

DOENÇA DE FABRY SIMULANDO NEFRITE LÚPICA: RELATO DE CASO E DESAFIO DIAGNÓSTICO

Autores: **Anna Karolinne Nascimento**¹; Maria Goretti Polito²; Thais Bomfim Teixeira¹; Raffael Zatarin¹; Ilana de Freitas Pinheiro¹; João Vicente da Silva¹; Fernanda Christina Arantes de Carvalho Goya¹; Amanda Caetano Bolonhini¹; Neriane Nunes Mendonça da Silva¹; Ruama Silva de Queiroz¹; Anna Clara Elias Ferreira¹; Fernanda Moraes da Silva¹; Érica Rodrigues Dias¹; Edneia Gonçalves Silveira Nogueira¹

INSTITUIÇÕES: ¹ APAE Anápolis; ² Hospital do Rim de Goiânia

INTRODUÇÃO

A Doença de Fabry é uma doença genética rara ligada ao X, classificada como uma doença de depósito lisossomal, causada por **deficiência ou ausência da enzima alfa-galactosidase A**. Nas formas de início tardio ou atenuadas em mulheres heterozigotas, frequentemente apresenta um **curso clínico insidioso e inespecífico**, o que contribui para o atraso no diagnóstico significativo. Manifestações como proteinúria, fadiga, artralgia, sintomas neurológicos inespecíficos e lesões cutâneas podem **mimetizar doenças autoimunes sistêmicas**, particularmente o Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES), especialmente em pacientes do sexo feminino, onde a variabilidade fenotípica é maior.

DESCRIÇÃO DO CASO

Trata-se de paciente do **sexo feminino**, de 49 anos, filha de casal não consanguíneo e mãe de 2 filhos do sexo masculino. Em 1999 apresentou **astenia importante, edema em MMII, com aumento de volume urinário, proteinúria nefrótica**, urina tipo 1 telescopada, FAN/1280 e ANCA negativo. Solicitou-se uma biópsia renal no mesmo ano e a mesma acusou apresentou-se com membranoproliferativa e IF rica (IgM 3+, IgG 2+, IgA 1+, Clq 3+ e C3 3+). Na época recebeu o diagnóstico de LES, com tratamento padrão. Desde 2010 evoluiu sem imunossupressão com FR estável, **proteinúria ~1,5g/dia**, sem leucocitúria e hematuria, marcadores inflamatórios e complemento normal, HAS de consultório/IECA. Diante do quadro clínico, em 2024 foi realizada uma **nova biópsia renal** que trouxe como resultado: achados ultra estruturais compatíveis com nefropatia relacionada à **Doença de Fabry**. Para confirmação do diagnóstico, fez o sequenciamento do gene **GLA**, que apresentou o seguinte achado: **GLA, c.1088G>A, p.Arg365His**), em heterozigose, classificada como patogênica.

BIÓPSIA:

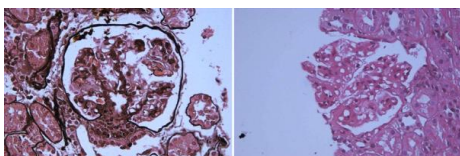
A paciente realizou a biópsia com o seguinte achado: **vacuolização podocitária multifocal, suspeita de acúmulo de metabólito, principalmente doença de Fabry**.

MICROSCOPIA DE LUZ:

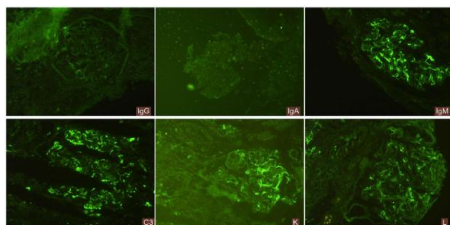
Aumento discreto e difuso da matriz e celularidade mesangiais. Membrana basal glomerular inexpressiva, sem buracos, espículas, divisão ou corrugação. Adesão capsular fibrosa nos espaços de Bowman, sem tubulização, crescentes, fibrina ou necrose. Intensa dilatação do citoplasma dos podócitos com vesículas (bolhas) em alguns glomérulos. Ausência de esclerose segmentar, trombos de fibrina ou proliferação endocapilar.

IMUNOFLUORESCÊNCIA:

A Imunofluorescência, foi observada marcação de fraca intensidade/tragos em alguns capilares para IgG, IgM, C3, C1q, Kappa e Lambda. As pesquisas de IgA e Fibrinogênio foram negativas.



Microscopia de luz (Fonte: os autores)



Imunofluorescência (Fonte: os autores)

DISCUSSÃO E COMENTÁRIOS FINAIS

A Doença de Fabry e o Lúpus Eritematoso Sistêmico, embora etiopatogenicamente distintas (Fabry sendo uma doença hereditária de armazenamento lisossômico e LES uma doença autoimune), compartilham uma característica notável: **são condições multissistêmicas**. No cenário renal, a sobreposição é particularmente insidiosa. A nefropatia de Fabry, causada pelo acúmulo de globotriaosilceramida (Gb3) devido à deficiência da enzima alfa-galactosidase A, pode se apresentar com **proteinúria, hematuria e declínio da função renal, sintomas que são também as marcas da nefrite lúpica**. Como visto no caso da paciente, a biópsia de 1999, com achados de glomerulonefrite membranoproliferativa e uma imunofluorescência "full-house" (depósitos de IgG, IgA, IgM, C1q e C3), foi interpretada como nefrite lúpica. **O padrão "full-house" é, de fato, altamente sugestivo de nefrite lúpica e, na ausência de uma suspeita de Fabry e sem a análise detalhada por microscopia eletrônica focada em doenças de depósito, o diagnóstico de LES seria a conclusão lógica e justificada na época**. O problema é agravado em mulheres heterozigotas para a Doença de Fabry. Devido à inativação aleatória do cromossomo X, a **expressão fenotípica da doença em mulheres é notoriamente variável**, podendo ir de assintomática a formas graves, mas frequentemente apresentando manifestações atenuadas, tardias e menos clássicas do que nos homens. **Essa apresentação "suave" ou atípica pode facilmente ser confundida com doenças mais comuns**, tornando o caminho para o diagnóstico correto ainda mais tortuoso e prolongado.

REFERÊNCIAS

- Groza T, Köhler S, Moldenhauer D, Vasilevsky N, Baynam G, Zemojtel T, et al. **The Human Phenotype Ontology: Semantic Unification of Common and Rare Disease**. Am J Hum Genet. 2015;97(1):111-24.
- Graber ML, Ruzs D, Jones ML, Farmakidis C, Morgan DJ. **Diagnostic error in uncommon conditions: patterns and opportunities for prevention**. Diagnosis (Berl). 2023;10(4):270-8.
- Milunsky A, Milunsky JM. **Genetic counseling in Fabry disease: lessons learned from "the great imitator"**. Genet Med. 2014;16(11):807-9.
- Ortiz A, Germain DP, Desnick RJ, Politei J, Mauer M, Burlina A, et al. **Fabry disease revisited: Management and treatment recommendations for adult patients**. Mol Genet Metab. 2018;123(4):416-27.