

**SOUZA; MARIA EDUARDA DE ALMEIDA <sup>1</sup>, SANTOS; EMILY KAROLINE ARAUJO NONATO DOS <sup>2</sup>, TRICHES; BRUNA GAMA <sup>3</sup>, CORRÊA; JÚLIA MARIA BRANDALISE <sup>4</sup>, FERRARI; LILIAN PEREIRA <sup>5</sup>, RASKIN; SALMO <sup>6</sup>, MIKAMI; LIYA REGINA <sup>7</sup>**

## RESUMO

**INTRODUÇÃO:** A Doença de Fabry (DF) é uma condição genética ligada ao cromossomo X causada por variantes genéticas no gene *GLA*, resultando na codificação da enzima  $\alpha$ -GalA com atividade deficiente. Tal deficiência provoca acúmulo lipídico intracelular, afetando tecidos como endotélio vascular, músculo liso, células renais e neurais. Embora afete ambos os sexos, os homens são os mais acometidos devido à hemizigose. Mulheres heterozigotas apresentam expressão variável devido à inativação aleatória do cromossomo X. Os sintomas incluem lesões cutâneas, distúrbios auditivos, renais, cardíacos e gastrointestinais. Seu diagnóstico envolve avaliação enzimática e genética que auxiliam no direcionamento da terapia de reposição da enzima, minimizando os sintomas. **OBJETIVOS:** Relatar um caso raro de uma família cujos pais não consanguíneos, sem histórico ou fenótipo de DF, que tiveram 5 filhos homens saudáveis e 5 mulheres com a doença. **DESCRIÇÃO DO CASO:** Mulher, 57 anos, apresentava distúrbios gastrointestinais e angioqueratomas desde a primeira década de vida. A partir da puberdade, passou a apresentar acroparestesia e intolerância ao calor. Devido à suspeita de Doença de Fabry, foi solicitado análise genética do gene *GLA* que detectou a presença da variante c.376A>G, p.S126G, associada à doença. Como as outras irmãs apresentavam sintomas semelhantes, todas fizeram o teste genético, que detectou a presença da mesma variante. O genitor e os irmãos também realizaram a análise genética a partir de DNA extraído de sangue venoso periférico, porém em nenhum deles foi detectada a presença da variante encontrada nas mulheres. Ainda foi realizada dosagem de alfa-galactosidase no pai, cujo resultado foi normal. Para explicar a presença da variante c.376A>G, p.S126G em todas as filhas e em nenhum dos filhos, a possibilidade mais plausível é de que o pai possui a variante e a transmitiu a todas elas através de seu cromossomo X. Contudo, como o exame molecular não detectou a variante genética nas células sanguíneas, a hipótese seria de que o mesmo possuísse mosaïcismo germinativo para a alteração genética em *GLA*. Entretanto, o óbito deste durante a pesquisa impossibilitou a análise genética do sêmen para confirmação. A mãe é falecida e não pôde ser avaliada. Todavia, a possibilidade da mutação ser de herança materna é remota, pois a probabilidade de apenas as filhas terem herdado o alelo mutado é de 0,000977%. Geralmente o indivíduo com mosaïcismo em sua linhagem germinativa não é afetado pela doença, visto que a mutação não ocorre em outras células do organismo. Logo, os exames moleculares em células somáticas apresentam resultados negativos, tal como ocorreu com o genitor desta família. **CONCLUSÃO:** A ausência da variante e de sintomas no genitor levantam a hipótese de mosaïcismo germinativo paterno, o que corrobora o fato de somente as filhas serem afetadas. Apesar da variante genética c.376A>G (p.S126G) já ter sido descrita à DF, este é um caso atípico, pois apenas as mulheres herdaram a variante genética e manifestaram a doença, mostrando-se como um

<sup>1</sup> FEMPAR, EMILYNONATOARAUJO@GMAIL.COM

<sup>2</sup> FEMPAR, emilynonatoaraujo@gmail.com

<sup>3</sup> FEMPAR, BRUNA.GAMA.TRICHES@GMAIL.COM

<sup>4</sup> FEMPAR, EMILYNONATOARAUJO@GMAIL.COM

<sup>5</sup> UFPR, LILIANFERRARI@UFPR.BR

<sup>6</sup> GENETIKA, GENETIKA@GENETIKA.COM.BR

<sup>7</sup> FEMPAR, LIYAMIKAMI@GMAIL.COM

evento extremamente raro e representando o quarto caso relatado no mundo.

**PALAVRAS-CHAVE:** Doença de Fabry, Mosaicismo, Mutação

<sup>1</sup> FEMPAR, EMILYNONATOARAUJO@GMAIL.COM  
<sup>2</sup> FEMPAR, emilynonatoaraujo@gmail.com  
<sup>3</sup> FEMPAR, BRUNA.GAMA.TRICHES@GMAIL.COM  
<sup>4</sup> FEMPAR, EMILYNONATOARAUJO@GMAIL.COM  
<sup>5</sup> UFPR, LILIANFERRARI@UFPR.BR  
<sup>6</sup> GENETIKA, GENETIKA@GENETIKA.COM.BR  
<sup>7</sup> FEMPAR, LIYAMIKAMI@GMAIL.COM