

Complicações auditivas da doença de Fabry: Desafios e perspectivas terapêuticas

Auditory complications of Fabry disease: Challenges and therapeutic perspectives

Complicaciones auditivas de la enfermedad de Fabry: Desafíos y perspectivas terapéuticas

Recebido: 06/06/2025 | Revisado: 15/06/2025 | Aceitado: 16/06/2025 | Publicado: 19/06/2025

Laura Viotti Brant

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4804-3718>

Centro Universitário de Patos de Minas, Brasil

E-mail: lauraaviotii@gmail.com

Marcela Silva Lima

ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-8988-9392>

Centro Universitário de Patos de Minas, Brasil

E-mail: marcelasl@yahoo.com.br

Resumo

A Doença de Fabry (DF) é uma condição genética rara ligada ao cromossomo X, caracterizada pela deficiência da enzima alfa-galactosidase A, levando ao acúmulo de glicosfingolipídeos e comprometimento multissistêmico. Este estudo, baseado em uma revisão integrativa da literatura, tem como objetivo investigar a relação entre DF e alterações auditivas, como zumbido, vertigem e perda auditiva súbita ou progressiva. Os dados mostram que pacientes com DF apresentam risco significativamente maior para distúrbios cocleovestibulares devido à patologia vascular subjacente. A avaliação audiológica precoce é fundamental, especialmente em pacientes com acometimento renal, cardíaco ou neurológico. A terapia de reposição enzimática (TRE) demonstrou ser eficaz na estabilização da progressão da doença e na melhoria da qualidade de vida, sendo recomendada sua introdução precoce. O estudo reforça a importância do diagnóstico precoce e do rastreamento otorrinolaringológico sistemático em indivíduos com DF.

Palavras-chave: Zumbido; Perda auditiva; Alfa-Galactosidase.

Abstract

Fabry Disease (FD) is a rare X-linked genetic disorder characterized by a deficiency of the enzyme alpha-galactosidase A, resulting in the accumulation of glycosphingolipids and multisystemic involvement. This study, based on an integrative literature review, aims to investigate the relationship between DM and auditory alterations such as tinnitus, vertigo, and sudden or progressive hearing loss. Data show that patients with FD have a significantly increased risk of cochleovestibular disorders due to underlying vascular pathology. Early audiological evaluation is essential, particularly in patients with renal, cardiac, or neurological complications. Enzyme replacement therapy (ERT) has proven effective in stabilizing disease progression and improving quality of life, with early initiation being recommended. The study highlights the importance of early diagnosis and systematic otolaryngological screening in individuals with FD.

Keywords: Tinnitus; Hearing-loss; Alpha-Galactosidase.

Resumen

La Enfermedad de Fabry (EF) es un trastorno genético raro ligado al cromosoma X, caracterizado por la deficiencia de la enzima alfa-galactosidasa A, lo que provoca la acumulación de glicosfingolipidos y un compromiso multissistémico. Este estudio, basado en una revisión integradora de la literatura, tiene como objetivo investigar la relación entre la DM y las alteraciones auditivas, como el tinnitus, el vértigo y la pérdida auditiva súbita o progresiva. Los datos muestran que los pacientes con EF tienen un riesgo significativamente mayor de trastornos cocleovestibulares debido a la patología vascular subyacente. La evaluación audiológica temprana es fundamental, especialmente en pacientes con complicaciones renales, cardíacas o neurológicas. La terapia de reemplazo enzimático (TRE) ha demostrado ser eficaz para estabilizar la progresión de la enfermedad y mejorar la calidad de vida, recomendándose su inicio precoz. El estudio refuerza la importancia del diagnóstico temprano y del cribado otorrinolaringológico sistemático en personas con EF.

Palabras clave: Tinnitus; Pérdida auditiva; Alfa-Galactosidasa.

1. Introdução

A Doença de Fabry (DF) é uma condição genética ligada ao cromossomo X, definida pela deficiência da enzima alfa-galactosidase A. Essa alteração resulta no acúmulo de globotriaosilceramida (Gb3) dentro dos lisossomos, afetando o metabolismo dos glicoesfingolipídeos (GSL). A concentração progressiva de Gb3 provoca danos em diversos órgãos e sistemas como, cardiovascular, renal e nervoso, o que ocasiona complicações sistêmicas graves. Dessa forma, a identificação precoce dessa patologia é crucial para tratamento e controle da progressão da doença (Rocha, 2020). A incidência é estabelecida entre 1:40.000 e 1:117.000, porém estudos recentes indicam uma prevalência maior, atribuídas a fatores de risco, demográficos e étnicos (Stork *et al.*, 2024).

Desse modo, embora a herança seja ligada ao X, mulheres heterozigotas também podem ser afetadas. No entanto, homens homozigotos apresentam manifestações mais graves e de maneira precoce devido à ausência total da atividade enzimática (Holy, 2021). Assim, essa alteração tem repercussões clínicas importantes como, acroparestesia, dor abdominal, diarreia, neuropatia, hiperidrose e envolvimento cerebral e ocular (Yazdanfard, 2022). Além disso, outro sintoma frequente em pacientes portadores desta patologia são os distúrbios vestibulococleares, que podem levar a perda auditiva súbita ou progressiva e assimétrica e vertigem (Stork *et al.*, 2024).

A perda auditiva geralmente começa na segunda e na quarta década de vida para homens e mulheres, respectivamente. Assim, homens homozigotos costumam ter essa alteração mais precoce e grave do que as mulheres heterozigotas. Dessa forma, os indivíduos do sexo masculino que sofrem de insuficiência renal e/ou problemas cerebrovasculares e que não tem atividade da enzima, tem risco aumentado para desenvolver perda súbita da audição (Ciceran, 2019).

Assim, o impacto auditivo no DF não foi investigado de maneira profunda. Embora as alterações auditivas não sejam letais, estas prejudicam a qualidade de vida do paciente (Yazdanfard, 2022). O tratamento e as orientações para uma pessoa que recentemente foi diagnosticada com essa patologia, envolve a documentação dos sintomas, a avaliação da possibilidade da terapia de substituição enzimática (TRE) e o acompanhamento da evolução da patologia. O diagnóstico precoce dos indivíduos afetados é importante para o início da TRE o mais rápido possível, assim, é recomendada a avaliação clínica na infância se houver uma mutação conhecida na família. No entanto, sem um histórico familiar, a identificação precoce da doença é limitada devido a variabilidade e imprevisibilidade das manifestações. Logo, a adição global da triagem neonatal possibilitou o aumento dessa detecção no início da vida (Clarke, 2021). Este estudo, baseado em uma revisão integrativa da literatura, tem como objetivo investigar a relação entre DF e alterações auditivas, como zumbido, vertigem e perda auditiva súbita ou progressiva.

2. Metodologia

Trata-se de uma pesquisa de natureza qualitativa (Pereira *et al.*, 2018) e do tipo de revisão narrativa da literatura (Casarin *et al.*, 2020) a qual foi realizada fundamentada na estratégia PICO (P = Paciente, problema ou População; I = Intervenção; C = Comparação, se aplicável; O = Desfecho), sendo, P: paciente diagnosticados com Doença de Fabry; I: terapia de reposição enzimática (TRE) e intervenções respetivas emergentes; C: pacientes sem tratamento ou com tratamento tardio; O: estabilização da progressão da doença, melhora da qualidade de vida e redução de complicações sistêmicas. O objetivo é direcionar a condução de estudos futuros e identificar palavras-chave relevantes para a pesquisa. A questão central que norteou o estudo foi a importância de intervenções terapêuticas precoces na doença para melhorar desfechos clínicos e redução de impactos na vida dos pacientes. A pesquisa foi realizada através do acesso online nas bases de dados LILACS, SciELO e National Library of Medicine (PubMed MEDLINE).

A coleta de dados se iniciou em agosto de 2024, em que foi realizada a busca de artigos sobre a temática pretendida utilizando as terminologias cadastradas nos Descritores em Ciências de Saúde (DeCs), combinados entre si por operadores

booleanos “and”, “or” ou/e “not”. Os descritores selecionados em inglês foram: “Glycosphingolipids”, “Diagnosis”, “Hearing Loss”, “Vertigo”, “Enzyme Replacement Therapy”; “Fabry Disease”; “Genetic Testing”; “Etiology”, “Tinnitus”. Como critérios de inclusão, foram considerados artigos publicados nos últimos 5 anos, em português e inglês, e pertinentes ao tema da pesquisa. Artigos que não continham metodologia com resultados claros ou suficientemente detalhados foram excluídos, assim como aqueles que não estavam disponíveis para a leitura na íntegra e os estudos com dados insuficientes ou irrelevantes. Os dados serão analisados de maneira descritiva, buscando sintetizar as informações encontradas na revisão de literatura, com ênfase nos aspectos principais e nos padrões observados. Os resultados serão expostos de forma organizada e objetiva, utilizando quadros para melhorar a clareza e a compreensão, garantindo uma análise precisa e acessível ao público leitor.

Os resultados obtidos serão utilizados exclusivamente para garantir a confiabilidade e o cumprimento dos objetivos da pesquisa. Essas informações serão aplicadas na elaboração dos artigos e resumos destinados à publicação em periódicos especializados, bem como em apresentações em eventos da área da saúde, contribuindo assim para ampla divulgação do tema estudado.

3. Resultados e Discussão

A Doença de Fabry está associada a manifestações auditivas específicas, como, perda auditiva, surdez súbita e zumbido. Assim, foi definido que as chances de surdez súbita em indivíduos com DF são 1,68 vezes maiores do que quando comparados à população geral não diagnosticada. Além disso, o risco de tinnitus e perda auditiva são 51% e 25% mais elevadas, respectivamente (Cheng et al., 2024).

A forma clássica da Doença de Fabry geralmente se manifesta quando a atividade da enzima alfa-galactosidase A está extremamente reduzida (abaixo de 3% do normal) ou ausente. Os sintomas costumam surgir de maneira inespecífica ainda na infância, com acroparestesias e episódios de dor neuropática, frequentemente desencadeados ou agravados por variações de temperatura, estresse, esforço físico ou febre (Schiffmann et al, 2017).

Os sintomas cocleovestibulares na DF incluem perda auditiva, que pode ser gradual ou repentina, além do zumbido, vertigem e tontura. Esses sinais surgem devido às alterações histopatológicas nas estruturas cocleovestibulares e ao acúmulo de glicoesfingolípídeos, principalmente no endotélio e nas células musculares lisas da microvasculatura. Essas alterações causam estenose e trombose nas pequenas artérias e arteríolas, o que leva à degeneração na cóclea, órgãos otolíticos e canais semicirculares (Ciceran, 2019).

O diagnóstico da DF é mais simples no sexo masculino, mas apresenta dificuldades no sexo feminino e indivíduos com variantes genéticas específicas. Nesse contexto, recomenda-se uma abordagem diagnóstica abrangente, que inclui história clínica e familiar detalhada, exames físicos, avaliações clínicas e bioquímicas, testes genéticos, técnicas de imagem e consultas especializadas. Além disso, determinados achados, como acroparestesia, angioceratomas e córnea verticilata, podem fornecer pistas importantes para o diagnóstico (Zakaria et al., 2024).

Em homens com suspeita de DF, a medição da alfa-galactosidase A é essencial, pois níveis abaixo de 1% são indicativos da forma clássica da doença. No entanto, nas mulheres, a atividade dessa enzima pode variar e, muitas vezes, permanece dentro da faixa normal, mesmo que apresentem sintomas clínicos, sendo que várias delas ainda desenvolvem a doença de maneira significativa. Ademais, o envolvimento cocleovestibular costuma ocorrer após manifestações renais, cardíacas, neurológicas e pulmonares, principalmente após os trinta anos de idade (Zakaria et al., 2024).

O diagnóstico genético da Doença de Fabry é realizado por meio do sequenciamento do gene GLA, sendo um exame de grande importância. A identificação de variantes patogênicas ou potencialmente pat Arends M, Wanner C, Hughes D, et al. Characterization of classical and nonclassical Fabry disease: a multicenter study. J Am Soc Nephrol. 2017;28:1631–

1641.ogênicas confirma o diagnóstico, enquanto variantes benignas ou provavelmente benignas descartam a doença (Silva et al., 2022). No entanto, é comum o surgimento de novas variantes ou variantes de significado incerto (VUS), o que pode tornar o resultado inconclusivo. Por isso, esse teste é considerado complementar, sendo especialmente relevante em casos nos quais a atividade enzimática se encontra dentro da faixa normal.

A patologia vascular é considerada a principal causa de distúrbios auditivos, como perda auditiva, surdez súbita e zumbido. A surdez súbita, também conhecida como perda auditiva neurosensorial súbita, é uma emergência médica que demanda atendimento clínico imediato e tratamento urgente. Ela é caracterizada por uma perda auditiva de 30 decibéis ou mais em pelo menos três frequências adjacentes, ocorrendo dentro de um período de 72 horas ou menos. Recentemente, a etiologia vascular tem sido favorecida para explicar a surdez súbita, devido a características clínicas como o início repentino e a alta associação com doenças tromboembólicas. De maneira semelhante, a patologia vascular é frequentemente identificada como a principal causa de perda auditiva neurosensorial progressiva e zumbido em diversos estudos (Cheng et al., 2024).

O rastreamento otorrinolaringológico deve ser sistemático, pois quase metade dos adultos assintomáticos (46,7%) apresentaram perda auditiva relacionada a DF, principalmente em altas frequências. Dessa forma, 50% dos adultos assintomáticos apresentaram envolvimento no canal lateral. Assim, a ausência de correlação de sintomas e envolvimento vestibular pode ser explicada por um déficit bilateral simétrico, que progride lentamente, permitindo que mecanismos compensatórios se desenvolvam. Desse modo, o comprometimento de órgãos foi associado ao envolvimento vestibular: em 60% dos casos com complicações renais, 61,5% com complicações cardíacas e 71% com implicações cerebrovasculares (Eyerman et al., 2019).

Exames de tomografia computadorizada e ressonância magnética com angiografia mostram aumento dos canais vasculares nos ossos temporais e alongamento e dilatação das artérias cerebrais médias e do círculo de Willis, especialmente nas artérias carótidas internas e basilares (Ciceran, 2019).

O tratamento da DF é baseado principalmente na terapia de reposição enzimática (TRE), sendo que as enzimas agalsidase alfa e agalsidase beta são as opções mais comuns. Nos Estados Unidos, apenas a agalsidase beta é aprovada, enquanto ambas as formas são utilizadas na Europa. A administração da TRE ocorre por meio de injeções intravenosas quinzenais, com doses variáveis conforme o tipo de enzima. A TRE é recomendada para homens sintomáticos a partir dos 18 anos, mulheres sintomáticas e crianças com manifestações graves (Zakaria et al., 2024).

A TRE e a terapia com chaperona, visam reduzir o acúmulo intracelular de Gb3. Assim, o seu mecanismo de ação substitui a AGAL endógena deficiente, enquanto a outra corrige a AGAL, melhorando o tráfego intracelular e aumentando a atividade enzimática. Posteriormente, essas intervenções terão como objetivo reduzir o conteúdo de Gb3, enquanto o tratamento de redução de substrato almejam prevenir a síntese de Gb3 novamente (Lenders, 2021).

4. Conclusão

A Doença de Fabry é uma condição genética rara e progressiva, cujo impacto cocleovestibular tem sido subestimado. A presença de manifestações auditivas, como perda auditiva súbita ou progressiva, zumbido e vertigem, evidencia a necessidade de um acompanhamento otorrinolaringológico sistemático. O diagnóstico precoce, aliado à terapia de reposição enzimática e a novas abordagens terapêuticas, é essencial para minimizar complicações e melhorar a qualidade de vida dos pacientes. Diante disso, estudos mais aprofundados sobre os sintomas audiovestibulares e o desenvolvimento de estratégias terapêuticas personalizadas são fundamentais para o avanço no manejo clínico da doença.

Referências

- Arends, M., Wanner, C., Hughes, D. et al. (2017). *Characterization of classical and nonclassical Fabry disease: a multicenter study*. *J Am Soc Nephrol*, 28: 1631–41.
- Casarin, S. T. et al. (2020). *Tipos de revisão de literatura: considerações das editoras do Journal of Nursing and Health*. *Journal of Nursing and Health*, 10 (5). <https://periodicos.ufpel.edu.br/index.php/enfermagem/article/view/19924>
- Cicéran, A. & Maio, S. (2016). *Cochleovestibular manifestations in Fabry disease*. *Journal of Inborn Errors of Metabolism and Screening*, 4, 232640981666135.
- Cheng, Y.-F., Xirasagar, S., Chen, C.-S., Niu, D.-M., & Lin, H.-C. (2022). *Association of Fabry disease with hearing loss, tinnitus, and sudden hearing loss: A nationwide population-based study*. *Journal of Clinical Medicine*, 11(24), 7396.
- Dutra-Clarke, M., Tapia, D., Curtin, E., Rüniger, D., Lee, G. K., Lakatos, A., Alandy-Dy, Z., Freedkin, L., Hall, K., Ercelen, N., Alandy-Dy, J., Knight, M., Pahl, M., Lombardo, D., & Kimonis, V. (2021). *Variable clinical features of patients with Fabry disease and outcome of enzyme replacement therapy*. *Molecular Genetics and Metabolism Reports*, 26, 100700.
- Eyermann, C., Raguin, T., Rohmer, D., Noël, E., & Charpiot, A. (2019). *Cochleovestibular manifestations in Fabry disease: Importance of screening and systematic ENT evaluation*. *European Annals of Otorhinolaryngology, Head and Neck Diseases*, 136(4), 273–9.
- Holy, R., Hložková, T., Procházková, K., Kalfert, D., Hybnerová, F., Ebelová, D., Streubel, B., Chovanec, M., Gal, B., & Linhart, A. (2021). *Prevalence of Fabry disease in men with tinnitus and sensorineural hearing loss*. *Journal of Applied Biomedicine*, 19(1), 57–61.
- Lenders, M. & Brand, E. (2021). *Fabry disease: The current treatment landscape*. *Drugs*, 81(6), 635–45.
- Lenders, M., Cnaan-Kühl, S., Krämer, J., Duning, T., Reiermann, S., Sommer, C., ... Brand, E. (2016). *Patients with Fabry disease after enzyme replacement therapy dose reduction and switch: 2-year follow-up*. *Journal of the American Society of Nephrology*, 27, 952–62.
- Neumann, P., et al. (2013). *Guía para el diagnóstico, seguimiento y tratamiento de la enfermedad de Fabry*. *Medicina*, 73(5), 482–94.
- Pereira A. S. et al. (2018). *Metodologia da pesquisa científica*. [free e-book]. Editora da UAB/NTE/UFMS.
- Rocha, G. S., Ferrari, M. D., Balhester, M. V., Paz, O. T., Vagnini, L., Fonseca, J., Carneiro, Z. A., & Lourenço, C. M. (2021). *Apresentação pediátrica da doença de Fabry: Sintomas comuns levando ao diagnóstico de uma doença rara*. *Revista Pediátrica SOPERJ*, 21(4), 211–7.
- Rodrigues, J., Azevedo, O., Sousa, N., Cunha, D., Mexedo, A. & Fonseca, R. (2018). *Inner ear involvement in Fabry disease: Clinical and audiometric evaluation of a large cohort of patients followed in a reference centre*. *European Journal of Medical Genetics*, 61(6), 341–7. <https://doi.org/10.1016/j.ejmg.2018.01.006>
- Schiffmann, R. et al. (2017). *Screening, diagnosis, and management of patients with Fabry disease: Conclusions from a "Kidney Disease: Improving Global Outcomes" (KDIGO) controversies conference*. *Kidney International*, 91, 284–93.
- Silva, C. A. et al. (2022). *Consenso brasileiro de doença de Fabry: Recomendações de diagnóstico, triagem e tratamento*. Comitê de Doenças Raras (Comdora) – SBN. *Jornal Brasileiro de Nefrologia*, 44(2), 249–67.
- Soares, B. L. (2024). *Avanços no diagnóstico da Doença de Fabry: Uma revisão de patentes dos últimos 20 anos* (Trabalho de Conclusão de Curso de Graduação, Universidade Federal de Sergipe). Universidade Federal de Sergipe.
- Storck, K., Stenzl, A., Regenbogen, C., Hofauer, B., & Knopf, A. (2024). *Neuro-otological manifestations in Fabry disease – A retrospective single center study*. *HNO*, 72(1), 16–24.
- Suntjens, E., Dreschler, W. A., Hess-Erga, J., Skrunes, R., Wijburg, F. A., Linthorst, G. E., Tøndel, C., & Biegstraaten, M. (2017). *Hearing loss in children with Fabry disease*. *Journal of Inherited Metabolic Disease*, 40, 725–31.
- Whybra, C., Kampmann, C., Krummenauer, F., Ries, M., Mengel, E., Miebach, E., Baehner, F., Kim, K., Bajbouj, M., Schwarting, A., Gal, A., & Beck, M. (2004). *The Mainz Severity Score Index: A new instrument for quantifying the Anderson-Fabry disease phenotype, and the response of patients to enzyme replacement therapy*. *Clinical Genetics*, 65, 299–307.
- Yang, T.-H., Xirasagar, S., Cheng, Y.-F., Chen, C.-S., & Lin, H.-C. (2024). *Increased prevalence of peripheral vestibular disorder among patients with Fabry disease*. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 19(1), 1–7.
- Yazdanfard, P. D. W., Effraimidis, G., Madsen, C. V., Nielsen, L. H., Rasmussen, Å. K., Petersen, J. H., Sørensen, S. S., Køber, L., Abreu, V. H. F., & Larsen, V. A. (2022). *Hearing loss in Fabry disease: A 16-year follow-up study of the Danish nationwide cohort*. *Molecular Genetics and Metabolism Reports*, 31, 100841.
- Zakaria, Y., Yahya, N. & Kissani, N. (2024). *Cochleovestibular signs as the first manifestation of Fabry disease: A case report and literature review*. *Cureus*, 16 (3), e22985.