



## Recurrent arterial thrombosis in a patient with Fabry disease: case report

### *Trombose arterial recorrente em paciente com doença de Fabry: relato de caso*

Altino Ono Moraes<sup>1</sup>, Tiago Francisco Meleiro Zubiolo<sup>2</sup> , Augusto Felipe Bruchez Brito<sup>2</sup>, Jessica Belentani<sup>2</sup>, Juliano Fabrício Santos Neto<sup>2</sup>, Gisele Nayara dos Santos<sup>3</sup>, Lóren Fontinhas Faccin<sup>3</sup>, Luanna Gabarrão Silva<sup>3</sup>

#### Abstract

Fabry disease is a rare disease, defined as an X-linked lysosomal deposition disease that presents with multisystemic symptoms, including vascular impairment with thrombotic events. A 57-year-old female patient diagnosed with Fabry disease 11 years previously, presented with hyperhidrosis, hypoacusis, and angiokeratoma on the hands. Her previous pathological history included an episode of ischemic stroke before the age of 40 years and chronic acute thrombosis in the right lower limb, 1 year previously, which had been treated with stent angioplasty, with temporary improvement followed by recent relapse of the condition. Thrombotic events fit the typical symptoms of Fabry disease and are caused by deposition of globotriaosylceramide in the vascular endothelium, constituting a prothrombotic state and explaining the recurrence of symptoms and arterial thrombosis in the lower limb.

**Keywords:** Fabry disease; X chromosome; alpha-galactosidase.

#### Resumo

A doença de Fabry é definida como uma doença rara de depósito lisossomal ligada ao cromossomo X que apresenta sintomas multissistêmicos, incluindo comprometimento vascular com eventos trombóticos. Paciente do sexo feminino, 57 anos, com diagnóstico de doença de Fabry há 11 anos, apresentava hiperidrose, hipoacusia e angioqueratoma nas mãos. Na história patológica pregressa, relatou episódio de acidente vascular encefálico isquêmico prévio aos 40 anos de idade e trombose arterial crônica agudizada em membro inferior direito há 1 ano, a qual foi tratada por meio de angioplastia com uso de stent, apresentando melhora temporária e recente recidiva do quadro. Os eventos trombóticos se enquadram nos sintomas típicos da doença de Fabry, e são resultantes do depósito de globotriaosilceramida no endotélio vascular, implicando em um estado pró-trombótico, justificando a reincidência dos sintomas e da trombose arterial em membro inferior.

**Palavras-chave:** doença de Fabry; cromossomo X; alfa-galactosidase.

**How to cite:** Moraes AO, Zubiolo TFM, Brito AFB, et al. Recurrent arterial thrombosis in a patient with Fabry disease: case report. J Vasc Bras. 2020;19:e20190096. <https://doi.org/10.1590/1677-5449.190096>

<sup>1</sup>Instituto de Molestias Vasculares – IMV, Maringá, PR, Brasil.

<sup>2</sup>Hospital Santa Rita de Maringá, Maringá, PR, Brasil.

<sup>3</sup>Faculdade Ingá, Departamento de Medicina, Maringá, PR, Brasil.

Financial support: None.

Conflicts of interest: No conflicts of interest declared concerning the publication of this article.

Submitted: September 06, 2019. Accepted: January 07, 2020.

The study was carried out at Hospital Maringá, Setor de Hemodinâmica, Maringá, PR, Brazil.

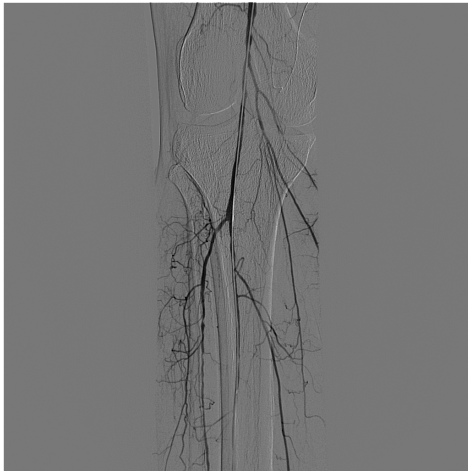
## ■ INTRODUCTION

Fabry disease (FD) is a lysosomal deposition disease caused by mutations of the GLA gene on chromosome X (Xq22.1).<sup>1,2</sup> Incidence is 1:117,000 in the general population and it causes reduced or absent activity of the enzyme lysosomal alpha-galactosidase A (AGAL),<sup>3,4</sup> which results in progressive build-up of globotriaosylceramide (Gb3) in the cells of a variety of tissues.<sup>1,2</sup> Fabry disease presents with multisystemic signs and symptoms, including angiokeratoma, acroparaesthesia, diaphoresis abnormalities, cornea verticillata, chronic or episodic pain, cardiovascular, cerebrovascular, and renal disorders, such as cardiomyopathy, arrhythmia, and stroke, and proteinuria, imposing limited life expectancy.<sup>1-6</sup> Angiokeratoma is the most common cutaneous manifestation, primarily seen in women and located on the trunk and limbs. Hypohidrosis is the most common sign reported by patients in general, while hyperhidrosis is less common, although more prevalent in women.<sup>4</sup> Pain is possibly caused by deposition of Gb3 in dorsal root ganglia and sympathetic ganglia, or by small fiber neuropathy, which is also associated with failure to sense temperature. Episodic pain, known as “Fabry crises”, generally initiates in the extremities and radiates proximally, and can be triggered by exercise, diseases, temperature changes, or other physical and emotional stresses.<sup>1,4</sup> Progressive accumulation of Gb3 in vascular endothelial cells transforms the endothelial surface into a procoagulatory and proinflammatory state, playing a critical role in pathogenesis and progression of thrombotic events,<sup>3,6</sup> which have an incidence of 15% in people with FD.<sup>3</sup> Vascular involvement is complex in these patients, affecting small arteries and with diffuse compromise of the arterial and venous systems. Storage of Gb3 in the arterial territory and subsequent proliferation of smooth muscle cells are considered the first manifestations of vascular involvement.<sup>3-5</sup> As a result, people with FD are predisposed to premature arterial thrombotic complications and the objective of this article is to report a case that exemplifies this situation.

## ■ CASE DESCRIPTION

The patient was a 57-year-old female who had been diagnosed with FD in 2007, confirmed by genetic tests that detected an abnormality of the GLA gene with the p.R342Q variant. She was a smoker, had systemic arterial hypertension, and was free from renal and cardiac complications. She had hyperhidrosis, hypoacusia, and angiokeratoma on the hands. She stated that she had had no other symptoms during the course of the

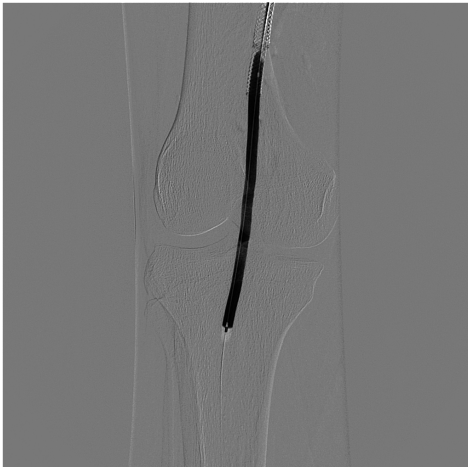
disease. Her surgical history included three caesarean deliveries, varicose veins surgery, blepharoplasty, lipoaspiration, and mamoplasty. She was one of nine siblings, five of whom had been diagnosed with the disease (two males and three females), including the patient. Her mother, who had not been diagnosed, and both brothers suffered renal failure around the fourth decade of life. The patient had had an ischemic stroke episode at 40 years of age, without sequelae. Two years previously, she had complained of onset of pain at rest in the right lower limb, had undergone angiography of the limb and had been treated with percutaneous transluminal angioplasty with placement of a Supera Abbott® stent in the right superficial femoral artery (SFA), which was a technical success and resulted in resolution of the pain. The patient was put on double platelet antiaggregation with 100 mg acetylsalicylic acid (ASA) and 75mg clopidogrel and control color Doppler ultrasonography (CDUS) was conducted at 3-month intervals, showing that the stent was patent until, at 9 months of follow-up, the patient began to complain of intermittent claudication of the right lower limb after walking 50 meters. Angiotomography was conducted, showing the stent was patent, but revealing critical stenosis of the distal right popliteal artery (Figure 1). During the second procedure, we only conducted angioplasty with a Freeway Eurocor® drug-eluting balloon, with excellent results (Figures 2 and 3). After the procedure, we put the patient on 20 mg/day rivaroxaban and 100 mg/day ASA. After 12 months of follow-up after the second intervention, the patient presented with acute pain and paresthesia in the right leg and foot. She underwent urgent arteriography, which showed proximal occlusion of the right SFA (Figure 4). A Fountain Merit® catheter was fitted and 50 mg of alteplase was administered by continuous infusion with an infusion pump over 24 hours. After the infusion, the patient was taken to the hemodynamic room for arteriography, which demonstrated complete patency of the SFA and segment 1 of the right popliteal artery (Figure 5) and with 90% stenosis of segment 2 of the right popliteal artery. The decision was taken to deploy another Supera® stent and perform angioplasty, with excellent results and total reperfusion of the arterial tree (Figures 6 and 7). Rivaroxaban was reintroduced at 20 mg/day and the patient is in follow-up with CDUS at 3-month intervals. This patient has certain symptoms that are not typical of the disease, such as hyperhidrosis. The thrombotic events are the result of Gb3 deposition in the vascular endothelium, constituting a prothrombotic state that explains the recurrence of symptoms and arterial thrombosis in the lower limb.



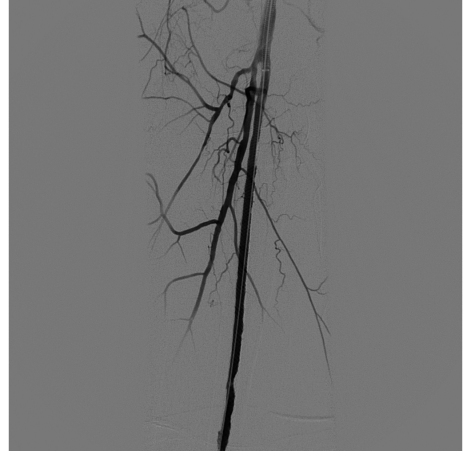
**Figure 1.** Arteriography showing critical stenosis of the popliteal artery, distal of the stent.



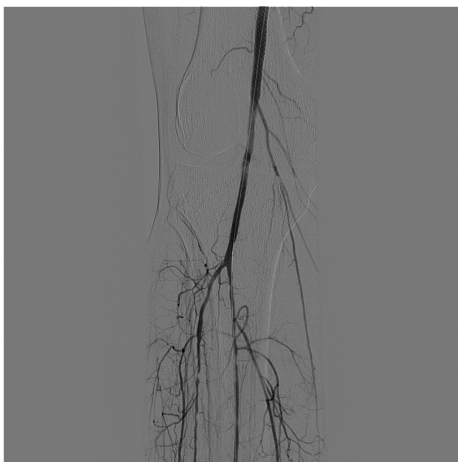
**Figure 4.** Arteriography showing occlusion of the superficial femoral artery in a proximal segment.



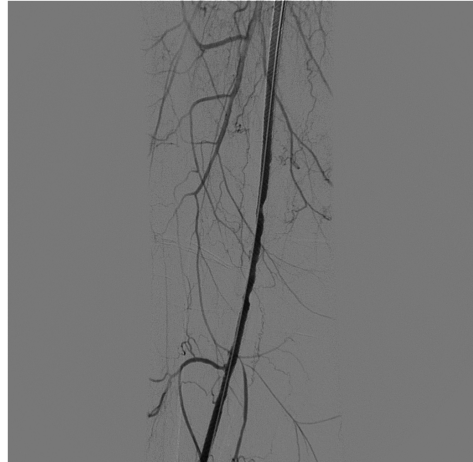
**Figure 2.** Angioplasty of the popliteal artery using drug-eluting balloon.



**Figure 5.** Arteriography after infusion of thrombolytic alteplase over 24 hours.



**Figure 3.** Final result after angioplasty of the popliteal artery using a drug-eluting balloon.



**Figure 6.** Final result after angioplasty with stenting of the superficial femoral artery.

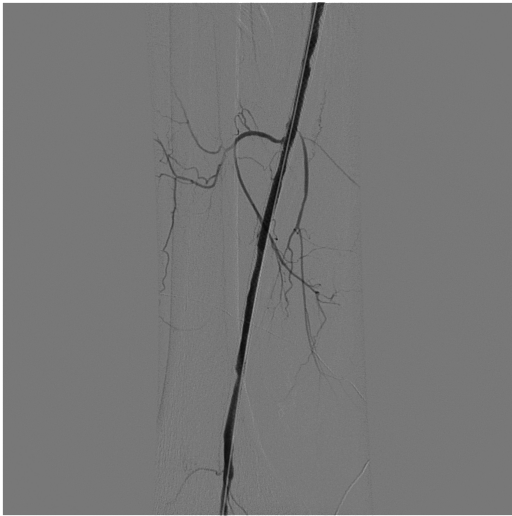


Figure 7. Control arteriography showing the femoropopliteal area

## DISCUSSION

Fabry disease is hereditary and is linked to the X chromosome, meaning that men have a severe form of the disease and transmit it to all of their daughters, but not to their sons. In the case described here, the patient was female and had a less severe form of FD caused by random inactivation of one of the X chromosomes (the Lyon hypothesis)<sup>2</sup> with manifestations such as those exhibited by this patient: angiokeratoma, intermittent claudication in response to minimal effort, prior ischemic stroke, and arterial thrombosis of a lower limb. However, the patient also exhibited certain signs and symptoms that are not typical of the disease, such as hyperhidrosis rather than hypohidrosis.

Although there is little literature on vascular involvement in FD, clinical and experimental evidence suggest that the process of infiltrative changes to the artery wall that lead to ischemia may differ from those observed in classic atherosclerosis, and FD-specific atherosclerosis is more diffuse and has a different composition to plaques, in addition to primarily involving small penetrating arterial vessels. As already mentioned, build-up of Gb3 leads to endothelial dysfunction and acceleration of the atherosclerotic process, caused by elevated levels of myeloperoxidase and reactive oxygen species. It is worth pointing out that when thrombophilias are also present, in particular factor V Leiden, severity of signs and symptoms is increased and events occur earlier.<sup>7</sup>

Many drug-based treatments are being studied; but agalsidase enzyme appears to be the most promising approach, treating the deficiency that causes disease, and should be initiated at onset of the first vascular

events, thus avoiding late treatment and increased risk of amputations and chronic kidney disease requiring dialysis. This medication is already registered for use in Brazil under the name fabrazyme (Genzyme® – Sanofi Company), but it is expensive.<sup>8</sup>

The patient in this case report had intermittent claudication with onset in adulthood that relapsed after surgery and drug treatment, which can be explained by deposition of glycosphingolipids such as Gb3 in the vascular endothelium and visceral and nervous system tissues, which is also related to another clinical finding in this patient - stroke.<sup>1</sup> With regard to the patient's family history, there was symptomatology compatible with FD in two brothers, in both cases with severe, fatal manifestations. The osteomuscular, cardiopulmonary, renal, gastrointestinal, dermatological, and vascular complications in FD patients cause morbidity and mortality. In view of this, practitioners should be alert to the symptoms and institute treatment rapidly, as described, in order to avert sequelae that have a negative impact on patient quality of life, such as major limb amputations. As illustrated by the explanations detailed above, it can be concluded that FD is a serious disease that can cause permanently incapacitating complications, but which can be treated with drugs and surgery, improving patient prognosis.

## REFERENCES

- Boggio P, Luna PC, Abad ME, Larralde M. Fabry disease. *An Bras Dermatol*. 2009;84(4):367-76. <http://dx.doi.org/10.1590/S0365-05962009000400008>. PMID:19851669.
- Chan B, Adam DN. A review of Fabry disease. *Skin Therapy Lett*. 2018;23(2):4-6. PMID:29562089.
- Utsumi K, Ueda K, Watanabe M, et al. Thrombosis in Japanese patients with Fabry disease. *J Neurol Sci*. 2009;283(1-2):83-5. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jns.2009.02.319>. PMID:19285316.
- Rob D, Karetova D, Golan L, Rucka D, Linhart A. Complex vascular involvement in Fabry disease: an unusual case of combined critical lower limb ischemia and deep vein thrombosis. *Int J Cardiovasc Res*. 2016;5(02):2. <http://dx.doi.org/10.4172/2324-8602.1000258>.
- Rombach SM, Twickler TB, Aerts JM, Linthorst GE, Wijburg FA, Hollak CE. Vasculopathy in patients with Fabry disease: current controversies and research directions. *Mol Genet Metab*. 2010;99(2):99-108. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ymgme.2009.10.004>. PMID:19900828.
- Eitzman DT, Bodary PF, Shen Y, et al. Fabry disease in mice is associated with age-dependent susceptibility to vascular thrombosis. *J Am Soc Nephrol*. 2003;14(2):298-302. <http://dx.doi.org/10.1097/01.ASN.0000043901.45141.D4>. PMID:12538729.
- Lenders M, Karabul N, Duning T, et al. Thromboembolic events in Fabry disease and the impact of factor V Leiden. *Neurology*. 2015;84(10):1009-16. <http://dx.doi.org/10.1212/WNL.0000000000001333>. PMID:25663229.
- Schiffmann R, Rapkiewicz A, Abu-Asab M, et al. Pathological findings in a patient with Fabry disease who died after 2.5 years of enzyme replacement. *Virchows Arch*. 2006;448(3):337-43. <http://dx.doi.org/10.1007/s00428-005-0089-x>. PMID:16315019.



---

**Correspondence**

Tiago Francisco Meleiro Zubiolo  
Hospital Santa Rita de Maringá  
Praça Sete de Setembro, 285  
CEP 87015-290 - Maringá (PR), Brasil  
Tel.: +55 (44) 99165-2525  
E-mail: tiagofmz@gmail.com

**Author information**

AOM - Board certified in Cirurgia Vascular, Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo; MSc in Técnicas Operatórias and Cirurgia Experimental, Universidade Federal de São Paulo.  
TFMZ, AFBB, JB and JFSN - Residents in Cirurgia Vascular, Hospital Santa Rita de Maringá.  
GNS, LFF and LGS - Undergraduates in Medicina, Faculdade Ingá.

**Author contributions**

Conception and design: AOM, TFMZ  
Analysis and interpretation: AOM, TFMZ  
Data collection: AFBB, JB, JFSN, GNS, LFF, LGS  
Writing the article: AOM, TFMZ, GNS, LFF, LGS  
Critical revision of the article: AOM, TFMZ, AFBB, JB, JFSN, GNS, LFF, LGS  
Final approval of the article\*: AOM, TFMZ, AFBB, JB, JFSN, GNS, LFF, LGS  
Statistical analysis: N/A.  
Overall responsibility: AOM

\*All authors have read and approved of the final version of the article submitted to J Vasc Bras.



# Trombose arterial recorrente em paciente com doença de Fabry: relato de caso

## *Recurrent arterial thrombosis in a patient with Fabry disease: case report*

Altino Ono Moraes<sup>1</sup>, Tiago Francisco Meleiro Zubiolo<sup>2</sup> , Augusto Felipe Bruchez Brito<sup>2</sup>, Jessica Belentani<sup>2</sup>, Juliano Fabrício Santos Neto<sup>2</sup>, Gisele Nayara dos Santos<sup>3</sup>, Lóren Fontinhas Faccin<sup>3</sup>, Luanna Gabarrão Silva<sup>3</sup>

### Resumo

A doença de Fabry é definida como uma doença rara de depósito lisossomal ligada ao cromossomo X que apresenta sintomas multissistêmicos, incluindo comprometimento vascular com eventos trombóticos. Paciente do sexo feminino, 57 anos, com diagnóstico de doença de Fabry há 11 anos, apresentava hiperidrose, hipoacusia e angiokeratoma nas mãos. Na história patológica pregressa, relatou episódio de acidente vascular encefálico isquêmico prévio aos 40 anos de idade e trombose arterial crônica agudizada em membro inferior direito há 1 ano, a qual foi tratada por meio de angioplastia com uso de stent, apresentando melhora temporária e recente recidiva do quadro. Os eventos trombóticos se enquadram nos sintomas típicos da doença de Fabry, e são resultantes do depósito de globotriaosilceramida no endotélio vascular, implicando em um estado pró-trombótico, justificando a reincidência dos sintomas e da trombose arterial em membro inferior.

**Palavras-chave:** doença de Fabry; cromossomo X; alfa-galactosidase.

### Abstract

Fabry disease is a rare disease, defined as an X-linked lysosomal deposition disease that presents with multisystemic symptoms, including vascular impairment with thrombotic events. A 57-year-old female patient diagnosed with Fabry disease 11 years previously, presented with hyperhidrosis, hypoacusis, and angiokeratoma on the hands. Her previous pathological history included an episode of ischemic stroke before the age of 40 years and chronic acute thrombosis in the right lower limb, 1 year previously, which had been treated with stent angioplasty, with temporary improvement followed by recent relapse of the condition. Thrombotic events fit the typical symptoms of Fabry disease and are caused by deposition of globotriaosylceramide in the vascular endothelium, constituting a prothrombotic state and explaining the recurrence of symptoms and arterial thrombosis in the lower limb.

**Keywords:** Fabry disease; X chromosome; alpha-galactosidase.

**Como citar:** Moraes AO, Zubiolo TFM, Brito AFB, et al. Trombose arterial recorrente em paciente com doença de Fabry: relato de caso. J Vasc Bras. 2020;19:e20190096. <https://doi.org/10.1590/1677-5449.190096>

<sup>1</sup>Instituto de Molestias Vasculares – IMV, Maringá, PR, Brasil.

<sup>2</sup>Hospital Santa Rita de Maringá, Maringá, PR, Brasil.

<sup>3</sup>Faculdade Ingá, Departamento de Medicina, Maringá, PR, Brasil.

Fonte de financiamento: Nenhuma.

Conflito de interesse: Os autores declararam não haver conflitos de interesse que precisam ser informados.

Submetido em: Setembro 06, 2019. Aceito em: Janeiro 07, 2020.

O estudo foi realizado no Hospital Maringá, Setor de Hemodinâmica, Maringá, PR, Brasil.

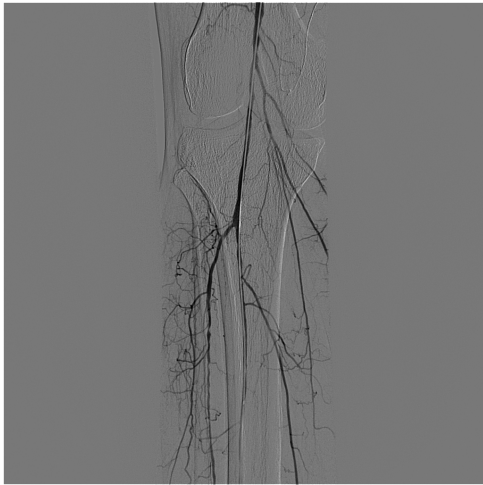
## ■ INTRODUÇÃO

A doença de Fabry (DF) é uma doença de depósito lisossomal causada por mutações no gene GLA no cromossomo X (Xq22.1)<sup>1,2</sup>. Sua incidência é de 1:117.000 na população geral e resulta em atividade diminuída ou ausente da enzima lisossômica alfa-galactosidase A (AGAL)<sup>3,4</sup>, levando ao acúmulo progressivo de globotriaosilceramida (Gb3) nas células de vários tecidos<sup>1,2</sup>. A DF apresenta sinais e sintomas multissistêmicos, incluindo angioqueratoma, acroparestesia, anormalidades da sudorese, córnea verticilata, dor crônica ou episódica, distúrbios cardiovasculares, cerebrovasculares e renais, como cardiomiopatia, arritmia, acidente vascular encefálico (AVE) e proteinúria, que acarretam uma expectativa de vida limitada<sup>1-6</sup>. O angioqueratoma é a manifestação cutânea mais comum, sendo encontrado principalmente nas mulheres e estando localizado no tronco e nos membros. A hipoidrose é o sinal mais comum relatado pelos pacientes em geral, sendo a hiperidrose menos comum, porém mais prevalente em mulheres<sup>4</sup>. A dor é possivelmente causada pela deposição de Gb3 nos gânglios da raiz dorsal e nos gânglios simpáticos, ou por neuropatia de pequenas fibras, que também está associada à falta da percepção da temperatura. A dor episódica na DF, denominada “crise de Fabry”, geralmente começa nas extremidades e irradia-se proximalmente, podendo ser desencadeada por exercício, doenças, mudanças de temperatura, ou outros estresses físicos e emocionais<sup>1,4</sup>. O acúmulo progressivo de Gb3 nas células endoteliais vasculares resulta na conversão da superfície do endotélio em estado pró-coagulante e pró-inflamatório, desempenhando um papel crítico na patogênese e na progressão de acidentes trombóticos<sup>3,6</sup>, que apresentam uma incidência de 15% em indivíduos com DF<sup>3</sup>. O comprometimento vascular nesses pacientes é complexo, apresentando envolvimento de pequenas artérias, além do comprometimento difuso dos sistemas arterial e venoso. O armazenamento de Gb3 no território arterial e a subsequente proliferação de células musculares lisas são considerados as primeiras manifestações de envolvimento vascular<sup>3-5</sup>. Portanto, os indivíduos com DF estão predispostos a complicações trombóticas arteriais prematuras, e este trabalho tem como objetivo relatar um caso que exemplifica essa situação.

## ■ DESCRIÇÃO DO CASO

Paciente do sexo feminino, 57 anos de idade, com diagnóstico de DF desde 2007, com confirmação a partir de estudo genético apresentando alteração do gene GLA, com presença de variante p.R342Q. Tabagista, portadora de hipertensão arterial sistêmica, sem complicações renais e cardíacas. Apresenta

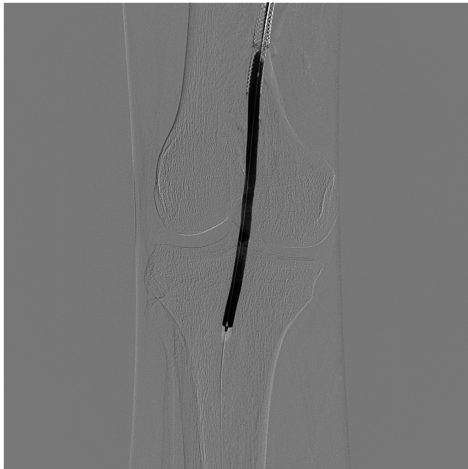
hiperidrose, hipoacusia e angioqueratoma nas mãos. Relata ausência de outros sintomas durante todo o curso da doença. Possui antecedentes cirúrgicos de três cesáreas, cirurgia de varizes, blefaroplastia, lipoaspiração e mamoplastia. Pertencente a uma família de nove irmãos, sendo que cinco desses foram diagnosticados com a doença (dois homens e três mulheres), incluindo a paciente. Sua mãe, sem diagnóstico, e os dois irmãos apresentaram insuficiência renal por volta da quarta década de vida. Teve um episódio de AVE isquêmico aos 40 anos de idade, sem sequelas. Há dois anos, apresentou quadro de dor ao repouso em membro inferior direito, sendo submetida a angiografia do membro seguida de angioplastia transluminal percutânea com implante de stent Supera Abbott® em artéria femoral superficial (AFS) direita, apresentando sucesso técnico e desaparecimento da dor. Foi feito controle com eco-Doppler colorido (EDC) de membros em intervalos de 3 meses, que mostrava perviedade do stent usando terapia de dupla antiagregação plaquetária com ácido acetilsalicílico (AAS) 100 mg e clopidogrel 75 mg, até que, após 9 meses de seguimento, a paciente começou a referir claudicação intermitente de membro inferior direito para 50 metros. Foi então realizada angiotomografia, que mostrou stent pérvio e estenose crítica de artéria poplítea direita distal (Figura 1). No segundo procedimento, fizemos apenas angioplastia com balão farmacológico Freeway Eurocor®, com resultado excelente (Figuras 2 e 3). Após o procedimento, optamos por iniciar rivaroxabana 20 mg/dia e AAS 100 mg/dia. Aos 12 meses de seguimento, após a segunda intervenção, a paciente apresentou dor aguda e parestesia em perna e pé direitos. Foi submetida a arteriografia de urgência, que mostrou oclusão proximal de AFS direita (Figura 4), sendo então implantado cateter Fountain Merit® e feita infusão contínua, em bomba infusora, de 50 mg de alteplase por 24 horas. Após a infusão, a paciente foi levada à hemodinâmica para realização de nova arteriografia, que demonstrou abertura total da AFS e do segmento 1 da artéria poplítea direita (Figura 5) e estenose de 90% do segmento 2 da artéria poplítea direita. Optou-se então por implante de novo stent Supera® e angioplastia, com ótimo resultado e reperfusão total da árvore arterial (Figuras 6 e 7). Foi reintroduzida rivaroxabana 20 mg/dia, e está sendo realizado acompanhamento com EDC em intervalos de 3 meses. A paciente em questão apresenta alguns sintomas não típicos da doença, como hiperidrose. Os eventos trombóticos são resultantes do depósito de Gb3 no endotélio vascular, implicando em um estado pró-trombótico e justificando a reincidência dos sintomas e da trombose arterial em membro inferior.



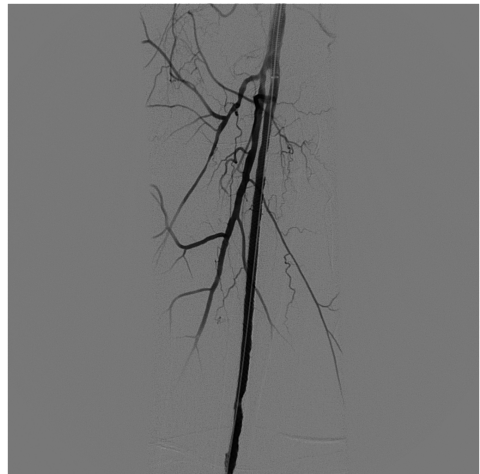
**Figura 1.** Arteriografia evidenciando estenose crítica em artéria poplítea distal ao stent.



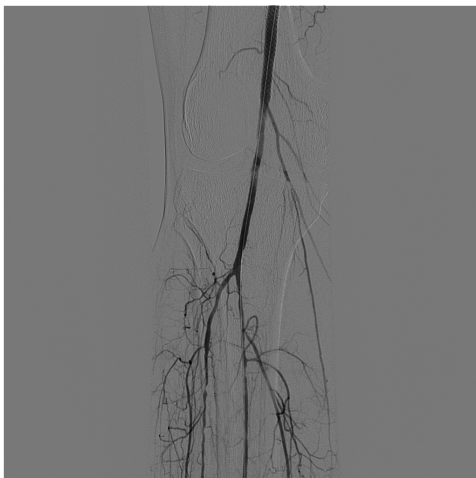
**Figura 4.** Arteriografia mostrando oclusão da artéria femoral superficial em segmento proximal.



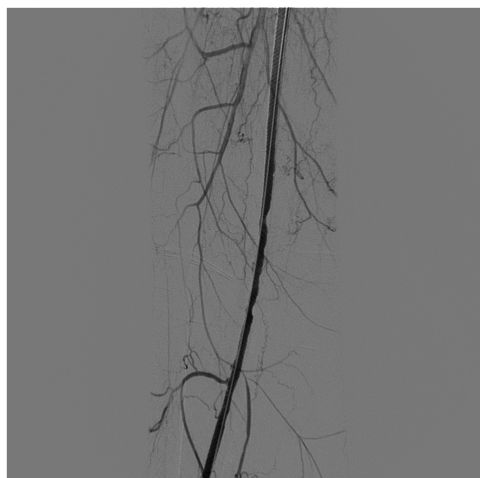
**Figura 2.** Angioplastia de artéria poplítea utilizando balão farmacológico.



**Figura 5.** Arteriografia após infusão do trombolítico alteplase durante 24 horas.



**Figura 3.** Resultado final pós-angioplastia de artéria poplítea utilizando balão farmacológico.



**Figura 6.** Resultado final pós-angioplastia com stent em artéria femoral superficial.



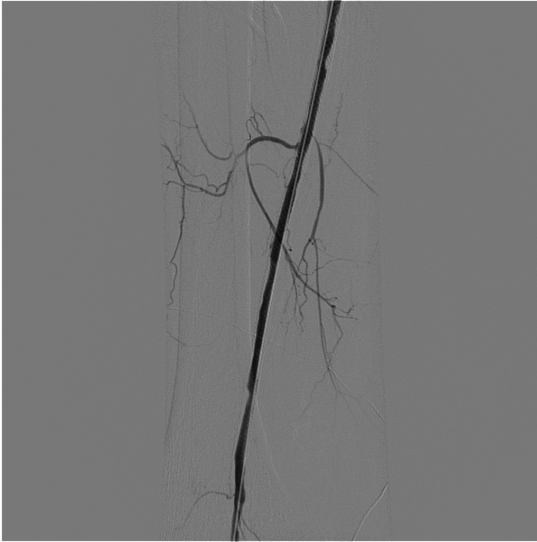


Figura 7. Arteriografia de controle do território femoropoplíteo.

## ■ DISCUSSÃO

A DF tem caráter hereditário e é relacionada ao cromossomo X; sendo assim, os homens apresentam a doença de forma grave e transmitem-na a todas as filhas, mas não aos filhos. No caso em questão, trata-se de uma paciente do sexo feminino, em que a DF se apresenta de forma menos grave, devido à inativação aleatória de um dos cromossomos X (hipótese de Lyon)<sup>2</sup>, e tem manifestações como as apresentadas pela paciente: angioqueratoma, claudicação intermitente aos mínimos esforços, AVE isquêmico prévio e a trombose arterial de membro inferior. Mas a paciente aqui relatada também apresenta alguns sinais e sintomas não típicos da doença, como hiperhidrose em vez de hipoidrose.

Embora o envolvimento vascular na DF tenha escassa literatura, evidências clínicas e experimentais sugerem que o processo de mudanças infiltrativas na parede arterial levando à isquemia pode diferir daquele observado na aterosclerose clássica, sendo as ateroscleroses específicas da DF mais difusas e com composição diferente das placas, além de envolverem principalmente os pequenos vasos arteriais penetrantes. Com já comentado, com o acúmulo de Gb3 ocorre disfunção endotelial e aceleração do processo aterosclerótico, causadas pelo aumento nos níveis de mieloperoxidase e de espécies reativas de oxigênio. Ressalta-se que a associação com trombofilias, principalmente com a presença do fator V de Leiden, leva a uma maior gravidade dos sinais e sintomas e à ocorrência de eventos mais precoces<sup>7</sup>.

Diversos tratamentos farmacológicos estão em estudo; porém, o uso da enzima agalsidase se mostrou

mais promissor para suprir a deficiência causadora da doença, devendo ser iniciado com os primeiros eventos vasculares, evitando início tardio e maiores riscos de amputações e de doença renal crônica dialítica. Trata-se de um medicamento já registrado para uso no território nacional com o nome de fabrazyme (Genzyme® – Sanofi Company), mas tem custo muito elevado<sup>8</sup>. A paciente deste relato apresenta claudicação intermitente iniciada na idade adulta, recidivada após cirurgia e uso de medicamentos, fato que pode ser explicado pelo depósito dos glicosfingolipídeos como a Gb3 no endotélio vascular, nos tecidos viscerais e do sistema nervoso, que também se relaciona a outro achado clínico da paciente, o AVE<sup>1</sup>. Quanto ao histórico familiar da paciente, há sintomatologia compatível com a DF em dois irmãos do sexo masculino, sendo as manifestações graves e fatais em ambos. As complicações osteomusculares, cardiopulmonares, renais, gastrointestinais, dermatológicas e vasculares implicam na morbimortalidade dos portadores da DF. Sendo assim, deve-se atentar aos sintomas e fazer o tratamento rapidamente, conforme relatado, a fim de evitar sequelas que afetem negativamente a qualidade de vida do paciente, como uma amputação maior de membro. Portanto, por meio das explanações aqui apresentadas, conclui-se que a DF é uma doença grave, com possíveis complicações incapacitantes permanentes, mas com possibilidade de tratamento medicamentoso e cirúrgico, dando assim um prognóstico melhor aos pacientes.

## ■ REFERÊNCIAS

1. Boggio P, Luna PC, Abad ME, Larralde M. Fabry disease. *An Bras Dermatol*. 2009;84(4):367-76. <http://dx.doi.org/10.1590/S0365-05962009000400008>. PMID:19851669.
2. Chan B, Adam DN. A review of Fabry disease. *Skin Therapy Lett*. 2018;23(2):4-6. PMID:29562089.
3. Utsumi K, Ueda K, Watanabe M, et al. Thrombosis in Japanese patients with Fabry disease. *J Neurol Sci*. 2009;283(1-2):83-5. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jns.2009.02.319>. PMID:19285316.
4. Rob D, Karetova D, Golan L, Rucka D, Linhart A. Complex vascular involvement in Fabry disease: an unusual case of combined critical lower limb ischemia and deep vein thrombosis. *Int J Cardiovasc Res*. 2016;5(02):2. <http://dx.doi.org/10.4172/2324-8602.1000258>.
5. Rombach SM, Twickler TB, Aerts JM, Linthorst GE, Wijburg FA, Hollak CE. Vasculopathy in patients with Fabry disease: current controversies and research directions. *Mol Genet Metab*. 2010;99(2):99-108. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ymgme.2009.10.004>. PMID:19900828.
6. Eitzman DT, Bodary PF, Shen Y, et al. Fabry disease in mice is associated with age-dependent susceptibility to vascular thrombosis. *J Am Soc Nephrol*. 2003;14(2):298-302. <http://dx.doi.org/10.1097/01.ASN.0000043901.45141.D4>. PMID:12538729.
7. Lenders M, Karabul N, Duning T, et al. Thromboembolic events in Fabry disease and the impact of factor V Leiden.

Neurology. 2015;84(10):1009-16. <http://dx.doi.org/10.1212/WNL.0000000000001333>. PMID:25663229.

8. Schiffmann R, Rapkiewicz A, Abu-Asab M, et al. Pathological findings in a patient with Fabry disease who died after 2.5 years of enzyme replacement. *Virchows Arch.* 2006;448(3):337-43. <http://dx.doi.org/10.1007/s00428-005-0089-x>. PMID:16315019.

---

#### Correspondência

Tiago Francisco Meleiro Zubiolo  
Hospital Santa Rita de Maringá  
Praça Sete de Setembro, 285  
CEP 87015-290 - Maringá (PR), Brasil  
Tel.: (44) 99165-2525  
E-mail: [tiagofmz@gmail.com](mailto:tiagofmz@gmail.com)

#### Informações sobre os autores

AOM - Especialista em cirurgia vascular, Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo; Mestre em Técnicas Operatórias e Cirurgia Experimental, Universidade Federal de São Paulo.  
TFMZ, AFBB, JB e JFSN - Residentes em Cirurgia Vascular, Hospital Santa Rita de Maringá.  
GNS, LFF e LGS - Graduandas em Medicina, Faculdade Ingá.

#### Contribuição dos autores

Concepção e desenho do estudo: AOM, TFMZ  
Análise e interpretação dos dados: AOM, TFMZ  
Coleta de dados: AFBB, JB, JFSN, GNS, LFF, LGS  
Redação do artigo: AOM, TFMZ, GNS, LFF, LGS  
Revisão crítica do texto: AOM, TFMZ, AFBB, JB, JFSN, GNS, LFF, LGS  
Aprovação final do artigo\*: AOM, TFMZ, AFBB, JB, JFSN, GNS, LFF, LGS  
Análise estatística: N/A.  
Responsabilidade geral pelo estudo: AOM

\*Todos os autores leram e aprovaram a versão final submetida ao J Vasc Bras.