

Rastreamento de Doença de Fabry na Hipertrofia Ventricular Esquerda: Documentação de uma Nova Mutação

Screening for Fabry Disease in Left Ventricular Hypertrophy: Documentation of a Novel Mutation

Ana Baptista, Pedro Magalhães, Sílvia Leão, Sofia Carvalho, Pedro Mateus, Ilídio Moreira

Centro Hospitalar de Trás-os-Montes e Alto Douro, Unidade de Vila Real – Portugal

Resumo

Fundamento: A doença de Fabry é uma doença lisossomal de sobrecarga provocada pela deficiência da enzima α -galactosidase A como resultado de mutações no gene GLA. O envolvimento cardíaco caracteriza-se por hipertrofia ventricular esquerda progressiva.

Objetivo: Estimar a prevalência da doença de Fabry numa população com hipertrofia ventricular esquerda.

Métodos: Os doentes foram avaliados para a presença de hipertrofia ventricular esquerda definida por massa do ventrículo esquerdo indexada como $\geq 96 \text{ g/m}^2$ para mulheres ou $\geq 116 \text{ g/m}^2$ para homens. Estenose aórtica severa e hipertensão arterial, com hipertrofia ventricular esquerda discreta, foram critério de exclusão. Todos os doentes incluídos foram avaliados para a atividade da enzima α -galactosidase A com testes de gota seca. No caso de atividade enzimática diminuída, realizava-se estudo genético.

Resultados: Foram incluídos 47 doentes com uma média de massa indexada de $141,1 \text{ g/m}^2$ ($\pm 28,5$; 99,2 a $228,5 \text{ g/m}^2$). A maioria (51,1%) dos doentes era do sexo feminino. Nove deles (19,1%) tinham diminuição da atividade da α -galactosidase A, mas apenas um teste genético foi positivo – [GLA] c.785G>T; p.W262L (éxon 5), uma mutação não descrita na literatura. O trabalho de investigação clínica permitiu estabelecer uma associação entre a mutação e a apresentação clínica.

Conclusão: Em uma população de doentes com hipertrofia ventricular esquerda, documentamos uma prevalência de doença de Fabry de 2,1%. O novo caso foi definido na sequência de uma mutação de significado indeterminado no gene GLA com posterior estudo de patogenicidade. Este estudo permitiu, assim, definir uma nova mutação causal para doença de Fabry – [GLA] c.785G>T; p.W262L (éxon 5). (Arq Bras Cardiol. 2015; 105(2):139-144)

Palavras-chave: Doença de Fabry/complicações; Hipertrofia Ventricular Esquerda; Alfa-Galactosidase/genética.

Abstract

Background: Fabry disease is a lysosomal storage disease caused by enzyme α -galactosidase A deficiency as a result of mutations in the GLA gene. Cardiac involvement is characterized by progressive left ventricular hypertrophy.

Objective: To estimate the prevalence of Fabry disease in a population with left ventricular hypertrophy.

Methods: The patients were assessed for the presence of left ventricular hypertrophy defined as a left ventricular mass index $\geq 96 \text{ g/m}^2$ for women or $\geq 116 \text{ g/m}^2$ for men. Severe aortic stenosis and arterial hypertension with mild left ventricular hypertrophy were exclusion criteria. All patients included were assessed for enzyme α -galactosidase A activity using dry spot testing. Genetic study was performed whenever the enzyme activity was decreased.

Results: A total of 47 patients with a mean left ventricular mass index of 141.1 g/m^2 (± 28.5 ; 99.2 to 228.5 g/m^2) were included. Most of the patients were females (51.1%). Nine (19.1%) showed decreased α -galactosidase A activity, but only one positive genetic test – [GLA] c.785G>T; p.W262L (exon 5), a mutation not previously described in the literature. This clinical investigation was able to establish the association between the mutation and the clinical presentation.

Conclusion: In a population of patients with left ventricular hypertrophy, we documented a Fabry disease prevalence of 2.1%. This novel case was defined in the sequence of a mutation of unknown meaning in the GLA gene with further pathogenicity study. Thus, this study permitted the definition of a novel causal mutation for Fabry disease – [GLA] c.785G>T; p.W262L (exon 5). (Arq Bras Cardiol. 2015; 105(2):139-144)

Keywords: Fabry disease/complications; Hypertrophy, left ventricular; Alpha-Galactosidase/genetics.

Full texts in English - <http://www.arquivosonline.com.br>

Correspondência: Ana Baptista •
CHTMAD, Avenida da Noruega, Vila Real. CEP 5000, Vila Real – Portugal
E-mail: baptista_ana@hotmail.com
Artigo recebido em 17/11/14; revisado em 27/03/15; aceito em 17/04/15

DOI: 10.5935/abc.20150090

Introdução

O estudo etiológico da hipertrofia ventricular esquerda (HVE) é um desafio comum na prática clínica, dada à sua elevada frequência e à multiplicidade de patologias que podem se manifestar. Esse aspecto é de particular relevância clínica, em razão das implicações terapêuticas associadas aos diferentes diagnósticos diferenciais.

A doença de Fabry (DF) é uma doença rara ligada ao X, que é provocada pela deficiência da enzima α -Galactosidase A (Gal A) como resultado de mutações no gene GLA. A maioria das famílias apresenta uma mutação “privada”, encontrada apenas naquela família e, assim, são conhecidas atualmente centenas de mutações causais. Essa multiplicidade de mutações pode contribuir para variações na atividade enzimática residual e para as diferentes apresentações clínicas. A deficiência da enzima Gal A leva ao acúmulo progressivo nos tecidos de glicosíngolípídios, principalmente de Globotriosilceramido (Gb3), conduzindo à falência de órgãos. Os órgãos mais frequentemente envolvidos são os rins, o coração, a pele, o sistema nervoso central e o autônomo, os olhos e o aparelho auditivo. A nível cardíaco, a acumulação de Gb3 conduz à HVE, que é difícil de distinguir das restantes etiologias com os métodos comuns de imagem cardíaca, especialmente por ecocardiografia. Atualmente, a suspeita de doenças de sobrecarga lisossomais, nomeadamente a DF, é fundamental pela disponibilidade de terapêutica de substituição enzimática, com impacto na progressão da doença. Assim, começaram a surgir inúmeros estudos para avaliar a prevalência da DF em populações de risco. O objetivo deste estudo foi avaliar a prevalência da DF numa população de doentes com HVE.

Métodos

O estudo decorreu entre outubro de 2010 e fevereiro de 2011 num centro hospitalar da região de Trás-os-Montes e Alto Douro, no interior norte de Portugal, após aprovação da Comissão de Ética Hospitalar. Todos os doentes com mais de 18 anos referenciados para realização de Ecocardiograma Transtorácico (ETT) foram considerados elegíveis para o programa de rastreio de DF, sendo incluídos se houvesse evidência de HVE definida por massa do Ventrículo Esquerdo (VE)/ área de superfície corporal (ASC) $\geq 96 \text{ g/m}^2$, para o sexo feminino, e de 116 g/m^2 , para o masculino. O cálculo da massa do VE efetuou-se com a fórmula:

$$\text{massa VE} = 0,8 \times (1,04 [(\text{diâmetro interno VE} + \text{parede posterior} + \text{septo})^3 - (\text{diâmetro interno VE})^3]) + 0,6$$

Para tal, foram usadas medições lineares em diástole obtidas a partir da ecografia bidimensional. Foram considerados critérios de exclusão a presença de estenose aórtica severa e a hipertensão arterial, quando associada a HVE discreta – massa VE/ASC $< 109 \text{ g/m}^2$ (mulher) e $< 132 \text{ g/m}^2$ (homem), independentemente do estágio de hipertensão arterial. Todos os doentes incluídos assinaram um consentimento informado previamente à realização da avaliação clínica, pesquisa de envolvimento multiorgânico e determinação da atividade enzimática Gal A.

Avaliação clínica

Após a definição de critérios de inclusão, os doentes foram submetidos a uma história clínica sumária dirigida à pesquisa de sintomas sugestivos de manifestações da DF e de envolvimento multiorgânico, nomeadamente cardíaco. Assim, o inquérito incluiu a avaliação de história de crises algícas nas extremidades, alterações do trânsito gastrointestinal ou da sudorese, história de acidente vascular cerebral (AVC) e presença de dispneia/ortopneia ou dor torácica, seguida de pesquisa de angioqueratomas e medição da pressão arterial (PA), peso e altura. A avaliação clínica não incluiu a história familiar cardiovascular ou renal.

Pesquisa de envolvimento multiorgânico

Os doentes complementavam o estudo cardíaco com a realização de eletrocardiograma (ECG) – avaliação do ritmo, frequência cardíaca (FC), intervalo PR, alterações da condução e critérios de voltagem para HVE (critérios de Sokolow-Lyon). O envolvimento renal foi avaliado por meio de uma coleta de sangue para determinação de creatinina e ureia séricas, com posterior estimativa da taxa de filtração glomerular (TFG) pela fórmula MDRD (sigla do inglês *modification of diet in renal disease*) e de amostra de urina ocasional para avaliação de albuminúria por meio do uso do *ratio* microalbuminúria/ creatinina urinária.

Determinação da atividade enzimática Gal A

O rastreio de DF baseou-se no teste de gota seca (DBS, sigla do inglês *Dried Blood Spot*), com transferência de quatro gotas de sangue para um papel de filtro, deixado para secar em temperatura ambiente, com a avaliação da atividade enzimática Gal A realizada em laboratório externo (laboratório metabólico do *Hamburg University Medical Center*). Valores entre 200 e 2000 pmol/spot*20 h foram considerados normais.

Rastreio genético

Quando a atividade enzimática Gal A estava reduzida, procedia-se ao estudo genético por meio de uma coleta de 10 mL de sangue para tubo de EDTA com posterior sequenciação do gene GLA no Centro de Genética Médica Doutor Jacinto de Magalhães.

Os dados foram submetidos a uma análise descritiva com recurso ao programa de análise estatística *Statistical Package for the Social Science* (SPSS), versão 19.0 (SPSS Statistics IBM®), e foram apresentados como número ou percentagem, ou como valores médios \pm Desvio Padrão (DP). Quando aplicável, foram usados Intervalos de Confiança de 95% (IC95%).

Resultados

Durante o período de estudo, 75 doentes apresentaram critérios de inclusão, dos quais foram excluídos 28 doentes (37,3%): 21 por hipertensão arterial com HVE discreta e sete por estenose aórtica severa. O rastreio de DF realizou-se então num total de 47 doentes, dos quais 24 eram mulheres (51,1%). A idade média dos doentes foi de $65,6 \pm 14,5$ anos (intervalo de 25 a 90 anos). Quanto à massa ventricular, apresentavam uma média de massa VE/ASC de

141,1 ± 28,5 g/m² (99,2 a 228,5 g/m²) e de espessura de septo e parede posterior de 15,3 ± 3,4 mm (10 a 24 mm) e 12,9 ± 2,1 mm (9 a 20 mm), respectivamente.

Caracterização clínica da população

A maioria da população avaliada tinha história conhecida de hipertensão arterial (n = 35; 74,5%), com um registo de PA sistólica média no dia da avaliação de 144,2 ± 30,3 mmHg (96 a 216 mmHg). A revisão sumária da história clínica sugeria a presença de crises algicas nas extremidades em 27,7% dos doentes, alterações da sudorese em 4,3% e alterações do trânsito gastrointestinal em 29,8%. Não foram encontradas lesões cutâneas sugestivas de angioqueratomas em nenhum dos doentes. Oito pacientes (17%) tinham história de AVC, 66,0% apresentavam clínica de dispneia e 40,4% de dor torácica.

Dos doentes avaliados, três estavam em programa regular de diálise (6,4%), com a população apresentando média de TFG de 81,7 ± 50,2 mL/min/1,73m² (3,9 a 232,6 mL/min/1,73m²), estimada a partir de valores médios de creatinina de 1,4 ± 2,1 mg/dL (0,4 a 14,6 mg/dL). A prevalência de microalbuminúria foi de 25,5% e de proteinúria de 55,4%. A avaliação eletrocardiográfica mostrou ritmo sinusal na maioria dos doentes (63,8%), com os restantes a apresentarem fibrilação auricular (19,1%) ou ritmo de marca-passo (17,1%). Apresentavam também uma FC média de 71 ± 15 bpm (45 a 110 bpm), intervalo PR de 169 ± 34 milissegundos (108 a 250 milissegundos), prevalência de perturbação de condução auriculoventricular de 8,5% e intraventricular de 23,4%, com 40,4% dos doentes com critérios de HVE.

Nove doentes, todos do sexo feminino, apresentaram redução da atividade enzimática gal A (19,1%), sendo, por isso, referenciados para rastreio genético. Apenas um dos testes genéticos apresentou documentação de uma mutação no gene GLA. Assim, a incidência de falsos-positivos com o uso do teste enzimático por DBS foi de 88,9%.

Descrição do caso com mutação no gene GLA

O único teste genético positivo revelou heterozigotia para a mutação [GLA] c.785G>T; p.W262L (éxon 5), mutação não descrita na literatura como causal para DF. Tratava-se de uma doente do sexo feminino, de 46 anos e diagnóstico recente de hipertensão arterial, que foi referenciada para realização de ETT no contexto de AVC do tronco encefálico. Na avaliação clínica, apresentava história de episódios frequentes de crises algicas nas extremidades, principalmente nas mãos, e alterações do trânsito intestinal, sem angioqueratomas. No ECG, apresentou ritmo sinusal, FC de 76 bpm e critérios de voltagem para HVE com padrão de sobrecarga e ecocardiograma, que mostravam HVE concêntrica de grau moderado com disfunção diastólica grau II. A avaliação renal revelou presença de microalbuminúria com função renal preservada (creatinina de 0,6 mg/dL).

Apesar das manifestações serem sugestivas de DF (microalbuminúria e HVE), estas podiam ser também explicadas pela história de hipertensão arterial e,

por isso, foi necessário documentar a patogenicidade da nova mutação. Esse processo envolveu três passos fundamentais: informação genética, demonstração de acumulação de depósitos de Gb3 e rastreio familiar. Relativamente ao estudo da mutação, as ferramentas bioinformáticas estimaram-na como causal, sendo excluída a hipótese de polimorfismo ao não ser encontrada no estudo de cem indivíduos da população. Outro aspecto a favor da causalidade da mutação encontrada, é o facto de já estarem descritas mutações causais na sua proximidade^{1,2}. Foi demonstrada a acumulação tecidual de Gb3 por biópsia cutânea, que mostrou inclusões lisossomais escassas de características típicas de depósitos de Gb3 ao nível das fibras musculares lisas e aumento da concentração sanguínea de lysoGB3. Quanto ao estudo familiar (Figura 1), foi negativo para todos os irmãos, mas positivo para a filha, que, aos 30 anos, apresentava também manifestações sugestivas de DF: córnea verticilata, dor neuropática periférica e proteínas discretamente aumentadas na urina de 24 horas, confirmando a associação da mutação com manifestações sugestivas de DF. O estudo da doente foi ainda complementado com a avaliação de envolvimento de outros órgãos não definidos pelo algoritmo do estudo (as avaliações dermatológica, oftalmológica, otorrino e respiratória foram normais) e pela caracterização adicional por ressonância magnética do atingimento cardíaco, que mostrou HVE sem realce tardio, e do atingimento cerebral, que demonstrou lesão da substância branca. Foi ainda documentado controle tensional por monitorização ambulatória de PA sob medicação. Assim, num estudo de rastreio de DF em doentes com HVE foi documentado um caso de DF associado a uma mutação causal: [GLA] c.785G>T; p.W262L (éxon 5), não descrita previamente na literatura e que se associa a envolvimento neurológico, cardíaco e renal. A doente foi aprovada para início de terapia de substituição enzimática pela Comissão Organizadora do Tratamento de Doenças Lisossomais de Sobrecarga.

Discussão

Numa população de doentes com HVE, após exclusão de estenose aórtica severa e hipertensão arterial associada à HVE discreta, documentamos uma prevalência de DF de 2,1% (IC95%: 0,1-11,3%). Essa prevalência aproximou-se da de outros estudos de rastreio em populações de alto risco (populações selecionadas com HVE, AVC e com doentes em diálise)³, que documentaram frequências muito superiores à prevalência estimada na população geral de 0,02 a 0,09 por 10 mil pessoas⁴. No entanto, a interpretação da prevalência encontrada deve ser cautelosa, tendo em conta o baixo número de doentes analisados neste estudo. A importância dos estudos de rastreio advém de dois fatores principais: além de procurarem aumentar o grau de alerta para a DF em grupos-alvo, onde há maior probabilidade de detectar doentes e, assim, contribuir para a definição da prevalência da doença, oferecem também uma oportunidade para detectar a doença em fases mais precoces, altura em que o início de terapia de substituição enzimática oferece mais benefícios.

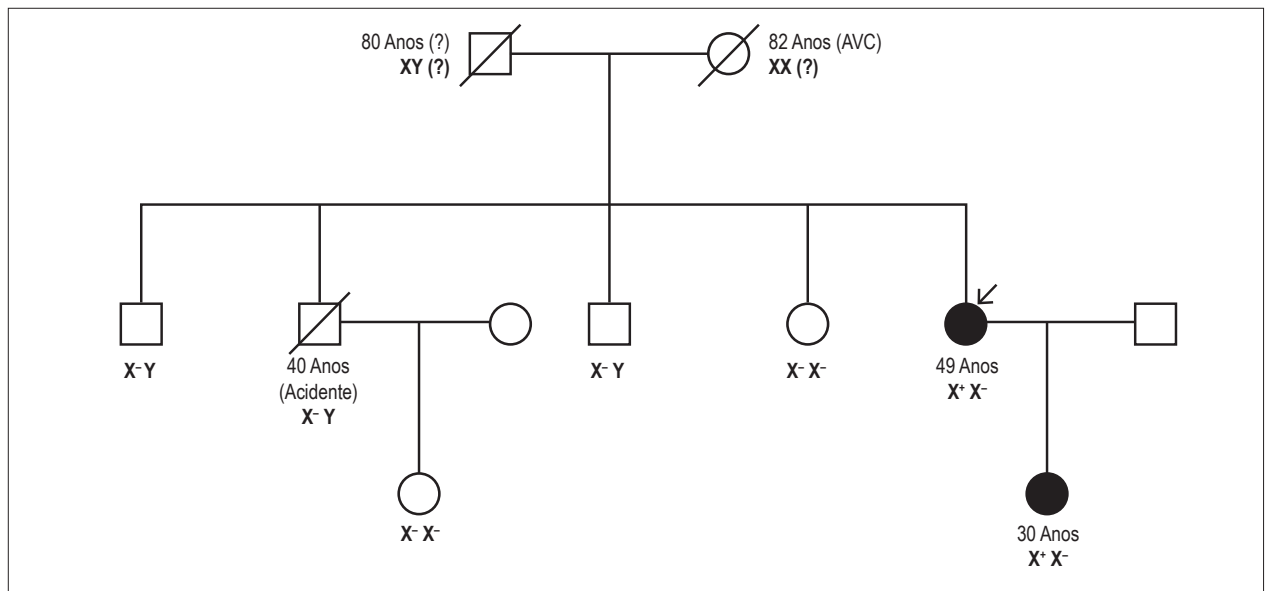


Figura 1 – Árvore genealógica. AVC: acidente vascular cerebral.

Os estudos existentes sobre a prevalência de DF em populações com HVE utilizaram diferentes critérios para a inclusão de doentes, quer por diferenças na forma de avaliação de HVE, quer nos valores definidos. A maioria dos estudos utilizou como critério de inclusão a espessura máxima das paredes ventriculares com definição de um limiar de 13 ou 15 mm⁴, ao contrário deste estudo, em que a seleção dos doentes se baseou na massa ventricular indexada. Apesar da manifestação típica de envolvimento cardíaco na DF ser a HVE concêntrica, estão já documentados múltiplos casos de HVE assimétrica⁵ e, para reforçar esse aspecto, existem os estudos que demonstram uma incidência de DF de cerca de 1% em populações com diagnóstico de cardiomiopatia hipertrófica⁶, em que a HVE assimétrica é a forma de apresentação mais frequente. Assim, neste estudo, podem ter sido excluídos doentes com possível DF, pois o aumento da espessura de uma só parede ventricular, habitualmente o septo interventricular, poder não se associar ao aumento da massa do VE. No entanto, essa variável, a massa ventricular esquerda indexada, é um dos principais critérios para monitorização da eficácia da terapia de substituição enzimática na redução da HVE⁷, o que motivou seu uso como critério de seleção de doentes.

Neste estudo, a atividade enzimática Gal A por teste de DBS foi o método utilizado para rastreio de DF, cujo resultado pode ser normal em até 40% das mulheres com DF⁸. A interpretação do ensaio enzimático é mais complicada no sexo feminino, pois a atividade enzimática pode ser normal ou nos limites inferiores do normal fruto do fenômeno de inativação do cromossomo X (isto é, o silenciamento epigenético permanente de um dos cromossomos X criando um mosaico celular, que explica a apresentação da doença nas mulheres – mais tardia e com maior probabilidade de envolvimento de um único órgão)⁹. Daí resulta uma limitação do estudo: a

possibilidade de subestimar a prevalência de DF por falsos-negativos nas mulheres, apesar de curiosamente o único resultado positivo ter sido numa doente do sexo feminino. O uso do teste de DBS prendeu-se com o fato de que é um método de rastreio acessível na prática clínica e que apresenta vantagens sobre a avaliação da atividade enzimática nos leucócitos ou fibroblastos. Primeiro, requer apenas algumas gotas de sangue para o doseamento e, em segundo, possibilita o envio fácil e rápido das amostras para laboratórios especializados, aspecto importante no centro de realização do estudo onde não existe um laboratório dedicado às doenças de sobrecarga lisossomais. Assim, interessava avaliar o comportamento do DBS para determinação de sua inclusão futura na avaliação de doentes do sexo feminino com suspeita de DF. Além dos reconhecidos falsos-negativos, uma realidade para a qual os clínicos estão já em alerta, pela documentação em múltiplos estudos, como referido anteriormente, este rastreio mostrou um outro aspecto limitador do teste de DBS – uma elevada incidência de falsos-positivos, aspecto pouco ilustrado em estudos¹⁰. Apenas um em nove dos doentes com redução da atividade enzimática (todos do sexo feminino) obteve confirmação de DF por teste genético, do que resultam 88,9% de falsos-positivos. Dessa forma, na situação atual em que os custos são ponderados na investigação clínica, este estudo questiona ainda mais a utilidade do DBS nos doentes do sexo feminino com suspeita de DF (elevada taxa de falsos-negativos e positivos).

Verificamos uma baixa incidência de manifestações inespecíficas, nomeadamente alterações da sudorese, porém as alterações gastrintestinais e crises álgicas manifestaram incidência perto dos 30%, aspecto explicado provavelmente por estas serem alterações comuns em doenças de incidência mais elevada, como as patologias osteoarticulares e do foro digestivo. Pelo contrário, as manifestações de

possível envolvimento multiorgânico, como a albuminúria, apresentaram incidência elevada, dado serem também manifestações possíveis de doença hipertensiva – um achado comum na população em estudo. A avaliação desses fatores clínicos e laboratoriais, que são manifestações habituais da DF, constituiu um aspecto diferenciador deste estudo. Sua inclusão no estudo de rastreio, ao contrário do habitual estudo genético isolado em populações de risco, foi motivada pelo interesse na definição de associações de fatores com maior probabilidade de DF. Dessa forma os resultados do estudo poderiam ser transportados para a prática clínica, como, por exemplo, na integração dos achados em algoritmos de estudo etiológico da HVE. Assim, conseguiríamos limitar o estudo genético a determinados grupos, com seleção fundamentada num estudo clínico. No entanto, isso não foi possível, pois o tamanho da amostra e a baixa incidência de DF limita o poder do estudo para retirar conclusões sobre a melhoria da probabilidade pré-teste. Estes dados acabaram por ser úteis na avaliação do significado de mutações *de novo*, como se explica de seguida.

Atualmente, estão descritas mais de 600 variantes do gene GLA, e a maioria das mutações é única para cada família, mas com o aumento dos estudos de rastreio de DF

surgiu inesperadamente um elevado número de indivíduos com mutações de significado indeterminado com uma prevalência estimada de 0,6% em populações de alto risco, embora apenas 0,12% apresente manifestações típicas ou atividade enzimática diminuída¹¹. Assim, o significado dessas mutações não é fácil de definir, pois muitos dos estudos de rastreio envolvem populações de alto risco, que expressam um único sintoma específico, o critério de inclusão, como no caso deste estudo, a HVE, e, assim, o sintoma pode não estar relacionado com a variante do gene GLA detectada ou pode constituir uma manifestação de DF na forma não clássica. Neste estudo de rastreio de DF numa população maioritariamente hipertensa (74,5%) com HVE, esse problema tornou-se claro. Foi encontrada uma mutação no gene GLA não descrita previamente na literatura – [GLA] c.785G>T; p.W262L (éxon 5), cujo significado não podia ser definido com base no achado de HVE no ETT. Tratava-se de uma doente com diagnóstico de hipertensão e, assim, os achados de HVE, juntamente da presença de microalbuminúria e história de AVC, poderiam ser explicados quer por DF quer por hipertensão arterial com atingimento de órgãos-alvo, em razão das manifestações serem sobreponíveis nos dois quadros. Esse aspecto conduziu a uma investigação clínica orientada para a comprovação de patogenicidade associada à mutação, que envolveu três

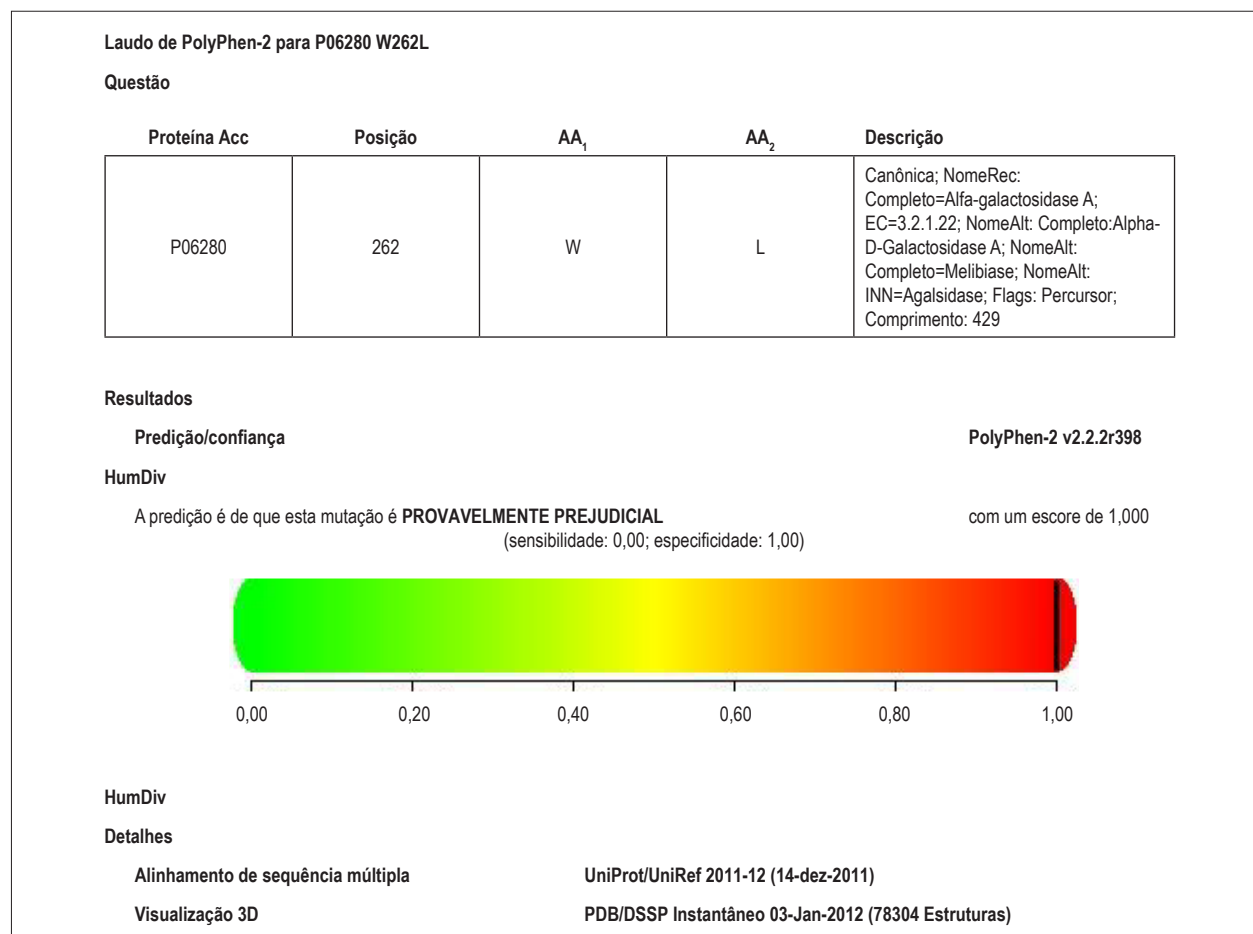


Figura 2 – Aplicação de ferramentas bioinformáticas na estimativa da causalidade da mutação.

passos fundamentais: técnicas de bioinformática, diagnóstico histológico e realização de rastreio familiar. A avaliação da patogenicidade eventual da mutação passou por documentar sua ausência no estudo de cem cromossomos de indivíduos da população geral, excluindo a hipótese de um polimorfismo. Em seguida, foi efetuada uma revisão da literatura procurando mutações descritas em sua proximidade, o que também aumenta a probabilidade de patogenicidade, encontrando-se a mutação p. W262C (c.786G>C), documentada por Schäfer e cols.¹², e a mutação p. W262X (c.785G>A), documentada por Shabbeer e cols.¹³. A aplicação das ferramentas bioinformáticas considerou a mutação como causal; foi usado o programa PolyPhen-2® (Polymorphism Phenotyping v2), que prediz o possível impacto da substituição de um aminoácido na estrutura e função de proteínas humanas (Figura 2). A demonstração de acumulação de depósitos de Gb3, diagnóstico histológico de DF, foi realizada por biópsia cutânea, que mostrou inclusões lisossomais escassas de características típicas de depósitos de Gb3, exclusivamente ao nível das fibras musculares lisas, corroborando, assim, a relação genótipo com fenótipo. O processo foi finalizado com o rastreio familiar com objetivo de confirmar a associação da mutação a manifestações clínicas em múltiplos doentes. A documentação da mutação em familiar de primeiro grau normotenso (filha) associada a manifestações precoces de DF (córnea verticilata, dor neuropática periférica e proteínas aumentadas na urina de 24 horas) ajudou também na formalização de uma relação causal entre a mutação encontrada, [GLA] c.785G>T; p.W262L (éxon 5), e DF.

Conclusões

Numa população de doentes com hipertrofia ventricular esquerda, após exclusão de estenose aórtica severa e

hipertensão arterial associada a hipertrofia ventricular esquerda discreta, documentamos a prevalência de doença de Fabry em 2,1% da população, o que alerta para a necessidade de incluir essa doença nos diagnósticos diferenciais da hipertrofia ventricular esquerda. Este estudo de rastreio documentou ainda um problema desses métodos de pesquisa não selecionado de doença de Fabry – aparecimento de uma mutação de significado indeterminado no gene GLA e mostrou a orientação clínica necessária para definir o papel da mutação na contribuição para o quadro clínico. Este estudo permitiu, desse modo, definir uma nova mutação causal para doença de Fabry – [GLA] c.785G>T; p.W262L (éxon 5).

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa e Redação do manuscrito: Baptista A, Mateus P; Obtenção de dados e Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Baptista A, Magalhães P, Leão S, Carvalho S, Mateus P; Análise e interpretação dos dados: Baptista A, Magalhães P; Análise estatística: Baptista A, Leão S.

Potencial conflito de interesse

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação acadêmica

Não há vinculação deste estudo a programas de pós-graduação.

Referências

- Schäfer E, Baron K, Widmer U, Deegan P, Neumann HP, Sunder-Plassmann G, et al. Thirty-four novel mutations of the GLA gene in 121 patients with Fabry disease. *Hum Mutat.* 2005;25(4):412.
- Shabbeer J, Yasuda M, Benson SD, Desnick RJ. Fabry disease: Identification of 50 novel α -galactosidase A mutations causing the classic phenotype and three-dimensional structural analysis of 29 missense mutations. *Hum Genomics.* 2006;2(5):297-309.
- Linthorst GE, Bouwman MG, Wijburg FA, Aerts JM, Poorthuis BJ, Hollak CE. Screening for Fabry disease in high-risk populations: a systematic review. *J Med Genet.* 2010;47(4):217-22.
- Terryn W, Deschoenmakere G, Keyser JD, Meersseman W, Van Biesen W, Wuyts B, et al. Prevalence of Fabry disease in a predominantly hypertensive population with left ventricular hypertrophy. *Int J Cardiol.* 2013;167(6):2555-60.
- Elliott P, Baker R, Pasquale F, Quarta G, Ebrahim H, Mehta AB, et al. Prevalence of Anderson-Fabry disease in patients with hypertrophic cardiomyopathy: the European Anderson-Fabry Disease Survey. *Heart.* 2011;97(23):1957-60.
- Hagège AA, Caudron E, Damy T, Roudaut R, Millaire A, Etchecopar-Chevreuil C, et al; FOCUS study investigators. Screening patients with hypertrophic cardiomyopathy for Fabry disease using a filter-paper test: the FOCUS study. *Heart.* 2011;97(2):131-6.
- Anderson LJ, Wyatt KM, Henley W, Nikolaou V, Waldek S, Hughes DA, et al. Long-term effectiveness of enzyme replacement therapy in Fabry disease: results from the NCS-LSD cohort study. *J Inher Metab Dis.* 2014;37(6):969-78.
- Linthorst GE, Vedder AC, Aerts JM, Hollak CE. Screening for Fabry disease using whole blood spots fails to identify one-third of female carriers. *Clin Chim Acta.* 2005;353(1-2):201-3.
- Yousef Z, Elliott PM, Cecchi F, Escoubet B, Linhart A, Monserrat L, et al. Left ventricular hypertrophy in Fabry disease: a practical approach to diagnosis. *Eur Heart J.* 2013;34(11):802-8.
- Caudron E, Germain DP, Prognon P. [Fabry disease: enzymatic screening using dried blood spots on filter paper]. *Rev Med Interne.* 2010;31 Suppl2:S263-9.
- Tol LV, Smid BE, Poorthuis JH, Biegstraaten M, Deprez RH, Linthorst GE, et al. A systematic review on screening for Fabry disease: prevalence of individuals with genetic variants of unknown significance. *J Med Genet.* 2014;51(1):1-9.
- Schäfer E, Baron K, Widmer U, Deegan P, Neumann HP, Sunder-Plassmann G, et al. Thirty-four novel mutations of the GLA gene in 121 patients with Fabry disease. *Hum Mutat.* 2005;25(4):412.
- Shabbeer J, Yasuda M, Benson SD, Desnick RJ. Fabry disease: identification of 50 novel alpha-galactosidase A mutations causing the classic phenotype and three-dimensional structural analysis of 29 missense mutations. *Hum Genomics.* 2006;2(5):297-309.