduos (17,27%) (tabela 47).

Tabela 47 - Tipo de variante por sintomas renais

Tipo de variante		Sintomas renais				Total	%
		Não	%	Sim	%		
Tipo de variante	Patogênica	276	72,25	52	13,61	328	85,86
	Incerta	26	6,80	13	3,40	39	10,20
	Outras	14	3,66	1	0,26	15	3,92
Total		316	82,72	66	17,27	382	100

% = porcentagem

No teste Qui-quadrado pelo tipo de variante por sintomas renais, encontramos significância estatística (tabela 48).

Tabela 48 - Teste Qui-quadrado – Tipo de variante por sintomas renais

	Valor	Df	Significância Sig. (2 lados)
Qui-quadrado de Pearson	8,681	2	,013
Razão de verossimilhança	7,816	2	,020
Associação Linear por Linear	,764	1	,382
N de Casos Válidos	382		

N = número

Com relação ao tipo de variante por outros sintomas encontramos 290 (75,91%) indivíduos com outros sintomas e variante patogênica (tabela 49).

Tabela 49 - Tipo de variante por outros sintomas

Tipo de variante	Patogênica	Outros sintomas				Total	%
		Não	%	Sim	%		
	Patogênica	38	9,94	290	75,91	328	85,86
	Incerta	13	3,40	26	6,80	39	10,20
	Outras	1	0,26	14	3,66	15	3,92
Total		52	13,61	330	86,38	382	100

% = porcentagem

Com relação ao teste Qui-quadrado e outros sintomas, encontramos significância estatística (tabela 50).

Tabela 50 - Teste Qui-quadrado - Tipo de variante por outros sintomas

	Valor	Df	Significância Sig. (2 lados)
Qui-quadrado de Pearson	14,660	2	,001
Razão de verossimilhança	11,745	2	,003
Associação Linear por Linear	3,082	1	,079
N de Casos Válidos	382		

N = número

A partir da tabela 51 foram **excluídos** das análises o grupo daqueles indivíduos que não apresentavam informações sobre sinais e sintomas. Os denominados como “sem informação clínica”.

Com relação à associação das variantes com os sintomas neurológicos, encontramos 299 indivíduos com variantes, sendo que 90 (30,10%) desses apresentavam os sintomas neurológicos e 82 (27,42%) deles apresentavam também variante patogênica (tabela 51).

Tabela 51 - Tipo de variante por sintomas neurológicos

Tipo de variante		Sintomas neurológicos				Total	%
		Não	%	Sim	%		
de variante	Patogênica	181	60,53	82	27,42	263	87,95
	Incerta	26	8,69	7	2,34	33	11,03
	Outras	2	0,66	1	0,33	3	1,00
Total		209	69,89	90	30,10	299	100

% = porcentagem

No teste Qui-quadrado pelo tipo de variante e por sintomas neurológicos não houve significância estatística nos testes realizados (tabela 52).

Tabela 52 – Teste Qui-quadrado – Tipo de variante por sintomas neurológicos

	Valor	Df	Significância Sig. (2 lados)
Qui-quadrado de Pearson	1,399	2	,497
Razão de verossimilhança	1,484	2	,476
Associação Linear por Linear	,890	1	,345
N de Casos Válidos	299		

N = número

Em relação ao tipo de variante por sintomas cardiológicos, observamos um total de 78 (26,08%) indivíduos com o sintoma e 66 (22,07%) desses, apresentavam variante patogênica (tabela 53).

Tabela 53 - Tipo de variante por sintomas cardiológicos

Tipo de variante		Sintomas cardiológicos				Total	%
		Não	%	Sim	%		
de variante	Patogênica	197	65,88	66	22,07	263	87,95
	Incerta	22	7,35	11	3,67	33	11,03
	Outras	2	0,66	1	0,33	3	1,00
Total		221	73,91	78	26,08	299	100

% = porcentagem

Em relação ao teste Qui-quadrado do tipo de variante por sintomas cardiológicos não foram observados significância estatística (tabela 54).

Em relação ao tipo de variante por sintomas gastrointestinais observamos um total 45 (15,05%) indivíduos com este sintoma, sendo que 40 (13,37%) deles apresentavam a variante patogênica (tabela 55).

Tabela 54 – Teste Qui-quadrado – Tipo de variante por sintomas cardiológicos

	Valor	Df	Significância Sig. (2 lados)
Qui-quadrado de Pearson	1,115	2	,573
Razão de verossimilhança	1,065	2	,587
Associação Linear por Linear	1,034	1	,309
N de Casos Válidos	299		

N = número

Tabela 55 - Tipo de variante por sintomas gastrointestinais

Tipo de variante	Patogênica	Sintomas Gastrointestinais				Total	%
		Não	%	Sim	%		
	Patogênica	223	74,58	40	13,37	263	87,95
	Incerta	29	9,69	4	1,33	33	11,03
	Outras	2	0,66	1	0,33	3	1,00
Total		254	84,94	45	15,05	299	100

% = porcentagem

Não observamos significância estatística no teste Qui-quadrado com o tipo de variante e sintomas gastrointestinais (tabela 56).

Tabela 56 – Teste Qui-quadrado – Tipo de variante e sintomas gastrointestinais

	Valor	df	Significância Sig. (2 lados)
Qui-quadrado de Pearson	1,011	2	,603
Razão de verossimilhança	,861	2	,650
Associação Linear por Linear	,003	1	,954
N de Casos Válidos	299		

N = número

Na população, onde analisamos o tipo de variante e os sintomas renais, observamos que 263 (87,95%) indivíduos apresentaram variante patogênica e 52 (17,39%) deles apresentaram sintomas renais. Observamos um total de 66 indivíduos com sintomas renais e portadores de algum tipo de variante da DF (tabela 57).

Tabela 57 - Tipo de variante por sintomas renais

Tipo de variante	Patogênica	Sintomas renais				Total	%
		Não	%	Sim	%		
	Patogênica	211	70,56	52	17,39	263	87,95
	Incerta	20	6,68	13	4,34	33	11,03
	Outras	2	0,66	1	0,33	3	1,00
Total		233	77,92	66	22,07	299	100

% porcentagem

Nessa mesma população da tabela 57 realizamos o teste Qui-quadrado e observamos significância estatística entre as variáveis (tabela 58).

Tabela 58 – Teste Qui-quadrado – Tipo de variante por sintomas renais

	Valor	df	Significância Sig. (2 lados)
Qui-quadrado de Pearson	6,786	2	,034
Razão de verossimilhança	6,037	2	,049
Associação Linear por Linear	5,930	1	,015
N de Casos Válidos	299		

N = número

Na análise do tipo de variante por outros sintomas, observamos que 225 (75,25%) indivíduos apresentaram outros sintomas e variante patogênica. Observamos também que 263 (87,95%) indivíduos apresentaram variante patogênica sem associação com esses sintomas (tabela 59).

Tabela 59 - Tipo de variante por outros sintomas

Tipo de variante	Patogênica	Outros sintomas				Total	%
		Não	%	Sim	%		
	Patogênica	38	12,70	225	75,25	263	87,95
	Incerta	13	4,34	20	6,68	33	11,03
	Outras	1	0,33	2	0,66	3	1,00
Total		52	17,39	247	82,60	299	100

% = porcentagem

Realizando o teste do Qui-quadrado com o tipo de variante por outros sintomas, observamos significância estatística (tabela 60).

Tabela 60 – Teste Qui-quadrado – Tipo de variante por outros sintomas

	Valor	df	Significância Sig. (2 lados)
Qui-quadrado de Pearson	13,236	2	,001
Razão de verossimilhança	10,976	2	,004
Associação Linear por Linear	11,737	1	,001
N de Casos Válidos	299		

N = número

### 7.9.2 Análise comparativa do sexo com outras variáveis

Analizamos a população com a presença de variantes comparativamente em relação ao sexo e os sinais e sintomas apresentados. Inicialmente avaliamos os sintomas neurológicos e

podemos observar que do total de 325 indivíduos mutados e com algum tipo de sintomas, 28 (8,61%) eram homens e apresentaram sintomas neurológicos, 62 (19,07%) mulheres com sintomas neurológicos, totalizando 90 indivíduos com sintomas neurológicos (tabela 61).

Tabela 61 – Porcentagem dos sintomas neurológicos *versus* sexo

		Sintomas neurológicos				Total	%
		Não	%	Sim	%		
Sexo	Homens	90	27,69	28	8,61	118	36,30
	Mulheres	145	44,61	62	19,07	207	63,69
Total		235	72,30	90	27,69	325	100

% = porcentagem

Com relação ao teste Qui-quadrado por sintomas neurológicos e sexo não observamos significância estatística (tabela 62).

Tabela 62 – Teste Qui-quadrado – Sexo *versus* sintomas neurológicos

	Valor	Df	Significância Sig. (2 lados)
Qui-quadrado de Pearson	1,453	1	,228
Correção de continuidade	1,159	1	,282
Razão de verossimilhança	1,475	1	,225
Associação Linear por Linear	1,449	1	,229
N de Casos Válidos	325		

N = número

Analisando os sintomas cardiológicos por sexo, podemos observar que 155 (47,69%) indivíduos da população que não apresentaram sintomas cardiológicos eram mulheres. Apresentaram sintomas cardiológicos 52 (16%) mulheres (tabela 63).

Tabela 63 – Porcentagem dos sintomas cardiológicos *versus* sexo

		Sintomas cardiológicos				Total	%
		Não	%	Sim	%		
Sexo	Homens	92	28,30	26	8,00	118	36,30
	Mulheres	155	47,69	52	16,00	207	63,69
Total		247	76,00	78	24,00	325	100

% = porcentagem

Com relação ao teste Qui-quadrado dos sintomas cardiológicos por sexo, não observamos significância estatística (tabela 64).

Tabela 64 – Teste Qui-quadrado – Sexo *versus* sintomas cardiológicos

	Valor	Df	Significância Sig. (2 lados)
Qui-quadrado de Pearson	,393	1	,531
Correção de continuidade	,242	1	,623
Razão de verossimilhança	,396	1	,529
Associação Linear por Linear	,391	1	,532
N de Casos Válidos	325		

N = número

Quanto aos sintomas gastrointestinais, observamos que 45 (13,84%) pessoas apresentavam sintomas gastrointestinais, 10 (3,07%) eram homens e 35 (10,76%) mulheres (tabela 65).

Tabela 65 – Porcentagem de sintomas gastrointestinais *versus* sexo

		Sintomas gastrointestinais				Total	%
		Não	%	Sim	%		
Sexo	Homens	108	33,23	10	3,07	118	36,30
	Mulheres	172	52,92	35	10,76	207	63,69
Total		280	86,15	45	13,84	325	100

% = porcentagem

Em relação ao teste Qui-quadrado e sintomas gastrointestinais por sexo observamos significância estatística (tabela 66).

Tabela 66 – Teste Qui-quadrado – Sexo *versus* sintomas gastrointestinais

	Valor	Df	Significância Sig. (2 lados)
Qui-quadrado de Pearson	4,481	1	,034
Correção de continuidade	3,802	1	,051
Razão de verossimilhança	4,782	1	,029
Associação Linear por Linear	4,467	1	,035
N de Casos Válidos	325		

N = número

Na tabela 67 analisamos os sintomas renais por sexo e observamos que dos 325 indivíduos mutados, 32 (9,84%) eram homens e apresentavam sintomas renais, 34 (10,46%) eram mulheres e apresentavam os sintomas renais totalizando 66 (20,30%) indivíduos mutados e com sintomas renais.

Em relação ao teste Qui-quadrado e sintomas renais por sexo observamos significância estatística (tabela 68).



Tabela 67 – Porcentagem de sintomas renais *versus* sexo

		Sintomas renais				Total	%
		Não	%	Sim	%		
Sexo	Homens	86	26,46	32	9,84	118	36,30
	Mulheres	173	53,23	34	10,46	207	63,69
Total		259	79,69	66	20,30	325	100

% = porcentagem

Tabela 68 – Teste Qui-quadrado – Sexo *versus* sintomas renais

	Valor	Df	Significância Sig. (2 lados)
Qui-quadrado de Pearson	5,310	1	,021
Correção de continuidade	4,670	1	,031
Razão de verossimilhança	5,174	1	,023
Associação Linear por Linear	5,294	1	,021
N de Casos Válidos	325		

N = número

Analisando a população por sexo e outros sintomas observamos que 90 (27,69%) indivíduos eram homens e apresentavam outros sintomas, 157 (48,30%) eram mulheres, totalizando 247 indivíduos com os outros sintomas (tabela 69).

Tabela 69 – Porcentagem de outros sintomas *versus* sexo

		Outros sintomas				Total	%
		Não	%	Sim	%		
Sexo	Homens	28	8,61	90	27,69	118	36,30
	Mulheres	50	15,38	157	48,30	207	63,69
Total		78	24,00	247	76,00	325	100

% = porcentagem

Em relação ao teste Qui-quadrado por sexo e outros sintomas, esse não mostrou significância estatística (tabela 70).

Tabela 70 – Teste Qui-quadrado – Sexo *versus* outros sintomas

	Valor	df	Significância Sig. (2 lados)
Qui-quadrado de Pearson	,007	1	,931
Correção de continuidade	0,000	1	1,000
Razão de verossimilhança	,007	1	,931
Associação Linear por Linear	,007	1	,931
N de Casos Válidos	325		

N = número

### 7.9.3 Análise comparativa das variantes mais frequentes com outras variáveis

Avaliaremos, a seguir, as cinco variantes mais frequentes com as outras variáveis constantes no estudo. A primeira variável avaliada foi a Lyso-Gb3, com um total de 212 indivíduos com resultado desse exame, sendo 182 com exame alterado e 30 normais.

Na tabela 71 observamos os dados das cinco principais variantes por Lyso-Gb3 e constatamos que a variante mais frequente no estudo (c.352C>T p.Arg118Cys) apresentou 92 (43,39%) indivíduos com Lyso-Gb3 alterado e 2 (0,94%) com exame normal.

Tabela 71 - Cinco principais variantes por Lyso-Gb3

Variantes	Lyso-Gb3				Total	%
	Normal	%	Alterado	%		
c.870G>C p.Met290Ile	6	2,83	19	8,96	25	11,79
c.937G>T p.Asp313Tyr	4	1,88	22	10,37	26	12,26
c.1102G>A p.Ala368Thr	12	5,66	11	5,18	23	10,84
c.352C>T p.Arg118Cys	2	0,94	92	43,39	94	44,33
c.376A>G p.Ser126Gly	6	2,83	38	17,92	44	20,75
Total	30	14,15	182	85,84	212	100

% = porcentagem

No teste Qui-quadrado das cinco principais variantes pelo Lyso-Gb3, observamos significância estatística (tabela 72).

Tabela 72 – Teste Qui-quadrado - Cinco principais variantes por Lyso-Gb3

	Valor	Df	Significância Sig. (2 lados)
Qui-quadrado de Pearson	40,595	4	,000
Razão de verossimilhança	36,733	4	,000
Associação Linear por Linear	8,023	1	,005
N de Casos Válidos	212		

N = número

Analisando o nível da Alfa Gal A com as cinco variantes mais frequentes observamos que um total de 70 indivíduos realizaram esse exame, sendo 11 (15,71%) com exame normal e 59 (84,28%) com exame alterado.

Na tabela de número 73 podemos observar os dados das cinco variantes mais frequentes pela Alfa Gal A e destacamos que dos 27 (38,57%) indivíduos com a variante c.352C>T p.Arg118Cys todos apresentaram a enzima diminuída. E também os 12 com a variante c.870G>C p.Met290Ile apresentaram a dosagem da enzima diminuída.

Tabela 73 - Cinco principais variantes por Alfa Galactosidase A

	Alfa Galactosidase A				Total	%
	Diminuído	%	Normal	%		
c.870G>C p.Met290Ile	12	17,14	0	0	12	17,14
c.937G>T p.Asp313Tyr	7	10,00	1	1,42	8	11,42
c.1102G>A p.Ala368Thr	4	5,71	4	5,71	8	11,42
c.352C>T p.Arg118Cys	27	38,57	0	0	27	38,57
c.376A>G p.Ser126Gly	9	12,85	6	8,57	15	21,42
Total	59	84,28	11	15,71	70	100

% = porcentagem

Na tabela do teste Qui-quadrado com as cinco principais variantes pela Alfa Gal A observamos significância estatística (tabela 74).

Tabela 74 - Teste Qui-quadrado - Cinco principais variantes por Alfa Galactosidase A

	Valor	Df	Significância Sig. (2 lados)
Qui-quadrado de Pearson	21,113	4	,000
Razão de verossimilhança	23,577	4	,000
Associação Linear por Linear	1,999	1	,157
N de Casos Válidos	70		

N = número

Com relação aos sintomas neurológicos e as cinco variantes mais frequentes, observamos que 51 (25,12%) indivíduos apresentavam os sintomas neurológicos e 152 (74,87%) não apresentavam os sintomas neurológicos, totalizando 203 indivíduos com essas variantes. Ainda sobre os sintomas neurológicos, observamos que a variante c.352C>T p.Arg118Cys apresentou mais sintomas neurológicos (11,82%) e a variante c.870G>C p.Met290Ile menos (0,98%) (tabela 75).

Tabela 75 - Cinco principais variantes por sintomas neurológicos

	Sintomas neurológicos				Total	%
	Não	%	Sim	%		
c.870G>C p.Met290Ile	19	9,35	2	0,98	21	10,34
c.937G>T p.Asp313Tyr	22	10,83	3	1,47	25	12,31
c.1102G>A p.Ala368Thr	24	11,82	6	2,95	30	14,77
c.352C>T p.Arg118Cys	57	28,07	24	11,82	81	39,90
c.376A>G p.Ser126Gly	30	14,77	16	7,88	46	22,66
Total	152	74,87	51	25,12	203	100

% = porcentagem

No teste Qui-quadrado das cinco principais variantes por sintomas neurológicos, não

observamos significância estatística (tabela 76).

Tabela 76 - Teste Qui-quadrado - Cinco principais variantes por sintomas neurológicos

	Valor	Df	Significância Sig. (2 lados)
Qui-quadrado de Pearson	8,580	4	,073
Razão de verossimilhança	9,390	4	,052
Associação Linear por Linear	8,457	1	,004
N de Casos Válidos	203		

N = número

Na tabela 77 observamos os dados das variantes mais frequentes por sintomas cardiológicos, destacamos 203 indivíduos dentre essas variantes, sendo 44 (21,67%) indivíduos com sintomas cardiológicos e 159 (78,32%) sem os sintomas cardiológicos.

Tabela 77 - Cinco principais variantes por sintomas cardiológicos

	Sintomas cardiológicos				Total	%
	Não	%	Sim	%		
c.870G>C p.Met290Ile	18	8,86	3	1,47	21	10,34
c.937G>T p.Asp313Tyr	19	9,35	6	2,95	25	12,31
c.1102G>A p.Ala368Thr	22	10,83	8	3,94	30	14,77
c.352C>T p.Arg118Cys	60	29,55	21	10,34	81	39,90
c.376A>G p.Ser126Gly	40	19,70	6	2,95	46	22,66
Total	159	78,32	44	21,67	203	100

% = porcentagem

Realizando o teste Qui-quadrado das cinco variantes mais frequentes por sintomas cardiológicos não se observou significância estatística (tabela 78).

Tabela 78 - Teste Qui-quadrado – Cinco principais variantes por sintomas cardiológicos

	Valor	Df	Significância Sig. (2 lados)
Qui-quadrado de Pearson	4,076	4	,396
Razão de verossimilhança	4,335	4	,363
Associação Linear por Linear	,033	1	,857
N de Casos Válidos	203		

N = número

A tabela 79 mostra dados das cinco variantes mais frequentes e sintomas gastrointestinais, observamos que dos 203 indivíduos mutados 178 (87,68%) não apresentaram sintomas gastrointestinais e 25 (12,31%) apresentaram. Ainda nessa tabela, observamos que a variante c.352C>T p.Arg118Cys esteve presente em 39,90% da população mutada, sendo que

35,96% da população com essa variante não apresentaram sintomas gastrointestinais e 3,94% apresentaram os sintomas.

Tabela 79 – Cinco principais variantes por sintomas gastrointestinais

	Sintomas Gastrointestinais				Total	%
	Não	%	Sim	%		
c.870G>C p.Met290Ile	19	9,35	2	0,98	21	10,34
c.937G>T p.Asp313Tyr	22	10,83	3	1,47	25	12,31
c.1102G>A p.Ala368Thr	25	12,31	5	2,46	30	14,77
c.352C>T p.Arg118Cys	73	35,96	8	3,94	81	39,90
c.376A>G p.Ser126Gly	39	19,21	7	3,44	46	22,66
Total	178	87,68	25	12,31	203	100

% = porcentagem

Na tabela 80, não observamos significância estatística no teste Qui-quadrado das cinco variantes mais frequentes por sintomas gastrointestinais.

Tabela 80 - Teste Qui-quadrado - Cinco principais variantes por sintomas gastrointestinais

	Valor	Df	Significância Sig. (2 lados)
Qui-quadrado de Pearson	1,485	4	,829
Razão de verossimilhança	1,457	4	,834
Associação Linear por Linear	,064	1	,800
N de Casos Válidos	203		

N = número

Na tabela 81, apresentamos os dados das cinco variantes mais frequentes por sintomas renais, observando que dos 203 indivíduos mutados, 40 (19,70%) apresentaram sintomas renais e 163 (80,29%) não apresentaram. Observamos também que 18 (8,86%) apresentavam a variante c.352C>T p.Arg118Cys e os sintomas renais.

Tabela 81 - Cinco principais variantes por sintomas renais

	Sintomas renais				Total	%
	Não	%	Sim	%		
c.870G>C p.Met290Ile	20	9,85	1	0,49	21	10,34
c.937G>T p.Asp313Tyr	15	7,38	10	4,92	25	12,31
c.1102G>A p.Ala368Thr	23	11,33	7	3,44	30	14,77
c.352C>T p.Arg118Cys	63	31,03	18	8,86	81	39,90
c.376A>G p.Ser126Gly	42	20,68	4	1,97	46	22,66
Total	163	80,29	40	19,70	203	100

% = porcentagem

Com relação ao teste Qui-quadrado e as cinco variantes mais frequentes por sintomas renais, observamos significância estatística (tabela 82).

Tabela 82 - Teste Qui-quadrado - Cinco principais variantes por sintomas renais

	Valor	df	Significância Sig. (2 lados)
Qui-quadrado de Pearson	13,570	4	,009
Razão de verossimilhança	14,208	4	,007
Associação Linear por Linear	1,001	1	,317
N de Casos Válidos	203		

N = número

Quando avaliamos outros sintomas e as cinco principais variantes, observamos que dos 203 indivíduos com as variantes mais frequentes, 168 (82,75%) deles apresentavam outros sintomas. Observamos também que dentre as cinco variantes e os outros sintomas, a variante c.352C>T p.Arg118Cys esteve presente em 39,90% da população total, porém 31,03% dessa mesma variante apresentava outros sintomas (tabela 83).

Tabela 83 – Cinco principais variantes por outros sintomas

	Outros sintomas				Total	%
	Não	%	Sim	%		
c.870G>C p.Met290Ile	1	0,49	20	9,85	21	10,34
c.937G>T p.Asp313Tyr	8	3,94	17	8,37	25	12,31
c.1102G>A p.Ala368Thr	4	1,97	26	12,80	30	14,77
c.352C>T p.Arg118Cys	18	8,86	63	31,03	81	39,90
c.376A>G p.Ser126Gly	4	1,97	42	20,68	46	22,66
Total	35	17,24	168	82,75	203	100

% = porcentagem

No teste Qui-quadrado das cinco principais variantes por outros sintomas observamos significância estatística (tabela 84).

Tabela 84 - Teste Qui-quadrado – Cinco principais variantes por outros sintomas

	Valor	Df	Significância Sig. (2 lados)
Qui-quadrado de Pearson	10,192	4	,037
Razão de verossimilhança	10,698	4	,030
Associação Linear por Linear	,096	1	,756
N de Casos Válidos	203		

N = número

### 7.9.4 Análise de regressão linear

Neste momento, realizamos uma análise descritiva das variantes que apresentaram pelo menos dez observações da dosagem do nível do lyso-Gb3 e apresentaram também dosagem da Alfa Gal A. Observamos que as sete variantes mais frequentes no estudo apresentavam essas características. Realizado também o log da Alfa Gal A e log do Lyso-Gb3 para melhor observar os dados (tabela 85).

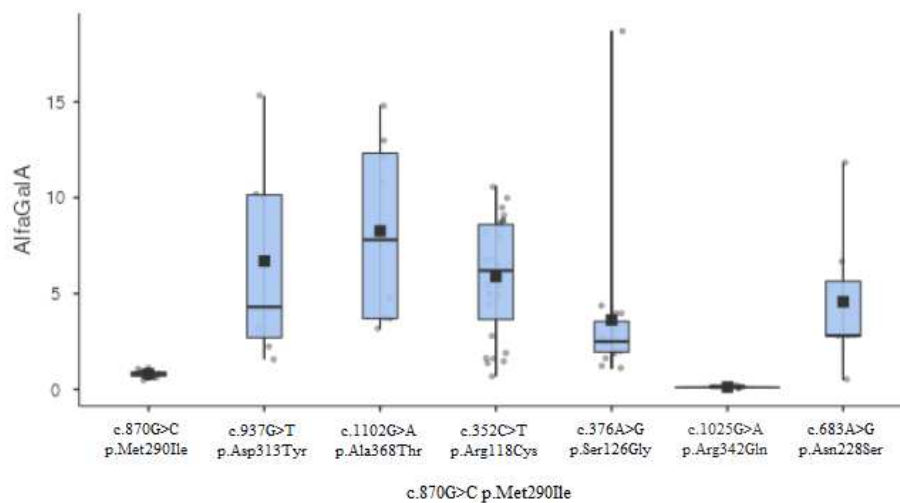
Tabela 85 – Sete variantes com pelo menos dez observações do Lyso-Gb3 e da Alfa Gal A

Variante	Alfa Gal A	Lyso-Gb3	Log Alfa Gal A	Log Lyso-Gb3
c.870G>C p.Met290Ile	12	23	12	23
c.937G>T p.Asp313Tyr	7	19	7	19
c.1102G>A p.Ala368Thr	8	23	8	23
c.352C>T p.Arg118Cys	27	94	27	94
c.376A>G p.Ser126Gly	15	44	15	44
c.1025G>A p.Arg342Gln	4	10	4	10
c.683A>G p.Asn228Ser	7	17	7	17

Log = logaritmo

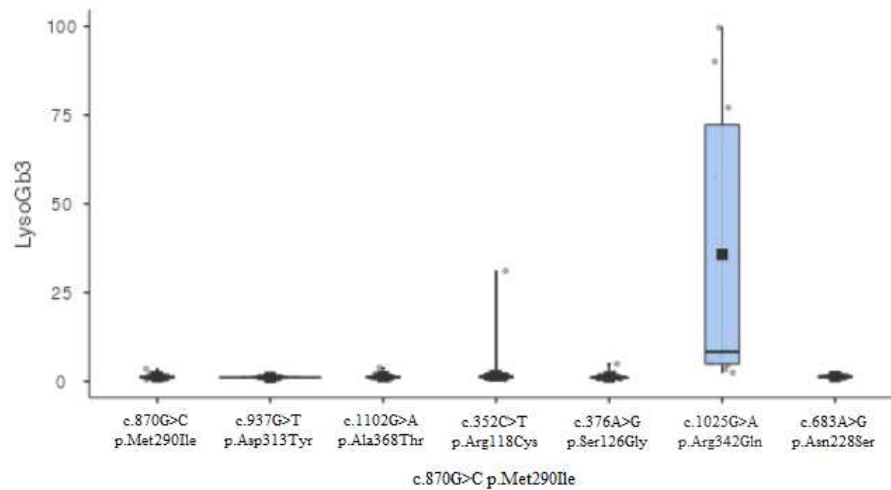
Na relação do nível sérico de Alfa Gal A tomando como referência a variante c.870G>C p.Met290Ile verso as outras sete variantes, observamos que as variantes c.870G>C p.Met290Ile e c.1025G>A p.Arg342Gln apresentaram os menores níveis de Alfa Gal A (gráfico 1).

Gráfico 1 – Nível sérico da Alfa Gal A pela variante c.870G>C p.Met290Ile *versus* as outras sete variantes



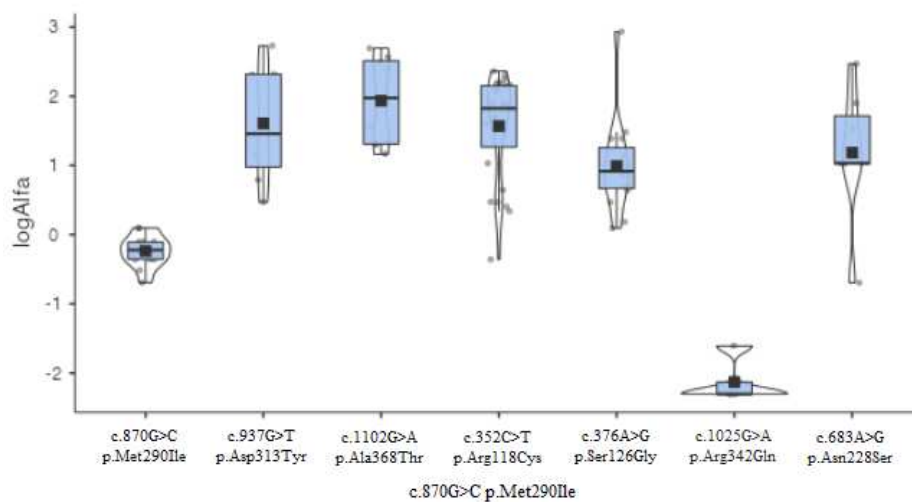
Em relação ao Lyso-Gb3 com as variantes estudadas. Apenas a variante c.1025G>A p.Arg342Gln apresentou níveis elevados de Lyso-Gb3 (gráfico 2).

Gráfico 2 – Nível sérico do Lyso-Gb3 pela variante c.870G>C p.Met290Ile *versus* as outras sete variantes



A transformação logarítmica facilita a visualização dos dados. No gráfico 3, mostramos os achados do log da Alfa Gal A tomando como referência a variante c.870G>C p.Met290Ile pelas outras sete variantes, afirmando os achados do gráfico 1 (gráfico 3).

Gráfico 3 – Nível sérico do log da Alfa Gal A pela variante c.870G>C p.Met290Ile *versus* as outras sete variantes



A tabela 86 mostra os dados da aplicação de regressão linear. A estatística p é um teste



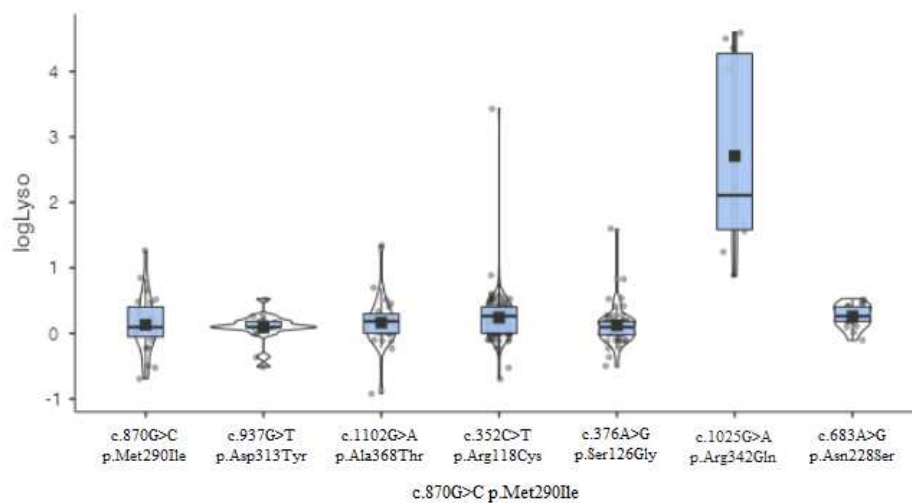
de normalidade e foi realizada para verificações de suposições, através do teste de Shapiro-Wilk. Utilizando o log da Alfa Gal A tendo como referência a variante c.870G>C p.Met290Ile, podemos observar que houve significância estatística com relação aos níveis de Alfa Gal A encontradas na variante referência *versus* as outras seis variantes estudadas.

Tabela 86 – Estimativa dos efeitos pelo modelo tendo a variante c.870G>C p.Met290Ile como referência - Coeficientes do modelo são diferenças do log da Alfa Gal A em relação à variante de referência

Modelo	R		R <sup>2</sup>	
1	0,827		0,683	
Preditor	Estimativa	DP	T	P
Referência c.870G>C p.Met290Ile	-0,237	0,201	-1,18	0,241
c.937G>T p.Asp313Tyr – c.870G>C p.Met290Ile	1,843	0,331	5,58	<,001
c.1102G>A p.Ala368Thr – c.870G>C p.Met290Ile	2,172	0,317	6,85	<,001
c.352C>T p.Arg118Cys – c.870G>C p.Met290Ile	1,806	0,241	7,49	<,001
c.376A>G p.Ser126Gly – c.870G>C p.Met290Ile	1,228	0,269	4,56	<,001
c.1025G>A p.Arg342Gln – c.870G>C p.Met290Ile	-1,892	0,401	-4,71	<,001
c.683A>G p.Asn228Ser – c.870G>C p.Met290Ile	1,422	0,331	4,30	<,001

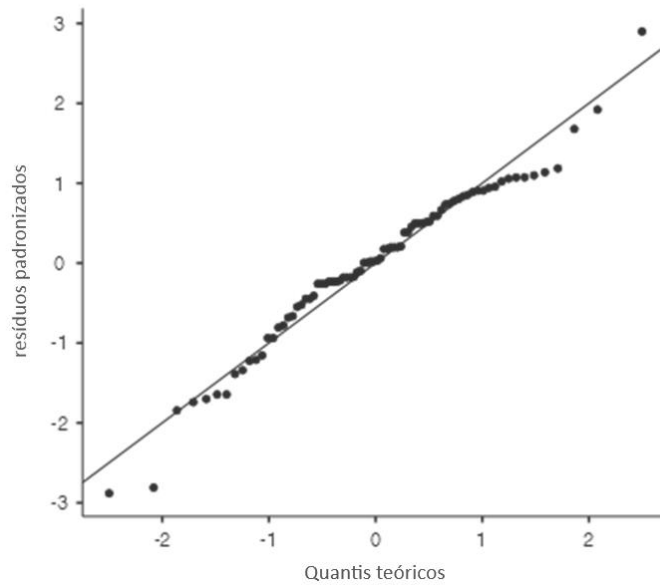
O gráfico 4 mostra os achados do log do Lyso-Gb3 tomando como referência a variante c.870G>C p.Met290Ile pelas outras sete variantes, também como transformação logarítmica para facilitar a visualização.

Gráfico 4 – Nível sérico do log do Lyso-Gb3 pela variante c.870G>C p.Met290Ile *versus* outras sete variantes



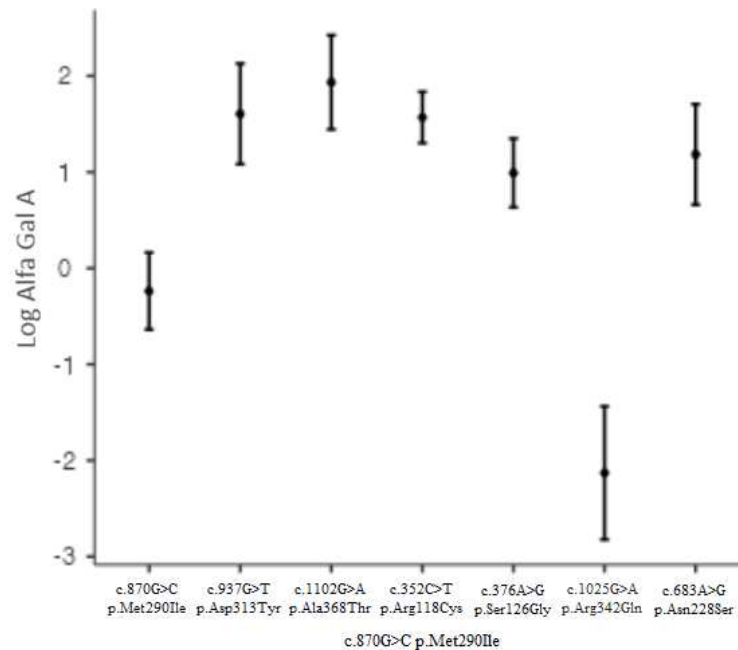
O gráfico dos resíduos padronizados pelos quantis teóricos do log da Alfa Gal A mostra que o comportamento dos resíduos, que neste caso se apresentaram normais (gráfico 5).

Gráfico 5 – Resíduos padronizados pelos quantis teóricos do log da Alfa Gal A



As médias marginais estimadas do log da Alfa Gal A pela variante c.870G>C p.Met290Ile versus as demais, estão representadas no gráfico 6, mostrando que a variante c.1025G>A p.Arg342Gln foi a que apresentou níveis de Alfa Gal A mais baixos.

Gráfico 6 – Médias marginais estimadas do log da Alfa Gal A pela variante c.870G&gt;C p.Met290Ile versus as demais



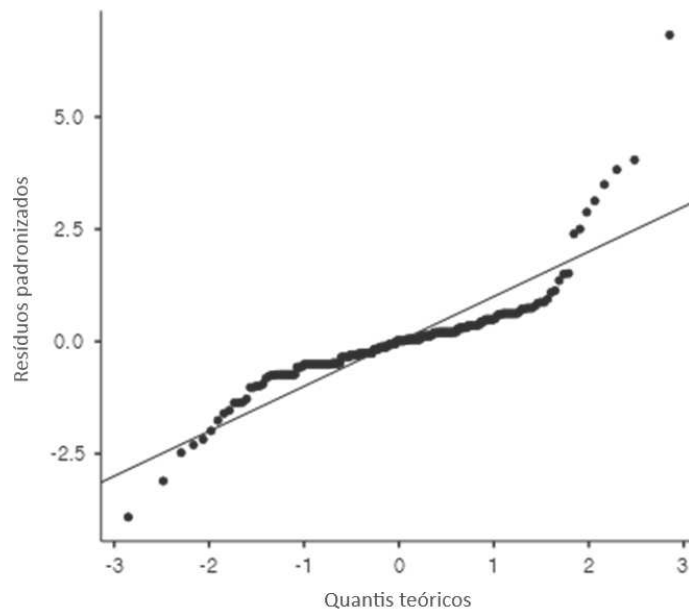
A tabela 87 revela as medidas de ajuste do modelo dos níveis de Lyso-Gb3. Vemos que apenas a variante c.1025G>A p.Arg342Gln apresentou diferença estatisticamente significativa.

Tabela 87 – Ajuste das medidas do modelo - Coeficientes do modelo – log do Lyso-Gb3

Modelo	R	R <sup>2</sup>		
1	0,742	0,551		
Preditor	Estimativa	DP	T	P
Referência c.870G>C p.Met290Ile	0,13038	0,0990	1,3171	0,189
c.937G>T p.Asp313Tyr – c.870G>C p.Met290Ile	-0,04198	0,1472	-0,2852	0,776
c.1102G>A p.Ala368Thr – c.870G>C p.Met290Ile	0,03242	0,1400	0,2316	0,817
c.352C>T p.Arg118Cys – c.870G>C p.Met290Ile	0,10948	0,1104	0,9913	0,323
c.376A>G p.Ser126Gly – c.870G>C p.Met290Ile	-0,00743	0,1222	-0,0608	0,952
c.1025G>A p.Arg342Gln – c.870G>C p.Met290Ile	2,57814	0,1798	14,3370	<,001
c.683A>G p.Asn228Ser – c.870G>C p.Met290Ile	0,13061	0,1518	0,8602	0,391

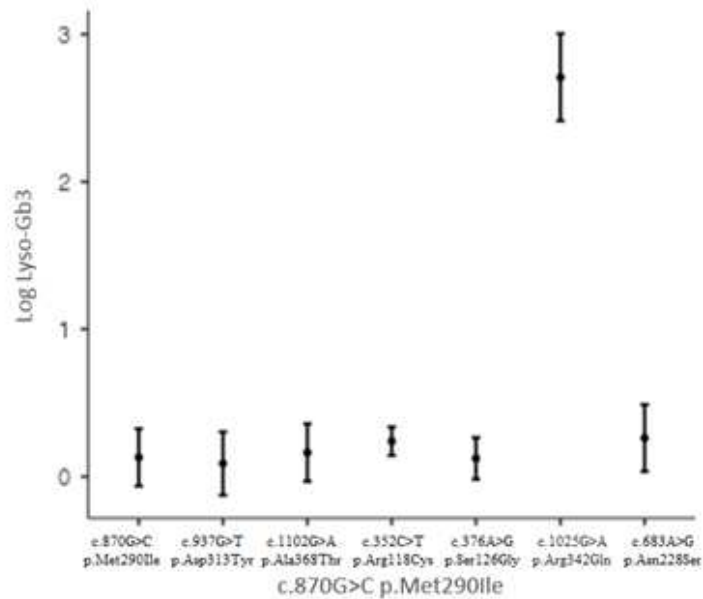
A análise dos resíduos padronizados pelos quantis teóricos do log do Lyso-Gb3 do modelo se revelou normal (gráfico 7).

Gráfico 7 – Resíduos padronizados pelos quantis teóricos do log do Lyso-Gb3



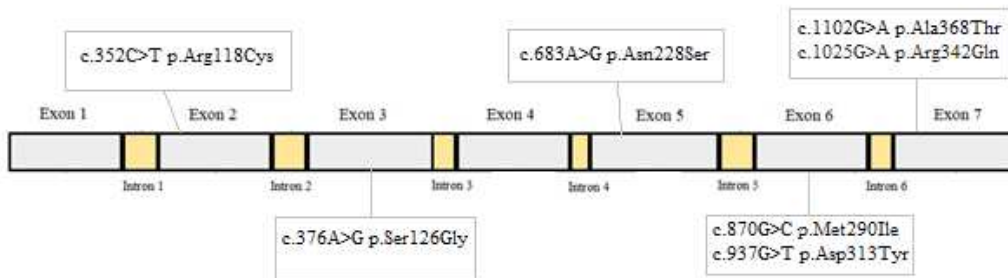
As médias marginais estimadas da transformação logarítmica do Lyso-Gb3 pela variante c.870G>C p.Met290Ile *versus* as demais variantes, mostrou que a variante c.1025G>A p.Arg342Gln apresentou maiores níveis séricos de Lyso-Gb3 (gráfico 8).

Gráfico 8 – Médias marginais estimadas do log do Lyso-Gb3 pela variante c.870G>C p.Met290Ile *versus* as demais



Quanto a localização das sete variantes, observamos que a variante referência c.870G>C p.Met290Ile está localizada no éxon 6 enquanto que a variante c.1025G>A p.Arg342Gln está no éxon 7 (Figura 14).

Figura 14 – Localização das sete variantes incluídas na regressão linear



## 7. 10 Prevalências

A prevalência estimada da DF em nosso estudo sem considerar a seleção do questionário/ algoritmo foi de 0,54% entre todos os 75059 indivíduos incluídos no estudo. Quando levamos em consideração o filtro que o questionário/ algoritmo fez, ou seja,

considerando os 6369 indivíduos que realizaram o exame de teste genético, a prevalência sobe para 6,40%, incluindo os indivíduos com DRC e seus familiares. Quando separamos os familiares verificamos que 3578 familiares realizaram os testes genéticos, sendo 283 portadores de variantes associadas à DF. Isso nos leva à uma prevalência de 7,9% entre os familiares dos pacientes com DRC e DF. Avaliando somente os indivíduos com DRC e o filtro do questionário/algoritmo, observamos uma prevalência de 4,47%.

## **8 DISCUSSÃO**

A discussão será apresentada sob a forma de três artigos: um primeiro já submetido à revista Cells, e mais dois em fase de preparação.

### **8.1 Artigo submetido**

Artigo: “Associations between the levels of alpha-galactosidase A and lysosomal globotriaosylceramide in patients with mutations in the *GLA* gene: Results of the “Rim Fabry Brasil” screening” submetido sob o protocolo: cells-2320599

### **8.2 Artigo em fase de finalização para submissão**

Título: Triagem para doença de Fabry entre pacientes da diálise no Brasil: achados do screening nacional - Rim Fabry Brasil

### **8.3 Artigo em fase de elaboração**

Título: As várias faces da Doença de Fabry - associação entre variantes do gene *GLA* e sinais e sintomas de 408 pacientes do estudo Rim Fabry Brasil ou

As várias faces da Doença de Fabry - associação entre genótipo e fenótipo de 408 pacientes mutados do estudo Rim Fabry Brasil

## 9 CONCLUSÕES

Concluimos que este é o maior estudo de triagem para DF no Brasil, sendo o primeiro estudo brasileiro a rastrear homens e mulheres através de teste genético realizando o mapeamento das junções exon-intron no gene. Encontramos 408 indivíduos portadores de variantes da DF e 47 variantes diferentes, sendo 86% patogênica e 65% heterozigótica. A idade média da população com DF foi de 42,74 anos. A DF foi mais frequente nas mulheres (64,2%).

Observamos que cinco variantes foram mais frequentes nessa população: c.352C>T p.Arg118Cys (24,8%), c.376A>G p.Ser126Gly (12,3%), c.937G>T p.Asp313Tyr (7,4%), c.1102G>A p.Ala368Thr (7,4%), c.870G>C p.Met290Ile (6,9%). Observamos que 15 famílias compartilhavam de mais de uma variante.

Com relação as dosagens enzimáticas, a Alfa Gal A esteve diminuída em 90% dos casos mutados e o Lyso-Gb3 esteve aumentado em apenas 30% dos mutados.

Houve associação genótipo/fenótipo em relação aos sintomas cardíacos e neurológicos. Encontramos significância estatística quando comparamos variante vs nível de Alfa Gal A, Lyso-Gb3 e sintomas renais. Os sinais típicos da doença de Fabry (angioqueratoma e córnea verticilada) em nosso estudo, foram raros.

A prevalência na população geral do estudo (75059) foi de 0,54%. Considerando a população que realizou o teste genético (6369) foi de 6,40%. Analisando somente os familiares foi de 7,9% e separando os pacientes com DRC, considerando o filtro do algoritmo foi de 4,47%.

## 10 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Ressaltamos a importância da disseminação do conhecimento sobre as doenças raras, pois, na maioria das vezes, nos atentamos para essas patologias somente quando estão presentes os sintomas ditos como “patognomônicos” e, como observamos em nosso estudo, esses sintomas são extremamente raros. Há que se quebrar esse paradigma que os sintomas ditos clássicos estejam presentes para aventarmos o diagnóstico de DF. Torna-se importante que, diante de sintomas inespecíficos que possam estar associados às doenças raras, em nosso caso, a DF, ficarmos alerta, mesmo que o paciente já esteja em terapia dialítica ou cuidados pré dialíticos para doença renal crônica, ainda que não apresente manifestações clínicas importantes e comprometimento em outros órgãos e não se beneficie de tratamento específico. Sabemos que ele pode ser o caso índice e ter outras pessoas comprometidas com a doença na família. Podemos orientar esses pacientes a procurarem ajuda visto que a patologia tem herança genética ligada ao cromossoma X e ser o início de uma “descoberta” familiar e esses poderem se beneficiar do tratamento precoce não padecendo das mesmas complicações que o caso índice apresentou, ou vem apresentando e poder se beneficiar do aconselhamento genético.

Além disso, a importância do nosso estudo é que em uma população tão heterogênea como a população brasileira, nós ainda pudemos encontrar variantes que são vistas em outros estudos ao redor do mundo, como nos europeus, asiáticos, mesmo sendo uma população muito miscigenada contribuindo com a ideia dessas variantes serem localizadas e privadas. Em nosso estudo isso soa como um paradigma que deve ser quebrado. Um outro dado encontrado que foge aos estudos observados na literatura é que identificamos famílias que apresentavam mais de uma variante entre si e casos em que um mesmo paciente também apresentava mais de uma variante. Acreditamos que por se tratar de pequenas cidades no interior do país, os casamentos consanguíneos possam contribuir para esse achado.

Outro fato interessante e que dá destaque ao estudo foi o fato de ter sido flanqueado a junção exon-intron e isso nos fez encontrar 10% de variantes intrônicas, mostrando a importância que os íntrons vem desempenhando no DNA sendo que até bem pouco tempo acreditava-se que eles não tinham importância no DNA.

Um outro fato interessante foi o fato de termos encontrado mais mulheres portadoras de variantes do que homens. Acreditamos que isso aconteceu porque triamos ambos os sexos, fato que não acontecia em outros estudos. E também realizamos teste genético em todos os selecionados pelo questionário/algoritmo.

E por fim, muitas dessas variantes ainda não têm um consenso na literatura quanto a sua



patogenicidade. Como vimos no estudo, uma grande parte é patogênica, mas tem uma parte dessas variantes que não foram descritas na literatura e outra parte de variantes de significado incerto, mostrando que a genética ainda tem um longo caminho a ser percorrido, notadamente na nefrologia. Sabemos também que muitas patologias tidas hoje como nefrosclerose hipertensiva, glomerulopatias de etiologia indeterminada e mesmo as glomerulopatias já com etiologia definida e outras patologias que têm suas etiologias bem determinadas, mas que sofrem influência de determinado genótipo como a Apol-L1. Esse fato vai influenciar e muito não só no diagnóstico, mas também na terapêutica da doença renal em futuro muito próximo.

Esperamos com este estudo ter contribuído para melhorar o conhecimento sobre uma das doenças raras, a doença de Fabry, no Brasil.

## REFERÊNCIAS

- ADALSTEINSDOTTIR, Berglind et al. Fabry disease in families with hypertrophic cardiomyopathy: clinical manifestations in the classic and later-onset phenotypes. **Circulation: Cardiovascular Genetics**, v. 10, n. 4, p. e001639, 2017.
- AERTS, Johannes M. et al. Elevated globotriaosylsphingosine is a hallmark of Fabry disease. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 105, n. 8, p. 2812-2817, 2008.
- AERTS, Johannes MFG et al. Biomarkers in the diagnosis of lysosomal storage disorders: proteins, lipids, and inhibitors. **Journal of inherited metabolic disease**, v. 34, n. 3, p. 605-619, 2011.
- AGUIAR, Patrício et al. New biomarkers defining a novel early stage of Fabry nephropathy: A diagnostic test study. **Molecular Genetics and Metabolism**, v. 121, n. 2, p. 162-169, 2017.
- ALHARBI, Fahad J. et al. Globotriaosylsphingosine (Lyso-Gb 3) as a biomarker for cardiac variant (N215S) Fabry disease. **Journal of inherited metabolic disease**, v. 41, n. 2, p. 239-247, 2018.
- ALLEN, Louise E. et al. Fabry disease in children: correlation between ocular manifestations, genotype and systemic clinical severity. **British journal of ophthalmology**, v. 94, n. 12, p. 1602-1605, 2010.
- ALTARESCU, G. M. et al. Identification of fifteen novel mutations and genotype-phenotype relationship in Fabry disease. **Clinical genetics**, v. 60, n. 1, p. 46-51, 2001.
- ASHE, Karen M. et al. Efficacy of enzyme and substrate reduction therapy with a novel antagonist of glucosylceramide synthase for Fabry disease. **Molecular medicine**, v. 21, n. 1, p. 389-399, 2015.
- ASHLEY, Grace A. et al. Fabry disease: twenty novel  $\alpha$ -galactosidase A mutations causing the classical phenotype. **Journal of human genetics**, v. 46, n. 4, p. 192-196, 2001.
- ASHTON-PROLLA, P. et al. Fabry disease: twenty-two novel mutations in the alpha-galactosidase A gene and genotype/phenotype correlations in severely and mildly affected hemizygotes and heterozygotes. **Journal of investigative medicine: the official publication of the American Federation for Clinical Research**, v. 48, n. 4, p. 227-235, 2000.
- AURAY-BLAIS, Christiane et al. Gb (3)/creatinine biomarkers for Fabry disease: issues to consider. **Molecular genetics and metabolism**, v. 97, n. 3, p. 237-237, 2009.
- AURAY-BLAIS, Christiane et al. Urinary globotriaosylceramide excretion correlates with the genotype in children and adults with Fabry disease. **Molecular genetics and metabolism**, v. 93, n. 3, p. 331-340, 2008.
- AZEVEDO, Olga et al. Mild left ventricular hypertrophy unravels a novel nonsense mutation of the GLA gene associated with the classical phenotype of Fabry disease. **Cardiology**, v. 137, n. 2, p. 67-73, 2017.

BARR, Caroline et al. Fabry disease urinary globotriaosylceramide/creatinine biomarker evaluation by liquid chromatography–tandem mass spectrometry in healthy infants from birth to 6 months. **Molecular genetics and metabolism**, v. 97, n. 4, p. 278-283, 2009.

BEER, G. et al. Fabry disease in patients with hypertrophic cardiomyopathy (HCM). **Zeitschrift für Kardiologie**, v. 91, n. 12, p. 992-1002, 2002.

BEIGUELMAN, Bernardo. A interpretação genética da variabilidade humana. **Ribeirão Preto: SBG**, p. p44, 2008. a

BEIGUELMAN, Bernardo. Genética de populações humanas. **Ribeirão Preto: SBG**, v. 235, 2008. b

BEKRI, Soumeiya et al. The role of ceramide trihexoside (globotriaosylceramide) in the diagnosis and follow-up of the efficacy of treatment of Fabry disease: a review of the literature. **Cardiovascular & Hematological Agents in Medicinal Chemistry (Formerly Current Medicinal Chemistry-Cardiovascular & Hematological Agents)**, v. 4, n. 4, p. 289-297, 2006.

BISHOP, David F.; KORNREICH, Ruth; DESNICK, Robert J. Structural organization of the human alpha-galactosidase A gene: further evidence for the absence of a 3'untranslated region. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 85, n. 11, p. 3903-3907, 1988.

BLAYDON, Diana; HILL, Jane; WINCHESTER, Bryan. Fabry disease: 20 novel GLA mutations in 35 families. **Human mutation**, v. 18, n. 5, p. 459-459, 2001.

BOGGIO, Paula et al. Doença de Fabry. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 84, p. 367-376, 2009.

BOUVAGNET, P. et al. Fabry disease among hypertrophic cardiomyopathy of genetic origin. **La Revue de medecine interne**, v. 31, p. S233-7, 2010.

BOY, Raquel; SCHRAMM, Fermin Roland. Bioética da proteção e tratamento de doenças genéticas raras no Brasil: o caso das doenças de depósito lisossomal. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 25, p. 1276-1284, 2009.

BRADY, M. et al. Diagnosing Fabry disease—delays and difficulties within discordant siblings. **QJM: An International Journal of Medicine**, v. 108, n. 7, p. 585-590, 2015.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde. **PCDT-Priorização de Protocolos e Diretrizes Terapêuticas para Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras**. Brasília: Ministério da Saúde 2014.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde - SCTIIE Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovações em Saúde - DGITIS Coordenação de Gestão de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas – CPCDT. **Diretrizes Brasileiras para Diagnóstico e Tratamento da Doença de Fabry**. Brasília: Ministério da Saúde 2021.

BRASIL. Ministério Da Saúde. Secretaria De Atenção Especializada À Saúde Secretaria De

Ciência, Tecnologia, Inovação E Insumos Estratégicos Em Saúde. **Portaria conjunta nº 20, de 06 de dezembro de 2021**. Aprova as Diretrizes Brasileiras para Diagnóstico e Tratamento da Doença de Fabry. Brasília.

BRASIL. **Portaria Nº 199, DE 30 de janeiro de 2014** - Institui a Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras, aprova as Diretrizes para 26 Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras no âmbito do Sistema Único de Saúde e institui incentivos financeiros de custeio. Brasília: Gabinete do Ministro - Ministério da Saúde. 30: 44-54 p. 2014.

BROWN, Alexander; MILNE, John A. Diffuse angiokeratoma: report of two cases with diffuse skin changes, one with neurological symptoms and splenomegaly. **Glasgow medical journal**, v. 33, n. 9, p. 361, 1952.

BRUCE ALBERTS et al. tradução: [Ardala Elisa Breda Andrade ... et al.]; revisão técnica: Ardala Elisa Breda Andrade, Cristiano Valim Bizarro, Gaby Renard. **Biologia Molecular Da Célula**. [recurso eletrônico] – 6. Ed, Porto Alegre: Artmed, 2017.

CHIEN, Yin-Hsiu et al. Lyso-globotriaosylsphingosine (lyso-Gb 3) levels in neonates and adults with the Fabry disease later-onset GLA IVS4+ 919G> A mutation. **Journal of inherited metabolic disease**, v. 36, n. 5, p. 881-885, 2013.

COLLEY, J. R. et al. The renal lesion in angiokeratoma corporis diffusum. **British medical journal**, v. 1, n. 5082, p. 1266, 1958.

CONSOLARO, Alberto et al. Conceitos de genética e hereditariedade aplicados à compreensão das reabsorções dentárias durante a movimentação ortodôntica. **Revista Dental Press de Ortodontia e Ortopedia Facial**, v. 9, p. 79-94, 2004.

DESNICK, R. J.; JOANNOU, Y. A.; ENG, C. M. Galactosidase-A deficiency: Fabry disease: nature of the accumulated glycosphingolipids. The metabolic and molecular basis of inherited disease. 2001.

DESNICK, Robert J. et al. Fabry disease, an under-recognized multisystemic disorder: expert recommendations for diagnosis, management, and enzyme replacement therapy. **Annals of internal medicine**, v. 138, n. 4, p. 338-346, 2003.

DESNICK, Robert J.; BRADY, Roscoe O. Fabry disease in childhood. **The Journal of pediatrics**, v. 144, n. 5, p. S20-S26, 2004.

DI TORO, Alessandro; FAVALLI, Valentina; ARBUSTINI, Eloisa. Anderson–Fabry disease. **Journal of Cardiovascular Medicine**, v. 19, p. e1-e5, 2018.

DOBROVOLNY, Robert et al. Relationship between X-inactivation and clinical involvement in Fabry heterozygotes. Eleven novel mutations in the  $\alpha$ -galactosidase A gene in the Czech and Slovak population. **Journal of molecular medicine**, v. 83, n. 8, p. 647-654, 2005.

DOHENY, Dana et al. Fabry disease: prevalence of affected males and heterozygotes with pathogenic GLA mutations identified by screening renal, cardiac and stroke clinics, 1995–2017. **Journal of medical genetics**, v. 55, n. 4, p. 261-268, 2018.

DU MOULIN, M. et al. The mutation p. D313Y is associated with organ manifestation in

Fabry disease. **Clinical genetics**, v. 92, n. 5, p. 528-533, 2017.

DURO, Giovanni et al. Mutations in the GLA gene and LysoGb3: is it really Anderson-Fabry disease?. **International journal of molecular sciences**, v. 19, n. 12, p. 3726, 2018.

ECHEVARRIA, L. et al. X-chromosome inactivation in female patients with Fabry disease. **Clinical genetics**, v. 89, n. 1, p. 44-54, 2016.

ENG, Christine M. et al. Fabry disease: twenty-three mutations including sense and antisense CpG alterations and identification of a deletional hot-spot in the  $\alpha$ -galactosidase A gene. **Human Molecular Genetics**, v. 3, n. 10, p. 1795-1799, 1994.

ENG, Christine M. et al. Fabry disease: thirty-five mutations in the  $\alpha$ -galactosidase A gene in patients with classic and variant phenotypes. **Molecular Medicine**, v. 3, n. 3, p. 174-182, 1997.

FELDT-RASMUSSEN, U. et al. Fabry Disease—A Metabolic Disorder with a Challenge for Endocrinologists?. **Hormone Research in Paediatrics**, v. 58, n. 6, p. 259-265, 2002.

FERREIRA, Susana et al. The alpha-galactosidase A p. Arg118Cys variant does not cause a Fabry disease phenotype: data from individual patients and family studies. **Molecular genetics and metabolism**, v. 114, n. 2, p. 248-258, 2015. a

FERREIRA, Susana et al. Variations in the GLA gene correlate with globotriaosylceramide and globotriaosylsphingosine analog levels in urine and plasma. **Clinica Chimica Acta**, v. 447, p. 96-104, 2015. b

FESSAS, PHAEDON; WINTROBE, M. M.; CARTWRIGHT, G. E. Angiokeratoma corporis diffusum: First American Report of a Rare Disorder. **AMA archives of internal medicine**, v. 95, n. 3, p. 469-481, 1955.

FIGURA 1 SANTOS, Vanessa Sardenha dos. "DNA"; *Brasil Escola*. Disponível em: <https://brasilescola.uol.com.br/biologia/dna.htm>. Acesso em 08 de junho de 2021

FIGURA 2: <https://www.igenomix.com.br/blog/alteracoes-cromossomicas-e-cancer/> (acessado em 16/06/2021).

FIGURA 3: <https://querobolsa.com.br/enem/biologia/genoma> (acessado em 16/06/2021).

FIGURA 8: Fonte: <https://kids.britannica.com/students/assembly/view/114928> (Acessado em 10/06/2021).

FIGURA 9: Fonte: <https://www.genome.gov/genetics-glossary/Exon> (Acessado em 10/06/2021).

FIGURA 10: Fonte: <https://www.coladaweb.com/biologia/genetica/herancas-relacionadas-ao-sexo> (Acessado em 11/06/2021).

FIGURA 11 Fonte: <https://www.sanoficonecta.com.br/artigos/paciente-com-fabry-familia-com-fabry-pct> (Acessado em 17/06/21).

FROISSART, R.; PIRAUD, M.; MAIRE, I. Contribution of genotyping in Fabry's disease. **La Revue de medecine interne**, v. 31, p. S275-8, 2010.

- GARMAN, Scott C.; GARBOCZI, David N. The molecular defect leading to Fabry disease: structure of human  $\alpha$ -galactosidase. **Journal of molecular biology**, v. 337, n. 2, p. 319-335, 2004.
- GASPAR, Paulo et al. Frequency of Fabry disease in male and female haemodialysis patients in Spain. **BMC medical genetics**, v. 11, n. 1, p. 1-7, 2010.
- GERMAIN, Dominique P. et al. Fabry disease: twenty novel  $\alpha$ -galactosidase A mutations and genotype-phenotype correlations in classical and variant phenotypes. **Molecular Medicine**, v. 8, n. 6, p. 306-312, 2002.
- GERMAIN, Dominique P. et al. Treatment of Fabry's disease with the pharmacologic chaperone migalastat. **New england journal of medicine**, v. 375, n. 6, p. 545-555, 2016.
- GREWAL, R. P. Psychiatric disorders in patients with Fabry's disease. **The International Journal of Psychiatry in Medicine**, v. 23, n. 3, p. 307-312, 1993.
- GUFFON, N. Clinical presentation in female patients with Fabry disease. **Journal of medical genetics**, v. 40, n. 4, p. e38-e38, 2003.
- GÜNDOĞDU, Aslı Aksoy; KOTAN, Dilcan; ALEMDAR, Murat. The frequency of fabry disease among young cryptogenic stroke patients in the city of Sakarya. **Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases**, v. 26, n. 6, p. 1334-1340, 2017.
- GUTIÉRREZ-AMAVIZCA, Bianca Ethel et al. Mutational analysis of the GLA gene in Mexican families with Fabry disease. **Journal of genetics**, v. 96, n. 1, p. 161, 2017.
- HERRERA, Julio; MIRANDA, Clara Sa. Prevalence of Fabry's disease within hemodialysis patients in Spain. **Clinical nephrology**, v. 81, n. 2, p. 112-120, 2014.
- HGMD <http://www.hgmd.cf.ac.uk/ac/gene.php?gene=GLA> Acesso em: 25/11/2021
- HOFFMANN, Björn; MAYATEPEK, Ertan. Fabry disease—often seen, rarely diagnosed. **Deutsches Ärzteblatt international**, v. 106, n. 26, p. 440, 2009.
- HOPKIN, Robert J. et al. Characterization of Fabry disease in 352 pediatric patients in the Fabry Registry. **Pediatric research**, v. 64, n. 5, p. 550-555, 2008.
- HSU, Ting-Rong; NIU, Dau-Ming. Fabry disease: Review and experience during newborn screening. **Trends in cardiovascular medicine**, v. 28, n. 4, p. 274-281, 2018.
- HŮLKOVÁ, Helena; ELLEDER, Milan. Adipocytes participate in storage in  $\alpha$ -galactosidase deficiency (Fabry disease). **Journal of inherited metabolic disease**, v. 33, n. 3, p. 297-300, 2010.
- JUCHNIEWICZ, Patrycja et al. Female Fabry disease patients and X-chromosome inactivation. **Gene**, v. 641, p. 259-264, 2018.
- KAMPMANN, Christoph et al. Cardiac manifestations of Anderson–Fabry disease in heterozygous females. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 40, n. 9, p. 1668-1674, 2002.

- KELMANN, Samantha Vernaschi. Angioqueratoma como marcador para o diagnóstico de doença de Fabry. Tese de Doutorado. Universidade de São Paulo 2013.
- KNOL, I. E. et al. Different phenotypic expression in relatives with Fabry disease caused by a W226X mutation. **American journal of medical genetics**, v. 82, n. 5, p. 436-439, 1999.
- KOCA, Serhat et al. High incidence of co-existing factors significantly modifying the phenotype in patients with Fabry disease. **Gene**, v. 687, p. 280-288, 2019.
- KORNREICH, Ruth; DESNICK, Robert J.; BISHOP, David F. Nucleotide sequence of the human alpha-galactosidase A gene. **Nucleic acids research**, v. 17, n. 8, p. 3301, 1989.
- KOULOUSIOS, Konstantinos et al. Fabry disease due to D313Y and novel GLA mutations. **BMJ open**, v. 7, n. 10, p. e017098, 2017.
- KOZOR, Rebecca et al. Cardiac involvement in genotype-positive Fabry disease patients assessed by cardiovascular MR. **Heart**, v. 102, n. 4, p. 298-302, 2016.
- LANDER, Eric S. et al. Initial sequencing and analysis of the human genome. **Nature** 409, 860–921, 2001.
- LARRALDE, Margarita et al. Fabry disease: a study of 6 hemizygous men and 5 heterozygous women with emphasis on dermatologic manifestations. **Archives of dermatology**, v. 140, n. 12, p. 1440-1446, 2004.
- LAVALLE, L. et al. Phenotype and biochemical heterogeneity in late onset Fabry disease defined by N215S mutation. **PLoS One**, v. 13, n. 4, p. e0193550, 2018.
- MACDERMOT, K. D.; HOLMES, A.; MINERS, AHL. Anderson-Fabry disease: clinical manifestations and impact of disease in a cohort of 98 hemizygous males. **Journal of medical genetics**, v. 38, n. 11, p. 750-760, 2001.
- MAGAGE, S. et al. Natural history of the respiratory involvement in Anderson–Fabry disease. **Journal of inherited metabolic disease**, v. 30, n. 5, p. 790-799, 2007.
- MARINHO, Luis Alcides de Lucena, et al. Prevalência da Doença de Fabry em Pacientes Portadores de Doença Renal Crônica Submetidos à Hemodiálise em Natal – RN. **Braz. J. Nephrol.**, v. 29, n. 4, p. 235-239, out. 2007.
- MARTÍNEZ, N. Arias et al. Fabry's disease: long-term study of a family. **European journal of internal medicine**, v. 15, n. 4, p. 210-215, 2004.
- MASANORI, H. et al. Apical cell membranes are shed into urine from injured podocytes: a novel phenomenon of podocyte injury. *Journal of the American Society of Nephrology*, v. 16, n. 2, p. 408-416, 2005. DOI: 10.1681/ASN.2004070564
- MCINNES, Roderick R.; WILLARD, Huntington F.; NUSSBAUM, Robert. **Thompson & Thompson genética médica**. Elsevier Brasil, 2016.
- MEHTA, A. et al. Fabry disease: a review of current management strategies. **QJM: An International Journal of Medicine**, v. 103, n. 9, p. 641-659, 2010.



MEIKLE, Peter J. et al. Prevalence of lysosomal storage disorders. **Jama**, v. 281, n. 3, p. 249-254, 1999.

MERONI, Mietta et al. Kidney involvement in Anderson-Fabry disease. **Contributions to nephrology**, v. 122, p. 178-184, 1997.

MÖHRENSCHLAGER, Matthias; HENKEL, Verena; RING, Johannes. Fabry disease: more than angiokeratomas. **Archives of dermatology**, v. 140, n. 12, p. 1526-1528, 2004.

NAKAO, Shoichiro et al. Fabry disease: detection of undiagnosed hemodialysis patients and identification of a “renal variant” phenotype. **Kidney international**, v. 64, n. 3, p. 801-807, 2003.

NIEMANN, Markus et al. Gene mutations versus clinically relevant phenotypes: lyso-Gb3 defines Fabry disease. **Circulation: Cardiovascular Genetics**, v. 7, n. 1, p. 8-16, 2014.

NOWAK, Albina et al. Correlation of Lyso-Gb3 levels in dried blood spots and sera from patients with classic and Later-Onset Fabry disease. **Molecular genetics and metabolism**, v. 121, n. 4, p. 320-324, 2017.

NOWAK, Albina et al. Genotype, phenotype and disease severity reflected by serum LysoGb3 levels in patients with Fabry disease. **Molecular genetics and metabolism**, v. 123, n. 2, p. 148-153, 2018.

OBRADOR, Gregorio T.; OJO, Akinlolu; THADHANI, Ravi. End-stage renal disease in patients with Fabry disease. **Journal of the American Society of Nephrology**, v. 13, n. suppl 2, p. S144-S146, 2002.

OIKAWA, Masayoshi et al. Familial hypertrophic obstructive cardiomyopathy with the GLA E66Q mutation and zebra body. **BMC cardiovascular disorders**, v. 16, n. 1, p. 1-5, 2016.

OKUDA, Seiya. Renal involvement in Fabry's disease. **Internal Medicine**, v. 39, n. 8, p. 601-602, 2000.

OLIVEIRA, J. P. et al. Effect of single-nucleotide polymorphisms of the 5' untranslated region of the human  $\alpha$ -galactosidase gene on enzyme activity, and their frequencies in Portuguese caucasians. **Journal of Inherited Metabolic Disease: Official Journal of the Society for the Study of Inborn Errors of Metabolism**, v. 31, p. 247-253, 2008.

ORTIZ, Alberto et al. Fabry disease revisited: management and treatment recommendations for adult patients. **Molecular genetics and metabolism**, v. 123, n. 4, p. 416-427, 2018.

PAN, Xiaoxia et al. Genotype: A crucial but not unique factor affecting the clinical phenotypes in Fabry disease. **PLoS One**, v. 11, n. 8, p. e0161330, 2016.

PASQUALIM, Gabriela et al. Simple and efficient screening of patients with Fabry disease with high resolution melting. **Clinical biochemistry**, v. 53, p. 160-163, 2018.

PASTORES, Gregory M.; LIEN, Yeong-Hau H. Biochemical and molecular genetic basis of Fabry disease. **Journal of the American Society of Nephrology**, v. 13, n. suppl 2, p. S130-S133, 2002.



PEREIRA, E.M.; SILVA, A.S.; LABILLOY, A.; MONTE NETO, J.T.; MONTE, S.J.H. Podocitúria na doença de Fabry. **Braz J Nephrol**, v.38, n 1, p.49-53, 2016 Jan. <https://doi.org/10.5935/0101-2800.20160008>

PIETILÄ-EFFATI, Päivi et al. Natural course of Fabry disease with the p. Arg227Ter (p. R227\*) mutation in Finland: Fast study. **Molecular genetics & genomic medicine**, v. 7, n. 10, p. e00930, 2019.

PISANI, Antonio et al. A classical phenotype of Anderson-Fabry disease in a female patient with intronic mutations of the GLA gene: a case report. **BMC cardiovascular disorders**, v. 12, n. 1, p. 1-4, 2012.

PORSCH, Daiana Benck et al. Fabry disease in hemodialysis patients in southern Brazil: prevalence study and clinical report. **Renal failure**, v. 30, n. 9, p. 825-830, 2008.

REISIN, Ricardo C. et al. Prevalence of fabry disease in young patients with stroke in Argentina. **Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases**, v. 27, n. 3, p. 575-582, 2018.

RICHARDS, Sue et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. **Genetics in medicine**, v. 17, n. 5, p. 405-423, 2015.

RIELLA, Cristian et al. APOL1-associated kidney disease in Brazil. **Kidney international reports**, v. 4, n. 7, p. 923-929, 2019.

RIES, Markus et al. The early clinical phenotype of Fabry disease: a study on 35 European children and adolescents. **European journal of pediatrics**, v. 162, n. 11, p. 767-772, 2003.

RIES, Markus et al. Enzyme-replacement therapy with agalsidase alfa in children with Fabry disease. **Pediatrics**, v. 118, n. 3, p. 924-932, 2006.

RIGOLDI, M. et al. Intrafamilial phenotypic variability in four families with Anderson-Fabry disease. **Clinical Genetics**, v. 86, n. 3, p. 258-263, 2014.

ROZENFELD, Paula A. Fabry disease: treatment and diagnosis. **IUBMB life**, v. 61, n. 11, p. 1043-1050, 2009.

ROZENFELD, Paula; FERIOZZI, Sandro. Contribution of inflammatory pathways to Fabry disease pathogenesis. **Molecular genetics and metabolism**, v. 122, n. 3, p. 19-27, 2017.

SAITO, Seiji; OHNO, Kazuki; SAKURABA, Hitoshi. Fabry-database. org: database of the clinical phenotypes, genotypes and mutant  $\alpha$ -galactosidase A structures in Fabry disease. **Journal of human genetics**, v. 56, n. 6, p. 467-468, 2011.

SARTORI JUNIOR, Dailor et al. Judicialização do acesso ao tratamento de doenças genéticas raras: a doença de Fabry no Rio Grande do Sul. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 17, p. 2717-2728, 2012.

SCHAEFER, E.; MEHTA, A.; GAL, A. Genotype and phenotype in Fabry disease: analysis of the Fabry Outcome Survey. **Acta Paediatrica**, v. 94, p. 87-92, 2005.

SCHIFFMANN, Raphael et al. Biomarkers of Fabry disease nephropathy. **Clinical Journal of the American Society of Nephrology**, v. 5, n. 2, p. 360-364, 2010.

SCHIFFMANN, Raphael et al. Is it Fabry disease?. **Genetics in Medicine**, v. 18, n. 12, p. 1181-1185, 2016.

SCHIFFMANN, Raphael et al. Screening, diagnosis, and management of patients with Fabry disease: conclusions from a “Kidney Disease: Improving Global Outcomes”(KDIGO) Controversies Conference. **Kidney international**, v. 91, n. 2, p. 284-293, 2017.

SCRIVER, C. R. Garrod's foresight; our hindsight. **Journal of inherited metabolic disease**, v. 24, n. 2, p. 093-116, 2001.

SIEMENS, Tobias August et al. APOL1 risk variants and kidney disease: what we know so far. **Brazilian Journal of Nephrology**, v. 40, p. 388-402, 2018.

SLEE, P. H.; VAN BOVEN, L. J.; SLEE, D. S. Fabry disease: data from four families. **Nederlands tijdschrift voor geneeskunde**, v. 144, n. 50, p. 2412-2415, 2000.

SODRÉ, L. S. S. et al. Screening for Fabry disease in kidney disease: a cross-sectional study in males and females. **Kidney and Blood Pressure Research**, v. 42, n. 6, p. 1258-1265, 2017.

SODRÉ, L. S. S. et al. Triagem de familiares de pacientes com doença renal crônica com mutação na doença de Fabry: uma tarefa muito importante e subestimada. **Brazilian Journal of Nephrology**, v. 43, p. 28-33, 2020.

SOUZA, Mônica Vinhas de et al. Medicamentos de alto custo para doenças raras no Brasil: o exemplo das doenças lisossômicas. **Ciência & saúde coletiva**, v. 15, p. 3443-3454, 2010.

SOUZA, Monica Vinhas de. Avaliação de tecnologias de saúde envolvendo doenças raras e tratamentos inovadores: Doença de Fabry e terapia de reposição enzimática. **lume.ufrgs.br** 2013.

SPADA, Marco et al. High incidence of later-onset Fabry disease revealed by newborn screening. **The American Journal of Human Genetics**, v. 79, n. 1, p. 31-40, 2006.

STENSON, Peter D. et al. The human gene mutation database: 2008 update. **Genome medicine**, v. 1, n. 1, p. 1-6, 2009.

TAKAHASHI, Naoki et al. A heterozygous female with Fabry disease due to a novel  $\alpha$ -galactosidase A mutation exhibits a unique synaptopodin distribution in vacuolated podocytes. **Clinical nephrology**, v. 83, n. 5, p. 301-308, 2015.

TOGAWA, Tadayasu et al. Fabry disease: biochemical, pathological and structural studies of the  $\alpha$ -galactosidase A with E66Q amino acid substitution. **Molecular genetics and metabolism**, v. 105, n. 4, p. 615-620, 2012.

TREVILATTO, Paula Cristina; WERNECK, Renata Iani. **Genética Odontológica: Série Abeno**. Artes Médicas Editora, 2014.

UTSUMI, Kouichi et al. Fabry disease in patients receiving maintenance dialysis. **Clinical**

and **Experimental Nephrology**, v. 4, n. 1, p. 49-51, 2000.

VALE, Natália Freitas de Deus et al. Diagnóstico de doença de Fabry em indivíduos submetidos à hemodiálise no estado do Piauí: o papel do exame de triagem e estudo de casos. **J. Bras. Nefrol.**, v. 30, n. 4, p. 259-263, 2008.

VAN DER TOL, L. et al. A systematic review on screening for Fabry disease: prevalence of individuals with genetic variants of unknown significance. **Journal of medical genetics**, v. 51, n. 1, p. 1-9, 2014.

VASTAGH, Lidikó et al. Neurological complications of Fabry-disease. **Ideggyogyaszati szemle**, v. 64, n. 1-2, p. 29-35, 2011.

VEDDER, A. C. et al. Manifestations of Fabry disease in placental tissue. **Journal of Inherited Metabolic Disease: Official Journal of the Society for the Study of Inborn Errors of Metabolism**, v. 29, n. 1, p. 106-111, 2006.

WHYBRA, C. et al. The Mainz Severity Score Index: a new instrument for quantifying the Anderson–Fabry disease phenotype, and the response of patients to enzyme replacement therapy. **Clinical genetics**, v. 65, n. 4, p. 299-307, 2004.

WILCOX, William R. et al. Females with Fabry disease frequently have major organ involvement: lessons from the Fabry Registry. **Molecular genetics and metabolism**, v. 93, n. 2, p. 112-128, 2008.

WU, Yuan et al. Identification of a Missense Mutation in the  $\alpha$ -galactosidase A Gene in a Chinese Family with Fabry Disease. **Current genomics**, v. 19, n. 1, p. 70-75, 2018.

ZARATE, Yuri A.; HOPKIN, Robert J. Fabry's disease. **The Lancet**, v. 372, n. 9647, p. 1427-1435, 2008.

## ANEXOS

## ANEXO A - Síntese da revisão bibliográfica da doença de Fabry, genótipo e fenótipo

Autores	Ano	País	Pop/N- Desenho do Estudo	Objetivo	Conclusão
Päivi Pietilä-Effati, Jukka T Saarinen, Eliisa Löyttyniemi, Reijo Autio, Maria Saarenhovi, Maria K Haanpää, Ilkka Kantola	Outubro 2019	Finlândia	14 Transversal	Descrever o curso natural de uma mutação comum da DF clássica, p.Arg227Ter ou p.R227, na Finlândia.	O envolvimento cardíaco deve ser efetivamente detectado em mulheres antes de considerá-las portadoras de mutação assintomáticas.
Giovanni Duro, Carmela Zizzo, Giuseppe Cammarata, Alessandro Burlina, Alberto Burlina, Giulia Polo, Simone Scalia, Roberta Oliveri, Serafina Sciarrino, Daniele Francofonte, Riccardo Alessandro, Antonio Pisani, Giuseppe Palladino, Rosa Napoletano, Maurizio Tenuta, Daniele Masarone, Giuseppe Limongelli,	Novembro 2018	Itália	17000 triados 471 positivos Transversal	Estudo de triagem em laboratório de referência para alterações genéticas.	Mostra que a identificação de pacientes com DF é possível associando história clínica, análise do gene <i>GLA</i> , ensaio de Alfa Gal A e acúmulo de LysoGB3 no sangue. O LysoGB3 pode ser considerado um marcador confiável, o que é muito útil para confirmar o diagnóstico da DF.

<p>Eleonora Riccio,          Andrea Frustaci,          Cristina Chimenti,          Claudio Ferri,          Federico Pieruzzi,          Maurizio Pieroni,          Marco Spada,          Cinzia Castana,          Marina Caserta,          Ines Monte,          Margherita          Stefania Rodolico,          Sandro Feriozzi,          Yuri Battaglia,          Luisa Amico,          Maria Angela Losi,          Camillo Autore,          Marco Lombardi,          Carmine Zoccali,          Alessandra Testa,          Maurizio          Postorino, Renzo          Mignani,          Elisabetta Zachara,          Antonello          Giordano, Paolo          Colomba</p>					
<p>Serhat Koca, Leyla          Tümer, İlyas Okur,          Yasemin Erten,          Sevcan          Bakkaloğlu, Gürsel          Biberoglu, Çiğdem          Kasapkara, Aynur          Küçükçongar,          Buket Dalgıç, Suna          Özhan Oktar,          Yusuf Öner, Tuba          Atalay, Mustafa          Cemri, Bahattin          Çiftçi, Burcu          Topçu, Alev</p>	<p>Mar          ço          2019</p>	<p>Turqu          ia</p>	<p>68          triados            44          positivos            Transver          sal</p>	<p>Triagem          familiar de 11          casos índice.</p>	<p>Fornece os maiores dados          sobre pacientes de Fabry          da Turquia e implica que          fatores de risco          coexistentes não          relacionados à DF têm          associação significativa          com a presença de          sintomas clínicos em          mulheres e podem causar          um curso clínico precoce e          grave em homens.</p>

Hasanoğlu, Fatih Ezgül					
Alessandro Di Toro, Valentina Favalli, Eloisa Arbustini	Feve reiro 2018	Itália	Revisão	Manifestações da DF	O diagnóstico é tipicamente tardio e é feito anos (até décadas) após o início dos sintomas. O diagnóstico precoce fornece a base para a TRE que controla a progressão da doença. A insuficiência renal ou cardíaca em estágio final pode levar à necessidade de transplante de órgãos que poderia ser eventualmente evitado em pacientes diagnosticados e tratados em tempo hábil.
Dana Doheny, Ram Srinivasan, Silvere Pagant, Brenden Chen, Makiko Yasuda, Robert J Desnick	Abri l 2018	Mund ial	51363 triados  Revisão nas bases de dados	Avaliar bases de dados para estudos de screening para reanalisar as mutações	A reanálise de 63 estudos aumentou os números de triagem, eliminou 20 variantes benignas / prováveis benignas e forneceu estimativas de prevalência específicas do fenótipo e sexo mais precisas, variando de ~ 0,13% de AVC para ~ 0,9% dos pacientes com cardiopatia.
Fahad J Alharbi, Shanat Baig, Christiane Auray- Blais, Michel Boutin, Douglas G Ward, Nigel Wheeldon, Rick Steed, Charlotte Dawson, Derralyynn Hughes,	Mar ço 2018	Inglat erra	96 DF  109 Controle s  Caso Controle	Caracterizar dados clínicos e avaliar a acurácia diagnóstica dos níveis plasmáticos e urinários de Lyso-Gb3 em pacientes com a variante	Lyso-Gb3 plasmático é um marcador de diagnóstico para diferenciar o fenótipo variante N215S de indivíduos sem DF.

Tarekegn Geberhiwot				cardíaca N215S.	
Ricardo C Reisin, Julieta Mazziotti, Luciana León Cejas, Alberto Zinnerman, Pablo Bonardo, Manuel Fernández Pardal, Alejandra Martínez, Patricia Riccio, Sebastián Ameriso, Eduardo Bendersky, Pedro Nofal, Patricia Cairola, Lorena Jure, Andrea Sotelo, Paula Rozenfeld, Romina Ceci, Ignacio Casas-Parera, Analía Sánchez-Luceros, AISYF Investigators	Março 2018	Argentina	311 Coorte Prospectivo	Estimar a prevalência de DF em uma coorte de jovens adultos que tiveram AVC e ataque isquêmico transitório (AIT) na Argentina.	A DF foi identificada em um paciente (0,3%) neste primeiro estudo latino-americano. O paciente apresentou uma forma oligossintomática de início tardio da doença. Um grande número de mutações não patogênicas estava presente em nossa coorte, e é essencial que elas não sejam confundidas com mutações patogênicas para evitar TRE desnecessário.
Ting-Rong Hsu, Dau-Ming Niu.	Mai 2018	Taiwan	Revisão	Aumentar a conscientização sobre o reconhecimento precoce e o manejo da DF com base no screening neonatal.	A prevalência de DF encontrada foi marcadamente maior. Frequentemente resulta em diagnóstico tardio. O rastreamento de recém-nascidos avançou, o diagnóstico precoce tornou-se mais importante e o reconhecimento precoce das manifestações clínicas da doença e início precoce da TRE é crucial na prática clínica.
Patrycja Juchniewicz, Anna Kloska, Anna	Janeiro 2018	Polônia	12 mulheres com DF	Avaliar a gravidade do fenótipo clínico,	Nossas análises revelaram que os pacientes apresentaram uma ampla gama de expressão da

<p>Tylki-Szymańska, Joanna Jakóbkiewicz-Banecka, Grzegorz Węgrzyn, Marta Moskot, Magdale Theswet, Max J Hilz, David C Kasper 2018 na Gabig-Cimińska, Ewa Piotrowska</p>			<p>5 famílias diferentes Transversal</p>	<p>analisar os padrões de inativação do cromossomo X e estimar seu efeito na manifestação da doença em doze mulheres com DF de cinco famílias polonesas não relacionadas.</p>	<p>doença - de leve à grave, e seu envolvimento clínico não se correlacionou com os perfis de inativação do cromossoma X (ICX). As mulheres portadoras da mutação no gene <i>GLA</i> com o ICX aleatório podem apresentar uma ampla gama de sinais e sintomas da doença. Assim, ICX não é um fator principal na variabilidade do fenótipo da manifestação da DF em mulheres heterozigotas.</p>
<p>Konstantinos Koulousios, Konstantinos Stylianos, Panagiotis Pateinakis, Maria Zamanakou, Gedeon Loules, Eleni Manou, Parthena Kyriklidou, Christos Katsinas, Alexandra Ouzouni, John Kyriazis, Matthaios Speletas, Anastasios E Germanis</p>	<p>Outubro 2017</p>	<p>Grécia</p>	<p>62 indivíduos Coorte prospectivo Policêntrico</p>	<p>Relatar quatro novas mutações no gene <i>GLA</i> resultando na DF e fornecer evidências da patogenicidade da mutação D313Y à despeito dos dados contraditórios apresentados na literatura.</p>	<p>Relatadas quatro novas mutações patogênicas de <i>GLA</i> e evidências de patogenicidade da mutação D313Y. Parece que a mutação D313Y está relacionada a um fenótipo mais leve de início tardio do que o fenótipo típico com concentração normal de LysoGb3. Destaca a importância da genotipagem de membros da família e da triagem neonatal para evitar diagnósticos errados e atrasos cruciais no diagnóstico e tratamento da doença.</p>
<p>Berglind Adalsteinsdottir, Runolfur Palsson, Robert J Desnick, Marianna Gardarsdottir, Polakit Teekakirikul,</p>	<p>Ago 2017</p>	<p>Islândia</p>	<p>8 casos índices 33 Familiares</p>	<p>Descrever as atividades enzimáticas, concentrações de substrato e manifestações clínicas de 8 pacientes</p>	<p>Homens com DF clássica ou de início tardio causada por mutações <i>GLA missense</i> desenvolveram doença cardiovascular proeminente e semelhante em idades semelhantes, apesar das atividades de</p>



<p>Martin Maron, Evan Appelbaum, Ulf Neisius, Barry J Maron, Michael A Burke, Brenden Chen, Silvere Pagant, Christoffer V Madsen, Ragnar Danielsen, Reynir Arngrimsson, Ulla Feldt-Rasmussen, Jonathan G Seidman, Christine E Seidman, Gunnar Th Gunnarsson</p>			<p>Série de Caso</p>	<p>índice, inicialmente diagnosticados como CMH, e 33 familiares afetados.</p>	<p>Alfa Gal A marcadamente diferentes.</p>
<p>Albina Nowak, Thomas P Mechtler, Thorsten Hornemann, Joanna Gawinecka, Eva Theswet, Max J Hilz, David C Kasper</p>	<p>Fevereiro 2018</p>	<p>Suíça</p>	<p>69 Pacientes Transversal</p>	<p>Estabelecer relações genótipo/fenótipo indicado pelo LysoGb3.</p>	<p>LysoGb3 está relacionado à gravidade da doença, à resposta de reposição enzimática e à gravidade do genótipo em homens. LysoGb3 apoia a identificação de pacientes em risco que requeiram monitoramento e tratamento intensivos. LysoGb3 parece ser um marcador de fenotipagem metabólica de DF.</p>
<p>Albina Nowak, Thomas Mechtler, David C Kasper, Robert J Desnick</p>	<p>Ago 2017</p>	<p>Suíça</p>	<p>56 Pacientes Transversal</p>	<p>Determinar a correlação entre níveis de Lyso-Gb3 em papel filtro e soro, em homens e mulheres, com fenótipo clássico e tardio.</p>	<p>DBS fornece uma fonte reprodutível, sensível e conveniente para mensurar níveis da Lyso-Gb3, permite monitorar a eficácia do tratamento.</p>

Bianca Ethel Gutiérrez-Amavizca, Andreas Gal, Rocío Ortíz-Orozco, Ulrich Orth, Ernesto Prado Montes De Oca, Jaime Paul Gutiérrez-Amavizca, Luis E Figuera	Março 20017	México	7 probando 65 parentes de risco 42 DF Transversal	Análise molecular no gene <i>GLA</i> em uma população mexicana com FD. Avaliar pedigree dos probando e triagem molecular em 65 parentes.	Cinco mutações (P40S, IVS4 + 4, G328V, R363H e R404del) foram detectadas em sete famílias mexicanas não relacionadas com o fenótipo clássico da FD. Dos 65 parentes, 42 (64,6%) tinham mutação no gene <i>GLA</i> .
Aslı Aksoy Gündoğdu, Dilcan Kotan, Murat Alemdar	Junho 2017	Turquia	484 encaminhados 54 triados Coorte prospectivo	Investigar a frequência de DF em pacientes jovens com AVE criptogênico na cidade de Sakarya e definir as características clínicas que auxiliam no reconhecimento de pacientes com DF.	Sublinham a importância de considerar a DF durante a avaliação etiológica de pacientes jovens com AVE criptogênico, pois é uma entidade rara, mas potencialmente tratável com 3,7% de prevalência.
M du Moulin, A F Koehn, A Golsari, S Dulz, Y Atiskova, M Patten, J Münch, M Avanesov, K Ullrich, N Muschol	Novembro 2017	Alemanha	14 pacientes Coorte retrospectivo	Avaliar 14 pacientes portadores da mutação p.D313Y e fornecer evidências de que essa mutação pode levar a manifestações de órgãos e sintomas	A mutação p.D313Y no gene <i>GLA</i> pode levar a manifestações orgânicas e elevação do lyso-Gb3. Sintomas neurológicos (AVE e dor) e manifestações oculares parecem ser os principais achados. Visitas anuais de rotina são recomendadas para os portadores da mutação p.D313Y. A TRE pode ser considerada em pacientes sintomáticos.

				compatíveis com DF.	
Olga Azevedo, Miguel Gago, Gabriel Miltenberger-Miltenyi, Paulo Gaspar, Nuno Sousa, Damião Cunha	Fevereiro 2017	Portugal	1 caso índice 8 familiares  Série de caso	Descrever uma família com o fenótipo clássico da DF causada pela nova mutação sem sentido c.607G>T (p.E203X) do gene <i>GLA</i> .	Primeiro relato de fenótipo clássico da DF causada pela mutação c.607G>T (p.E203X). Destaca que o diagnóstico da DF deve ser considerado mesmo nas formas mais leves de HVE inexplicada; o rastreamento familiar é fundamental para o diagnóstico precoce e tratamento; e o fenótipo da DF é altamente variável em mulheres heterozigotas, mesmo dentro da mesma família.
Raphael Schiffmann, Derrallynn A Hughes, Gabor E Linthorst, Alberto Ortiz, Einar Svarstad, David G Warnock, Michael L West, Christoph Wanner, Conference Participants	Fevereiro 2017	KDIGO	Diretriz	Resumir o conhecimento atual e as lacunas sobre triagem, diagnóstico e terapia, e propor uma agenda de pesquisa para resolver questões controversas pendentes.	É uma doença multissistêmica complexa, com sintomas e sinais inespecíficos. O diagnóstico requer alto índice de suspeita em pacientes sintomáticos e a triagem de grupos de risco. As terapias padrão de tratamento comuns são altamente eficazes no alívio dos sintomas e no tratamento de complicações da doença. A TRE é a primeira terapia específica desenvolvida que pode retardar a doença renal e aliviar os sintomas, mas confere pouco benefício cardiovascular e cerebrovascular. Agentes terapêuticos específicos adicionais, acompanhantes farmacológicos e terapia

					de redução de substrato podem melhorar ainda mais a saúde do paciente.
Xiaoxia Pan, Yan Ouyang, Zhaohui Wang, Hong Ren, Pingyan Shen, Weiming Wang, Yaowen Xu, Liyan Ni, Xialian Yu, Xiaonong Chen, Wen Zhang, Li Yang, Xiao Li, Jing Xu, Nan Chen	Ago sto 2016	China	73 indivíduos  47 mutações  Transversal	Definir as características das mutações do gene <i>GLA</i> e a relação genótipo-fenótipo em pacientes chineses com DF.	As correlações genótipo/fenótipo em pacientes com DF ainda precisam ser totalmente estabelecidas, uma vez que a maioria dos pacientes tem mutações únicas. Informações clínicas mais completas de pacientes com o mesmo genótipo por meio de investigação familiar adicional são necessárias para verificar nossos achados. A variação fenotípica em pacientes do sexo masculino com a mesma mutação exige uma investigação mais aprofundada. Não existe associação óbvia entre nível de atividade da $\alpha$ Gal A, genótipo ou fenótipo clínico.
Masayoshi Oikawa, Nobuo Sakamoto, Atsushi Kobayashi, Satoshi Suzuki, Akiomi Yoshihisa, Takayoshi Yamaki, Kazuhiko Nakazato, Hitoshi Suzuki, Shu-Ichi Saitoh, Yuichirou Kiko, Hajime Nakano, Takeharu Hayashi, Akinori	Mai o 2016	Japão	Relato de caso	Relatar o caso de uma japonesa de 65 anos encaminhada ao nosso hospital por desconforto no peito aos esforços. A ecocardiografia transtorácica mostrou hipertrofia ventricular	Caso confundível de HCMO com DF com a mutação <i>GLA</i> E66Q. Devemos levar em consideração a possibilidade de que alguns pacientes com a mutação E66Q possam apresentar achados histológicos semelhantes à DF, devendo ser examinada a possibilidade de abrigar mutações genéticas associadas à CMH.

Kimura, Yasuchika Takeishi				esquerda (HVE) grave com obstrução ao fluxo de saída do VE.	
Rebecca Kozor, Stuart M Grieve, Michel C Tchan, Fraser Callaghan, Christian Hamilton-Craig, Charles Denaro, James C Moon, Gemma A Figtree	Fevereiro 2016	Austrália	50 pacientes Caso Controle	Obter mais informações sobre ressonância magnética cardíaca, avaliando uma coorte de pacientes Fabry usando RMC.	A RMC foi capaz de detectar envolvimento cardíaco em 48% desta coorte de Fabry, apesar do fenótipo geral de doença leve da coorte. Daqueles que não estavam em TRE, 21% foram reclassificados como tendo envolvimento cardíaco, permitindo melhor estratificação de risco e direcionamento da terapia.
L Echevarria, K Benistan, A Toussaint, O Dubourg, A A Hagege, D Eladari, F Jabbour, C Beldjord, P De Mazancourt, D P Germain	Janeiro 2016	França	56 mulheres com Fabry Série de casos	Avaliar a existência da ICX em mulheres com DF, sua concordância entre os tecidos e sua contribuição para o fenótipo.	Foi encontrada ICX em 29% da população do estudo. Houve correlação nos padrões de ICX entre o sangue e os demais tecidos analisados. Foram evidenciadas diferenças significativas nos níveis residuais de $\alpha$ -Gal, escores de gravidade, progressão da cardiomiopatia e deterioração da função renal, dependendo da direção e do grau de distorção de ICX. A ICX impacta significativamente o fenótipo e a história natural da DF em mulheres.
Susana Ferreira, Alberto Ortiz, Dominique P Germain, Miguel Viana-Baptista,	Fevereiro 2015	Portugal	Série de Caso	Relatamos os fenótipos clínicos observados numa série de	Dados sugerem fortemente que essa variante não é segregada de uma forma mendeliana de herança, na verdade seria um

<p>António Caldeira-Gomes, Marta Camprecios, Maria Fenollar-Cortés, Ángel Gallegos-Villalobos, Diego Garcia, José Antonio García-Robles, Jesús Egido, Eduardo Gutiérrez-Rivas, José Antonio Herrero, Sebastián Mas, Raluca Oancea, Paloma Péres, Luis Manuel Salazar-Martín, Jesús Solera-Garcia, Helena Alves, Scott C Garman, João Paulo Oliveira</p>		Espanha		<p>indivíduos e famílias de ascendência ibérica (portuguesa e espanhola) portadores da mutação <i>GLA</i> p.(ARG118CYS) e do alelo Cys118 e dados de epidemiologia genética recolhidos na população portuguesa.</p>	<p>modulador na doença cérebro vascular associada a DF.</p>
<p>Naoki Takahashi, Seiji Yokoi, Kenji Kasuno, Akiya Kogami, Takahiro Tsukimura, Tadayasu Togawa, Seiji Saito, Kazuki Ohno, Masanori Hara, Hiroyuki Kurosawa, Yoshiaki Hirayama, Tomomi Kurose, Yoshinari Yokoyama, Daisuke Mikami, Hideki Kimura, Hironobu Naiki, Hitoshi Sakuraba, Masayuki Iwano</p>	<p>Mai o 2015</p>	Japão	Relato de caso	<p>Mulher de 42 anos com diagnóstico de DF heterozigótica (DF) devido a uma nova mutação da Alfa Gal A Pro210Ser e exibindo uma distribuição única de sinaptopodina dentro dos podócitos.</p>	<p>Primeiro relato de supra regulação de sinaptopodina detectada imuno-histologicamente em podócitos espumosos em um paciente com DF.</p>

Markus Niemann, Arndt Rolfs, Stefan Störk, Bart Bijmens, Frank Breunig, Meinrad Beer, Georg Ertl, Christoph Wanner, Frank Weidemann	Fevereiro 2014	Europa	124 indivíduos Transversal	Investigar se um biomarcador específico, poderia estratificar pessoas em risco.	Nossos dados mostram que o biomarcador lyso-Gb3 pode identificar as mutações clinicamente relevantes que levam à DF.
Julio Herrera, Clara Sa Miranda	Fevereiro 2014	Espanha	3650 Transversal	Identificar pacientes com DF em pacientes com disfunção renal, submetidos à hemodiálise.	Revela a necessidade de rastreamento para DF em todos os pacientes em hemodiálise por causas desconhecidas e indica que a incidência e prevalência de DF estão subestimadas até o momento.
M Rigoldi, D Concolino, A Morrone, F Pieruzzi, R Ravaglia, F Furlan, F Santus, P Strisciuglio, G Torti, R Parini	Setembro 2014	Itália	16 Série de casos	Analisar a história clínica de 16 homens com DF, de quatro famílias, para verificar a variabilidade fenotípica intrafamiliar.	Mostra um alto grau de variabilidade fenotípica intrafamiliar em pacientes portadores da mesma mutação. Reforça a dificuldade em fornecer informações prognósticas precisas aos pacientes durante o aconselhamento genético, tanto em termos de taxa de progressão da doença quanto de envolvimento de diferentes órgãos, quando tal prognóstico é baseado exclusivamente na história familiar do paciente.
M Brady, E Montgomery, P Brennan, R Mohindra, J A Sayer	Julho 2015	Reino Unido	Relato de caso	Descrever uma família onde três irmãos (X, Y e Z) têm variantes marcadamente diferentes da	É importante aumentar a conscientização sobre as variantes da DF e a possibilidade de doença familiar discordante, apesar da disponibilidade de tratamentos, é comum

				<p>DF, mas raramente compartilham uma mutação de gene. Essa ampla variação fenotípica dentro de irmãos, ou correlação fenótipo-genótipo variada, não foi relatado anteriormente e oferece a oportunidade de aumentar nossa compreensão da doença.</p>	<p>atrasos entre a apresentação e o diagnóstico. O início precoce da TRE é essencial para o máximo benefício. O diagnóstico tardio pode resultar em doença irreversível que não responde à TRE. Existem orientações sobre como investigar ou quando considerar um diagnóstico de DF mas todos os médicos gerais devem estar cientes.</p>
<p>Yin-Hsiu Chien, Olaf A Bodamer, Shu-Chuan Chiang, Hermann Mascher, Christina Hung, Wuh-Liang Hwu</p>	<p>Setembro 2013</p>	<p>Taiwan</p>	<p>211 Transversal</p>	<p>Investigar se lyso-Gb3 é elevado em pacientes com DF desde o nascimento, incluindo aqueles com a mutação IVS4 + 919G&gt; A.</p>	<p>Demonstrou que os níveis de Lyso-Gb3 estão elevados em recém-nascidos e adultos com DF clássica e em menor grau em homens com o fenótipo de início tardio. Como os pacientes com DF de início tardio não apresentam anormalidades cutâneas ou dor, os níveis de Lyso-Gb3 serão um marcador diagnóstico confirmatório. Diagnóstico precoce é importante para prevenir danos irreversíveis aos órgãos vitais. Métodos adicionais para avaliar a importância da doença em cada sistema são necessários.</p>



Antonio Pisani, Massimo Imbriaco, Carmela Zizzo, Giuseppe Albeggiani, Paolo Colomba, Riccardo Alessandro, Francesco Iemolo, Giovanni Duro	Junho 2012	Itália	Relato de caso	Descrever o caso de uma paciente de 40 anos que apresentou ataque isquêmico transitório (AIT), desconforto nas mãos, intolerância ao calor e ao frio, angina e palpitações, doença renal crônica.	Detectado quatro mutações no gene <i>GLA</i> do paciente: -10C> T (g.1170C> T), c.370-77_-81del (g.7188-7192del5), c.640-16A > G (g.10115A> G), c.1000-22C> T (g.10956C> T). Essas mutações, localizadas nas regiões promotoras e regulatórias intrônicas, foram observadas em diversos pacientes com manifestações de DF. O quadro clínico mostrou envolvimento multissistêmico com início precoce dos sintomas, sugerindo que essas mutações intrônicas podem ser encontradas mesmo em pacientes com a forma clássica de DF.
Tadayasu Togawa, Takahiro Tsukimura, Takashi Kodama, Toshie Tanaka, Ikuo Kawashima, Seiji Saito, Kazuki Ohno, Tomoko Fukushige, Takuro Kanekura, Atsushi Satomura, Duk-Hee Kang, Beom Hee Lee, Han-Wook Yoo, Kent Doi, Eisei Noiri, Hitoshi Sakuraba	Abril 2012	Japão Coreia	Experimental	Realizar uma modelagem estrutural do <i>GLA</i> com a enzima E66Q, com exames bioquímicos, patológicos e biópsia de pele de indivíduos do sexo masculino que tinham a enzima E66Q na triagem de alto risco de pacientes com doenças renais e cardiovascular	Não conseguimos obter evidência de que está associada à DF. A enzima E66Q pode não ser causadora de doenças, como Lee et al. sugeriu, embora cuidadoso, observação e acompanhamento de longo prazo são necessários para determinar se outros fatores aceleram ou não o efeito da enzima E66Q durante o desenvolvimento da DF.

				es para a DF, para avaliar suas características.	
Iidikó Vastagh, Tamás Constantin, Anna Kéri, Gábor Rudas, György Fekete, Dániel Bereczki	Janeiro 2011	Hungria	11 Série de casos	Descrever as manifestações neurológicas em pacientes com DF.	As manifestações neurológicas da DF estão frequentemente relacionadas à morbidade e mortalidade significativas. O diagnóstico precoce e o tratamento específico do envolvimento neurológico em casos de deficiência de Alfa Gal A podem resultar em melhora da qualidade de vida dos pacientes com DF.
Seiji Saito, Kazuki Ohno, Hitoshi Sakuraba	Junho 2011	Japão	Comunicação breve - Construção de base de dados	Construir um banco de dados de fenótipos clínicos, genótipos e estruturas de mutações <i>GLA</i> . Esta base de dados pode ser acessada como 'fabry-database.org', é equipada com poderosas ferramentas computacionais.	Esse banco de dados ajudará os pesquisadores e médicos que estudam a DF.
R Froissart, M Piraud, I Maire	Dezembro 2010	França	170 Transversal	Realizar análise de mutação em 170 pacientes de 65 famílias e identificamos	Confirmam a ampla heterogeneidade molecular nesse locus. Geralmente, as correlações genótipo/fenótipo permanecem difíceis, pois apenas algumas mutações são mais frequentes. Além

				55 mutações diferentes.	disso, variações do fenótipo, mesmo dentro da mesma família, sugerem que outros fatores (genéticos e epigenéticos) podem influenciar a progressão da doença.
P Bouvagnet, G Millat, R Rousson, G Gilbert, G Derumeaux	Dezembro 2010	França	184 Transversal	Avaliar dentro da população quais eram as mutações apresentadas na CMH genética.	A CMH comum isolada pode ser secundária a DF.
Helena Hůlková, Milan Elleder	Dezembro 2010	República Tcheca	Experimental	Avaliar depósito lisossomal em 10 pacientes após a morte.	O depósito de Gb3 é pouco estudado, a informação pode ser útil para quem estuda tecido adiposo.
L E Allen, E M Cosgrave, J P Kersey, U Ramaswami	Dezembro 2010	Reino Unido	26 crianças Transversal	Determinar a prevalência de manifestações oftálmicas em crianças com a doença e investigar a correlação com o genótipo e a gravidade da doença.	As manifestações oftálmicas da DF são comuns mesmo em crianças pequenas com mutações no gene <i>GLA</i> . Embora o tamanho limitado da amostra possivelmente tenha impedido a significância estatística, os sintomas sistêmicos da neuropatia autonômica frequentemente coexistem com as alterações vasculares da retina e podem compartilhar a mesma patogênese.
Paulo Gaspar, Julio Herrera, Daniel Rodrigues, Sebastián Cerezo, Rodrigo Delgado,	2010 Fevereiro	Espanha	911 Transversal	Identificar pacientes com DF (homens e mulheres) em hemodiálise.	Excluindo a controversa alteração D313Y, a DF apresenta uma frequência de um em 182 indivíduos (0,55%) nessa população

Carlos F Andrade, Ramón Forascepi, Juan Macias, Maria D del Pino, Maria D Prados, Pilar R de Alegria, Gerardo Torres, Pedro Vidau, Maria C Sá- Miranda				Neste estudo, relatamos pela primeira vez a frequência de DF em uma população espanhola em hemodiálise.	de homens e mulheres em hemodiálise. Sugerem que pacientes com sintomas inexplicáveis e atípicos de doença renal podem ter DF, programas de rastreamento para DF, podem levar ao diagnóstico precoce, estudo de suas famílias e, eventualmente, à implementação de uma terapia específica.
J P Oliveira, S Ferreira, J Barceló, P Gaspar, F Carvalho, M C Sá Miranda, J-E Månsson	2008 Deze mbr o	Portu gal	Experim ental	Testar a hipótese de que o polimorfismo do alelo g.1170T está associado a uma expressão de $\alpha$ -Gal mais baixa.	A frequência do alelo g.1170T em indivíduos com baixa atividade $\alpha$ -Gal foi 4 vezes maior ( $p < 0,05$ ) do que na população em geral. Nesse estudo tinha atividade de $\alpha$ -Gal plasmática mais de 2 vezes acima da média normal. O alelo g.1168A não afetou a atividade enzimática. As mulheres com o genótipo <i>GLA</i> exon 1 padrão tiveram atividade $\alpha$ -Gal plasmática significativamente maior do que os homens geneticamente comparáveis.
William R Wilcox, João Paulo Oliveira, Robert J Hopkin, Alberto Ortiz, Maryam Banikazemi, Ulla Feldt-Rasmussen, Katherine Sims, Stephen Waldek, Gregory M	2008 Feve reiro	Mund ial	1077 mulheres  Transver sal	Analisar os dados do Registro Fabry para comparar a idade do início dos sintomas e do diagnóstico, e a incidência de eventos	Mulheres com DF têm um risco significativo de envolvimento de órgãos importantes e diminuição da QV. Elas devem ser monitoradas regularmente quanto a sinais e sintomas de DF e consideradas para TRE.

Pastores, Philip Lee, Christine M Eng, Laszlo Marodi, Kevin E Stanford, Frank Breunig, Christoph Wanner, David G Warnock, Roberta M Lemay, Dominique P Germain, Fabry Registry				clínicos entre pacientes masculinos e femininos.	
S Magage, J-C Lubanda, Z Susa, J Bultas, D Karetová, R Dobrovolný, M Hřebíček, D P Germain, A Linhart	2007 Outu bro	Repúb lica Tchec a	50  Caso Controle	Comparar as alterações de espirometria em pacientes com DF com uma população de controle e acompanhar a progressão subsequente da doença.	Demonstramos um envolvimento pulmonar progressivo clinicamente relevante, dependente da idade e do sexo, em pacientes com DF. Os efeitos da TRE no envolvimento pulmonar ainda precisam ser demonstrados.
E Schaefer, A Mehta, A Gal	2005 Mar ço	Europ a  9 países	545  Coorte	Avaliar relação entre fenótipo e genótipo na base de dados FOS	Sugerem que há correlação entre genótipo e a gravidade clínica.
C Whybra, C Kampmann, F Krummenauer, M Ries, E Mengel, E Miebach, F Baehner, K Kim, M Bajbouj, A Schwarting, A Gal, M Beck	2004  Abri l	Estad os Unido s	39  Coorte	Desenvolver um sistema de pontuação - Mainz Severity Score Index (MSSI) - para medir a gravidade da DF e monitorar o curso clínico da doença em resposta à TRE.	Mostrou que o escore MSSI pode ser uma medida útil e específica para avaliar objetivamente a gravidade da DF e monitorar os efeitos do tratamento relacionados à TRE.

<p>Markus Ries, Uma Ramaswami, Rossella Parini, Bengt Lindblad, Catharina Whybra, Ingrid Willers, Andreas Gal, Michael Beck</p>	<p>2003 Novembro</p>	<p>Europa</p>	<p>35 Crianças e adolescentes Transversal</p>	<p>Avaliar o fenótipo clínico da DF em crianças.</p>	<p>A DF geralmente se manifesta clinicamente na infância. O envolvimento renal pode começar na adolescência. O diagnóstico é feito após um alto nível de suspeita ou análise sistemática de pedigree. É crucial para os pacientes pediátricos com DF ter acesso precoce ao tratamento sintomático. A TRE mostrou eficácia promissora em adultos. Considerando seus benefícios terapêuticos e preventivos potenciais generalizados, a TRE deve ser iniciada em um estágio inicial, antes do aparecimento de complicações irreversíveis.</p>
<p>N Guffon</p>	<p>2003 Abril</p>	<p>França</p>	<p>11 casos Série de casos</p>	<p>Revisão dos prontuários de 11 mulheres com DF (oito famílias) sendo monitoradas no Hospital Edouard Herriot, Lyon para avaliar a extensão clínica da DF.</p>	<p>O aumento da evidência clínica de que a DF frequentemente afeta portadoras do sexo feminino também levanta duas questões importantes: (1) todos os parentes do sexo feminino de um paciente afetado do sexo masculino devem ser examinados; e (2) quando iniciar a TRE em pacientes do sexo feminino. O conhecimento do status da operadora permite que o paciente e o médico fiquem atentos aos sintomas da doença, mesmo que pareçam</p>

					saudáveis quando o status de portador é confirmado.
G Beer, P Reinecke, H E Gabbert, W Hort, H Kuhn	2002 Dezembro	Alemanha	Revisão	Revisar dados da CMH e DF.	A variante cardíaca da DF imita as características clínicas do HNCM (cerca de 4% - 8% entre os pacientes com "HNCM"). A EMCB deve ser realizada em pacientes substancialmente sintomáticos que apresentem o quadro clínico de HNCM para revelar a forma de variante cardíaca.
U Feldt-Rasmussen, A K Rasmussen, H Mersebach, K M Rosenberg, L Hasholt, S A Sorensen	2002	Dinamarca	Revisão	Revisitar a DF.	As manifestações orgânicas são difusas. Pode até ser necessário um endocrinologista em colaboração com outros especialistas e geneticistas clínicos.
Dominique P Germain, Junaid Shabbeer, Sylvie Cotigny, Robert J Desnick	2002 Junho	Estados Unidos	40 famílias não relacionadas Transversal	Avaliar a heterogeneidade e molecular e definir a correlação genótipo fenótipo.	20 novas mutações. Resultados definem a heterogeneidade da DF, permite detecção precisa de heterozigotos, diagnóstico pré-natal nessas famílias e fornecem correlações genótipo/fenótipo.
D Blaydon, J Hill, B Winchester	2001 Novembro	Europa	35 famílias Transversal	Descrever 20 novas mutações em 35 famílias.	Todos os pacientes com deleções apresentavam a forma clássica da doença, mas não foi possível prever o fenótipo a partir das mutações <i>missenses</i> .
G M Altarescu, L G Goldfarb, K Y Park, C Kaneski, N	2001 Julho	Estados	49 pacientes	Avaliar a correlação genótipo com	Encontrou 15 novas mutações. Enfatizam a ampla variedade de

Jeffries, S Litvak, J W Nagle, R Schiffmann		Unidos	36 famílias Transversal	manifestações da doença.	mecanismos genéticos que levam à DF. Foi encontrada uma relação genótipo-fenótipo significativa.
G A Ashley, J Shabbeer, M Yasuda, C M Eng, R J Desnick	2001	Estados Unidos	40 Transversal	Análise de mutação foi realizado em 40 famílias não relacionadas com DF. Encontrado 20 novas mutações em 20 dessas famílias, nas 20 famílias restantes, 17 mutações relatadas anteriormente.	Identificação dessas 20 novas mutações demonstra ainda mais a heterogeneidade genética das lesões Alfa Gal A que causam a DF. A análise de mutação é importante para cada família, pois a detecção dessas mutações permite o diagnóstico preciso e fornece a capacidade de realizar diagnósticos pré-natais. A detecção dessas novas mutações é útil para a avaliação das correlações genótipo-fenótipo e fornece uma visão sobre as relações estrutura-função da enzima.
P H Slee, L J van Boven, D S Slee	2000 Dezembro	Holanda	Relato de Caso	Relata o caso de 4 famílias com DF.	Relata diagnóstico tardio em décadas. Importância do reconhecimento dessa doença é ainda mais importante agora, pois as possibilidades terapêuticas estão à vista.
P Ashton-Prolla, B Tong, J Shabbeer, K H Astrin, C M Eng, R J Desnick	2000 Julho	Estados Unidos	Série de Casos	A natureza das lesões moleculares no gene Alfa Gal A em 36 famílias não relacionadas foi determinada a fim de fornecer	Vinte e duas novas mutações foram identificadas. Ilustram a heterogeneidade molecular das lesões causadoras da DF e enfatizam o fato de que os dinucleotídeos CpG constituem pontos importantes para mutação no gene alfa-Gal A.



				detecção precisa de heterozigotos, diagnóstico pré-natal e definir correlações genótipo/fenótipo.	Permitem a detecção precisa de heterozigotos e o diagnóstico pré-natal nessas famílias, e delineiam as correlações fenótipo-genótipo.
I E Knol, M G Ausems, D Lindhout, O P van Diggelen, H Verwey, J Davies, J K Ploos van Amstel, B T Poll-The	1999 Fevereiro	Holanda	Relato de Caso	Relatar o caso de dois parentes com DF.	Demonstra a dificuldade em prever o fenótipo clínico em pacientes e familiares com a mesma mutação alfa-Gal A. Além disso, na ausência de história familiar, o diagnóstico pode ser facilmente perdido.
C M Eng, G A Ashley, T S Burgert, A L Enriquez, M D'Souza, R J Desnick	1997 Março	Estados Unidos	42	Determinar a natureza e a frequência das lesões moleculares que causam os fenótipos clássico e variante mais suave em 42 hemizigotos não relacionados.	35 mutações com fenótipos heterogênicos. Definem ainda mais a heterogeneidade das mutações que causam a DF, permitem a identificação precisa do portador, o diagnóstico pré-natal nessas famílias e facilitam a identificação de candidatos à TRE.

**ANEXO B – Carta de aprovação do CEP (frente e verso).**

FACULDADE DE MEDICINA DE  
CAMPOS/FUNDAÇÃO  
BENEDITO PEREIRA NUNES



**PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP**

**DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

**Título da Pesquisa:** ANÁLISE CLÍNICA E EPIDEMIOLÓGICA DA DOENÇA DE FABRY NOS CENTROS DE DIÁLISE DO BRASIL

**Pesquisador:** MARCELO PAULA COUTINHO

**Área Temática:**

**Versão:** 1

**CAAE:** 18029513.0.0000.5244

**Instituição Proponente:** Faculdade de Medicina de Campos/Fundação Benedito Pereira Nunes

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

**DADOS DO PARECER**

**Número do Parecer:** 305.988

**Data da Relatoria:** 28/06/2013

**Apresentação do Projeto:**

Projeto apresenta delineamento adequado e capaz de responder os objetivos da pesquisa

**Objetivo da Pesquisa:**

Objetivo claro e preciso que se insere adequadamente no desenvolvimento do projeto de pesquisa.

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

Contribuirá para uma investigação diagnóstica mais otimizada, com a redução do tempo e do custo da confirmação diagnóstica laboratorial, maior conhecimento da história natural da DF e uma avaliação detalhada nos familiares do paciente facilitando a identificação precoce da DF em parentes sintomáticos ou não

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

Nenhum comentário ou considerações a fazer.

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

O projeto de pesquisa apresentou todos os requisitos exigidos e de acordo com as resoluções nº

**Endereço:** Avenida Dr. Alberto Torres, 217

**Bairro:** Centro

**CEP:** 28.035-580

**UF:** RJ

**Município:** CAMPOS DOS GOYTACAZES

**Telefone:** (22)2101-2948

**Fax:** (22)2101-2929

**E-mail:** cepfmc@fmc.br

FACULDADE DE MEDICINA DE  
CAMPOS/FUNDAÇÃO  
BENEDITO PEREIRA NUNES



Continuação do Parecer: 305.988

196/96 e novas normatizações da Plataforma Brasil

**Recomendações:**

Nada a acrescentar

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Como resultado desta análise e com base nas resoluções nº 196/96 e nº 340/2004, o projeto de pesquisa foi aprovado por seus próprios fundamentos.

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

**Considerações Finais a critério do CEP:**

CAMPOS DOS GOYTACAZES, 16 de Junho de 2013

Assinador por:  
ISRAEL NUNES ALECRIN  
(Coordenador)

Endereço: Avenida Dr. Alberto Torres, 217

Bairro: Centro

CEP: 28.035-580

UF: RJ

Município: CAMPOS DOS GOYTACAZES

Telefone: (22)2101-2948

Fax: (22)2101-2929

E-mail: cepfmc@fmc.br

**ANEXO C – Questionário do projeto Rim Fabry Brasil (frente e verso).**

1

**Projeto RimFabryBrasil**

**Dados do Centro Participante** (FAVOR PREENCHER COM LETRA DE FORMA E LEGÍVEL)

Razão Social

Endereço

CNPJ

CEP

Cidade

UF

Médico responsável

Responsável pelo cadastro

**Dados do Paciente** (FAVOR PREENCHER COM LETRA DE FORMA E LEGÍVEL)

Nome completo

Idade

Data Nascimento

Sexo  M  F

Endereço

Bairro

Cidade

CEP

UF

E-mail

Telefone

Nome de um familiar para contato

Telefone do familiar

Parentesco do familiar

**Sinais e Sintomas**

Obesidade

Diabetes Melitus

Diagnóstico realizado há menos de 10 anos

Diagnóstico realizado de 10 a 20 anos

Diagnóstico realizado há mais de 20 anos

Hipertensão Arterial Sistêmica

Diagnóstico realizado há menos de 10 anos

Diagnóstico realizado de 10 a 20 anos

Diagnóstico realizado há mais de 20 anos

Artrite Reumatóide

Prova Reumática Positiva

Prova Reumática Negativa

Rim Policístico

Doença de Berger

Outras doenças ou sinais e sintomas





### Outros sintomas

- Possui doença renal?
- Insuficiência Renal Crônica (IRC)
- Há quanto tempo faz diálise?
- Outras doenças renais:
- História familiar de doença renal?
- Pai     Mãe     Irmão     Irmã     Tio     Tia     Avô     Avó
- Qual doença renal?
- Apresenta proteinúria no exame de 24 horas
- Apresenta elevação da creatinina
- Possui doença cardíaca
- Hipertrofia Ventricular Esquerda (HVE)
- Outras doenças cardíacas:
- História familiar de doença cardíaca?
- Pai     Mãe     Irmão     Irmã     Tio     Tia     Avô     Avó
- Qual doença cardíaca?
- Apresenta precordialgia e/ou palpitações
- Febre recorrente sem causa aparente
- Intolerância ao calor e ao frio
- Intolerância a exercícios físicos
- Sensação de queimação nas mãos e nos pés
- Unilateral     Bilateral
- Crises de dor que se espalham pelo corpo
- Sensação de dormência ou formigamento nas mãos e pés
- Unilateral     Bilateral
- Diminuição ou ausência de transpiração
- Aumento da transpiração
- Depressão
- História familiar de depressão ou distúrbio de comportamento?
- Pai     Mãe     Irmão     Irmã     Tio     Tia     Avô     Avó
- Problemas de audição
- Faz uso de diurético (Hidroclorotiazida - Lasix)?
- Há quanto tempo?
- Dor abdominal após a alimentação
- Diarreia após a alimentação
- Doença cerebrovascular (AVC ou ataque isquêmico transitório)
- História familiar de doença cerebrovascular?
- Pai     Mãe     Irmão     Irmã     Tio     Tia     Avô     Avó
- Córnea Verticilata
- Laudo emitido por um oftalmologista
- Sem laudo emitido por um oftalmologista
- Angioqueratomas
- Laudo emitido por um dermatologista
- Descoberto através de biópsia

Declaro que li o termo de consentimento informado e concordei em participar deste estudo: Análise Clínica e Epidemiológica da Doença de Fabry nos Centros de Hemodiálise do Brasil (Projeto RIMFABRYBRASIL).



**ANEXO D – Termo de consentimento livre e esclarecido**

ANÁLISE CLÍNICA E EPIDEMIOLÓGICA DA DOENÇA  
DE FABRY NOS CENTROS DE DIÁLISE DO BRASIL

Termo de Consentimento Informado do Paciente

**TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**

(Conselho Nacional de Saúde, Resolução 196/96)

1. NOME DO PACIENTE .....
- DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº .....
- DATA DE NASCIMENTO...../...../..... SEXO M ( ) F ( )
- ENDEREÇO.....
- Nº.....APTO.....BAIRRO.....
- CIDADE.....CEP.....
- TELEFONE: DDD (.....) .....

2. RESPONSÁVEL LEGAL (SÓ PREENCHER ESSA PARTE SE HOUVER UM)

NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc).....

DOCUMENTO DE IDENTIDADE..... SEXO M ( )F ( )

DATA DE NASCIMNETO.....

ENDEREÇO.....Nº.....

APTO:.....BAIRRO.....

CIDADE.....CEP: \_\_\_\_\_ - \_\_\_\_\_

TELEFONE: DDD (.....).....

O presente termo refere-se a um convite para participação do Sr. (a) - \_\_\_\_\_, ou sob a responsabilidade de seu representante legal Sr. (a) \_\_\_\_\_, a participar como sujeito de pesquisa intitulada: “QUESTIONÁRIO PARA ANÁLISE DOS SINAIS CLÍNICOS DA DOENÇA DE FABRY NOS PACIENTES DOS CENTROS DE DIÁLISE DO BRASIL (Rim-Fabry-Brasil)”. A Doença de Fabry é uma doença, rara, genética, herdada na família, que é caracterizada pela falta ou diminuição da ação de uma enzima (proteína), (Alfagalactosidase A). A falta desta enzima provoca o acúmulo nas células de uma espécie de gordura

(esfingolípides). Os pacientes, geralmente do sexo masculino, acometidos por tal doença ficam com as células do corpo “abarroadas” com esta gordura e podem apresentar mau funcionamento de diversos órgãos como os rins, coração e cérebro, além de dores nas pernas e braços, manchas pelo corpo, diarreia e intolerância ao frio e calor. O **objetivo** deste trabalho é tentar saber se você tem ou não essa doença, chamada Doença de Fabry.

Eu, \_\_\_\_\_, RG \_\_\_\_\_, fui devidamente esclarecido (a) do Projeto de Pesquisa acima e aceito o convite para participar.

\_\_\_\_\_, \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 20 \_\_\_\_\_

---

Assinatura do sujeito da pesquisa ou responsável legal

### ANEXO E – Algoritmo computacional

A	1 + 2 + 3 (4 ou mais sinais do grupo 3, sem aumento da transpiração)	Sim
B	Pacientes do sexo masculino acima de 60 anos, com 1 + 2 + 3 (4 ou mais sinais do grupo 3, sem aumento da transpiração)	Análise
C	1 + 1.1 + 3 (3 ou mais sinais do grupo 3, sem aumento da transpiração)	Sim
D	Pacientes do sexo masculino acima de 60 anos, com 1 + 1.1 + 3 (3 ou mais sinais do grupo 3, sem aumento da transpiração)	Análise
E	1 + 2 + 2.1 + 3 (3 ou mais sinais do grupo 3, sem aumento da transpiração)	Sim
F	Pacientes do sexo masculino acima de 60 anos, com 1 + 2 + 2.1 + 3 (3 ou mais sinais do grupo 3, sem aumento da transpiração)	
G	Critérios A, B ou C, cujo item 3 contiver aumento da transpiração	Análise
H	Pacientes do sexo masculino acima de 60 anos, critérios A, C ou E, cujo item 3 contiver aumento da transpiração	Descarte
I	1.1 e ou 2.1 de pacientes do sexo masculino referente à história familiar de pai (mãe sadia)	Análise
J	1 + 2 + 7 (1 ou mais sinais do grupo 7)	Sim
L	Pacientes com Rim Policístico, exceto critérios 5 e ou 6	Análise
M	1 + 5	Sim
N	1 + 6	Sim
O	1	Análise
P	1 + 5	Sim
Q	1 + 6	Sim



R	1 + 2 + 3 (4 ou mais sinais do grupo 3)	Análise
S	1 + 1.1 + 3 (3 ou mais sinais do grupo 3)	Análise
T	1 + 2 + 2.1 + 3 (3 ou mais sinais do grupo 3)	Análise
U	1 + 3 (3 ou mais sinais do grupo 3), 4 ou 5	Análise
V	Pacientes do sexo masculino acima de 60 anos, critérios R, S ou T, cujo item 3 contiver aumento da transpiração	Descarte

Legenda do algoritmo computacional:

- 1-Sinais da Nefrologia
- 2- Sinais da Cardiologia
- 3- Sinais da Reumatologia
- 4- Sinais da Neurologia
- 5- Sinais da Oftalmologia
- 6- Sinais da Dermatologia
- 7- Sinais da Gastreterologia/Otorrinolaringologia

**ANEXO F – Participações em congressos e simpósios durante o doutorado**

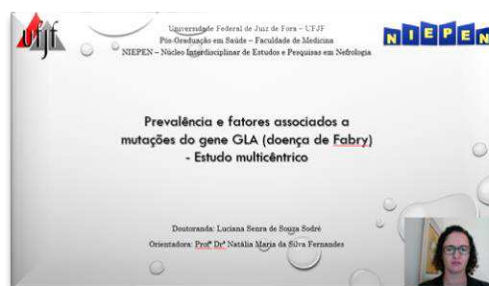
2019



2020



2021



2022



**XXXI CONGRESSO  
BRASILEIRO DE NEFROLOGIA**  
XIII Congresso Luso-Brasileiro de Nefrologia  
XIX Congresso Brasileiro de Enfermagem em Nefrologia  
21 A 24 DE SETEMBRO DE 2022 • CENTRO SUL • FLORIANÓPOLIS-SC

Conferimos ao trabalho

**FAMÍLIAS COM MAIS DE UMA MUTAÇÃO ASSOCIADAS À DOENÇA DE FABRY: AINDA PRIVATIVAS?**

dos autores LUCIANA SENRA DE SOUZA SODRÉ, CARLOS ALBERTO HUIAIRA CONTRERAS, ROSÁLIA MARIA NUNES HENRIQUES HUIAIRA, LUCIANE SENRA DE SOUZA BRAGA, MARCUS GOMES BASTOS, FERNANDO ANTÔNIO BASILE COLIGNATI, MARCELO PAULA COUTINHO, NATÁLIA MARIA SILVA FERNANDES e "Certificado de Menção Honrosa - Sessão Pôster Comentado" pelo trabalho apresentado na modalidade Selecionado para Sessão Pôster Comentado, durante o XXXI Congresso Brasileiro de Nefrologia, XIII Congresso Luso-Brasileiro de Nefrologia e XIX Congresso Brasileiro de Enfermagem em Nefrologia, realizado de 21 a 24 de setembro de 2022 no Centro de Convenções de Florianópolis (CentroSul) em Florianópolis/SC.

24 de setembro de 2022

Para validar, acesse <http://www.congressos.com.br/validar/?cod=1038837>





**XXXI CONGRESSO  
BRASILEIRO DE NEFROLOGIA**  
XIII Congresso Luso-Brasileiro de Nefrologia  
XIX Congresso Brasileiro de Enfermagem em Nefrologia  
21 A 24 DE SETEMBRO DE 2022 • CENTRO SUL • FLORIANÓPOLIS-SC

Conferimos ao trabalho

**ASSOCIAÇÃO DE MUTAÇÕES DA DOENÇA DE FABRY COM FATORES DEMOGRÁFICOS E CLÍNICOS – O QUE ESTAMOS VENDO NO PROJETO RIM FABRY BRASIL**

dos autores LUCIANA SENRA DE SOUZA SODRÉ, CARLOS ALBERTO HUIAIRA CONTRERAS, ROSÁLIA MARIA NUNES HENRIQUES HUIAIRA, LUCIANE SENRA DE SOUZA BRAGA, FERNANDO ANTÔNIO BASILE COLIGNATI, MARCELO PAULA COUTINHO, NATÁLIA MARIA SILVA FERNANDES e "Certificado de Menção Honrosa - Sessão Pôster Comentado" pelo trabalho apresentado na modalidade Selecionado para Sessão Pôster Comentado, durante o XXXI Congresso Brasileiro de Nefrologia, XIII Congresso Luso-Brasileiro de Nefrologia e XIX Congresso Brasileiro de Enfermagem em Nefrologia, realizado de 21 a 24 de setembro de 2022 no Centro de Convenções de Florianópolis (CentroSul) em Florianópolis/SC.

24 de setembro de 2022

Para validar, acesse <http://www.congressos.com.br/validar/?cod=1038838>




## ANEXO G – Produções durante o doutorado

Artigo publicado em 2020 na versão online com os dados não utilizados no mestrado e em 2021 na versão impressa.

*J Bras Nefrol. 2021;43(1):28-33.*

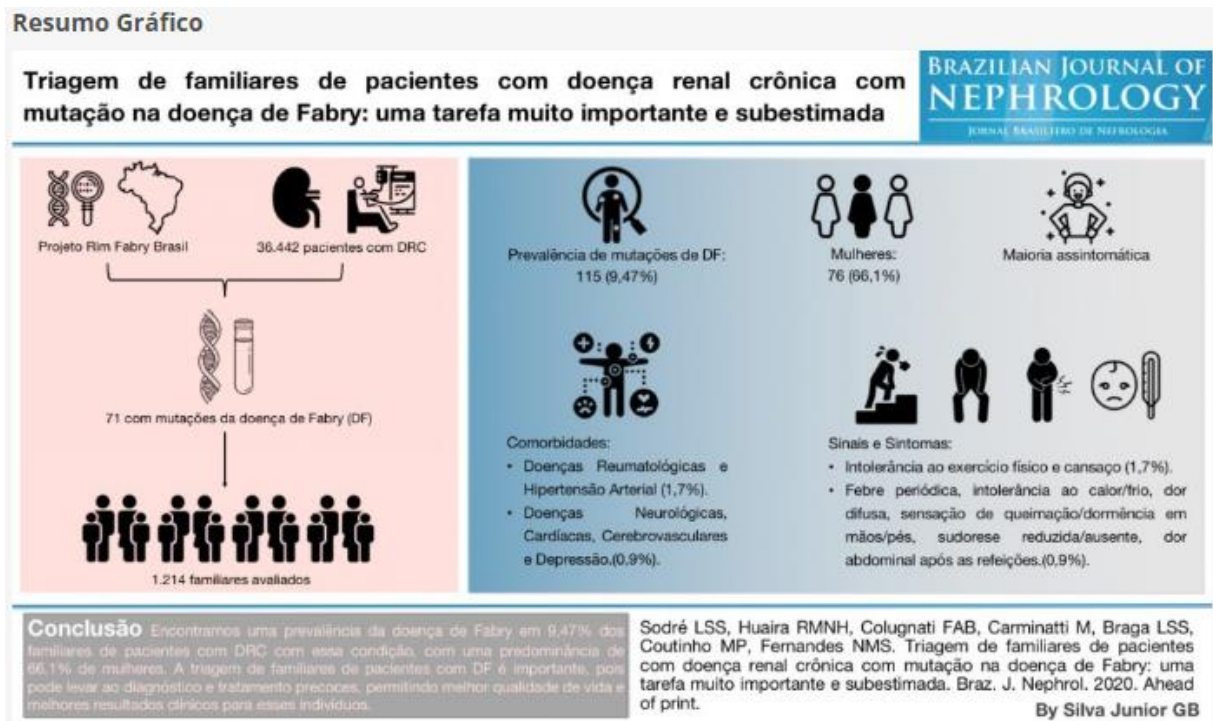
**Artigo Original**

### Triagem de familiares de pacientes com doença renal crônica com mutação na doença de Fabry: uma tarefa muito importante e subestimada

Luciana Senra de Souza Sodré <sup>ib</sup>, Rosália Maria Nunes Henriques Huaira <sup>ib</sup>, Fernando Antônio Basile Colugnati <sup>ib</sup>, Moises Carminatti <sup>ib</sup>, Luciane Senra de Souza Braga <sup>ib</sup>, Marcelo Paula Coutinho <sup>ib</sup>, Natália Maria da Silva Fernandes <sup>ib</sup>

DOI: 10.1590/2175-8239-JBN-2020-0080

Todos os artigos originais publicados no Jornal brasileiro de nefrologia recebem um resumo visual para a divulgação dos artigos no Twitter, Instagram e em outros canais de divulgação.




A partir do artigo citado, Hugo Abensur escreveu um editorial destacando a importância do estudo, do screening em populações sob risco, da triagem familiar e o diagnóstico precoce. Este conjunto, constata a relevância do estudo e a importância da aprovação das medicações

para instituir o tratamento precoce.

*J Bras Nefrol.* 2021;43(1):5-6.

**Editorial**

## **Doença de Fabry: pacientes em risco no Brasil!**

Hugo Abensur 

**DOI:** 10.1590/2175-8239-JBN-2021-E002