



Análise molecular do gene GLA em indivíduos com suspeita clínica de Doença de Fabry: experiência de um Serviço de atenção a Doenças Raras no estado de Santa Catarina.

Juliana Leal Rocha¹; Emmanuelle De Araujo Ewald¹; Isabella Pereira Benvenutti²; Sara Duarte Machado²; Roberto Benvenutti^{1,2}; Mireille Caroline Silva de Miranda Gomes¹; Jerry Schmitz^{1,2}.

¹ Serviço de Atenção a Doenças Raras, Associação Renal Vida, Blumenau/SC
² FURB - Universidade Regional de Blumenau, Blumenau/SC

INTRODUÇÃO

A Doença de Fabry (DF) é uma doença rara e multissistêmica causada pela deficiência/ausência da enzima alfa-galactosidase A (αGAL-A), a qual resulta no acúmulo lisossomal progressivo de globotriaosilceramida (Gb3) e de seu metabólito globotriaosilinosíngosina (liso-GL3) nas células do endotélio vascular de vários órgãos. A deficiência da αGAL-A é decorrente de variantes patogênicas no gene GLA, localizado no cromossomo X. O diagnóstico definitivo de DF é confirmado pela presença de uma variante patogênica/provavelmente patogênica (P/LP) no gene GLA e/ou pela deficiência da αGAL-A.

RESULTADOS

A amostra incluiu 9 pacientes (probandos) e 11 familiares com suspeita de DF, sendo 8 homens e 12 mulheres, com mediana de idade ao teste de 46,5 anos. Foram identificadas 8 diferentes variantes no gene GLA, sendo 5 classificadas como P/LP e 3 como variante de significado incerto (VUS) (Tabela 1). Dessas variantes, 7 eram missenses e 1 nonsense. Nenhuma das variantes P/LP foi compartilhada entre as famílias, e 4 delas — L180F, N215S, I303N, Y365* — foram testadas nos respectivos familiares dos probandos, conforme resultados na Tabela 2. Todas foram correlacionadas com baixa atividade da αGAL-A e/ou com acúmulo de Liso-Gb3 nos probandos (Tabela 1).

DISCUSSÃO

As variantes P/LP identificadas já foram descritas na literatura científica em pacientes com DF. É interessante ressaltar que, ao contrário das demais variantes, a I303N não havia sido previamente identificada nos indivíduos brasileiros com DF até o presente estudo, o que reforça a relevância do nosso achado. As variantes N215S, I303N e L180F, localizadas no domínio catalítico da αGAL-A, podem comprometer sua função ou estabilidade, justificando a baixa atividade enzimática e/ou o acúmulo de Liso-Gb3 nos indivíduos testados. A segregação familiar das variantes VUS pode contribuir para elucidação diagnóstica dos pacientes.

OBJETIVO

Determinar a frequência de variantes germinativas no gene GLA em pacientes/familiares com suspeita de DF encaminhados para aconselhamento genético a um serviço de doenças raras de Blumenau/SC.

MÉTODOS

Estudo retrospectivo baseado em um banco de dados anonimizado de pacientes e familiares atendidos entre setembro/2023 e outubro/2024. Foram analisados dados do teste genético, atividade da αGAL-A, Liso-Gb3, idade ao teste e sexo.

Tabela 1. Variantes no gene GLA identificadas nos pacientes com suspeita de DF e seus familiares.

ID probando	Idade	Sexo	Variante (aa)	c. (HGVS)	Tipo	Classif. ACMG	Atividade alfa-GAL (μmol/L/h)*	Liso-Gb3 (ng/mL)**	Referência literatura/ banco de dados
P1	58	F	L180F	c.540G>T	missense	P	0,000717	2,7	Clinvar ID: 217387
P2	69	M	A143T	c.427G>A	missense	P	4	1,3	Clinvar ID: 10748
P3	61	M	N215S	c.644A>G	missense	P	3 (< (LOQ))	7,8	Clinvar ID: 10730
P4	39	M	I303N	c.908T>A	missense	LP	0 (< (LOQ))	14,2	Clinvar ID: 2737312
P5	14	F	Y365*	c.1095delT	nonsense	P	-	7,4	PMID: 22551898
P6	59	F	R118C	c.352C>T	missense	VUS	-	1,2	Clinvar ID: 42454
P7	48	F	R118C	c.352C>T	missense	VUS	-	0,8	Clinvar ID: 42454
P8	53	F	I133N	c.398T>A	missense	VUS	-	-	PMID: 35870541
P9	58	F	P323T	c.967C>A	missense	VUS	-	0,8	Clinvar ID: 222460

*Valor de referência alfa-GalA: ≥ 15,3 μmol/L/h; **Valor de referência Lyso-Gb3 (sangue, papel filtro): ≤1,8 ng/ml; P = patogênica; LP= provavelmente patogênica; VUS = variante de significado incerto; LOQ (limit of quantification) = 3 μmol/L/h

Tabela 2. Segregação familiar das variantes LP/P.

ID probando*	Variante (aa)	Classif. ACMG	Nro familiares testados/Parentesco	Total de familiares com a variante	Parentesco familiares com a variante
P1	L180F	P	3 filha, filho e sobrinha	1	filha
P3	N215S	P	5 filhas (2) e sobrinhos (3)	5	filhas e sobrinhos
P4	I303N	LP	2 mãe e irmão	2	mãe e irmão
P5	Y365*	P	1 filha	1	filha

*Não foi possível testar familiares do probando P2.

CONCLUSÃO

Os achados reforçam a heterogeneidade genotípica da DF e contribuem para a caracterização de variantes no gene GLA na população brasileira, fortalecendo o diagnóstico, o aconselhamento genético familiar e o tratamento personalizado da DF.

REFERÊNCIAS:
• PEREIRA, F. S. et al. Genomic analysis of Brazilian patients with Fabry disease. Braz J Med Biol Res., v. 40, n. 12, 2007.
• TURACA, L. T. et al. New mutations in the GLA gene in Brazilian families with Fabry disease. J Hum Gen., v. 57, n. 6, 2012.
• SAWADA, T. et al. Detection of novel Fabry disease-associated pathogenic variants in Japanese patients by newborn and high-risk screening. Mol Genet Genomic Med., v. 8, n. 11, 2020.